(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293029 (13) A2

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2023.01.31**

(22) Дата подачи заявки
**2018.03.01**

(51) Int. Cl. ***C07D 403/08*** (2006.01)
***C07F 9/572*** (2006.01)

## (54) АРИЛЬНЫЕ, ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАРУШЕНИЙ

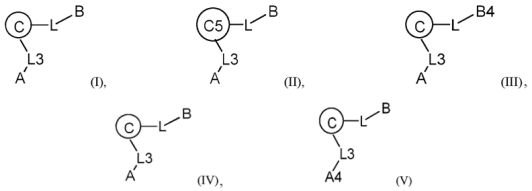
(31) **62/465,782; 62/466,301**
(32) **2017.03.01; 2017.03.02**
(33) **US**
(62) **201992005; 2018.03.01**

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

(72) Изобретатель:
**Уайлс Джейсон Аллан, Фадке Авинаш С., Дешпанде Милинд, Агарвал Атул, Чэнь Давэй, Гадхачанда Венкат Рао, Хашимото Акихиро, Пэйс Годвин, Ван Цюпин, Ван Сянчжу, Бэрриш Джоэль Чарльз, Гринли Уилльям, Истман Кайл Дж. (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Предложены ингибиторы фактора D, фармацевтические композиции и их применение, а также способы их получения. Предложенные соединения включают соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV и формулы V или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции. Описанные здесь ингибиторы нацелены на фактор D и ингибируют или регулируют каскад комплемента.




202293029 A2

202293029 A2

# АРИЛЬНЫЕ, ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАРУШЕНИЙ

## Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент США № 62/465,782, поданной 1 марта 2017 г.; и заявке США № 62/466,301, поданной 2 марта 2017 г.; где содержание каждой включено в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

## Область изобретения

В настоящем изобретении предложены арильные, гетероарильные и гетероциклические лекарственные средства для лечения медицинских нарушений, таких как нарушения, опосредованные комплементом.

## Уровень техники

Система комплемента является частью врожденной иммунной системы, которая не адаптируется к изменениям в течение жизни хозяина, но привлекается и используется адаптивной иммунной системой. Например, она помогает или дополняет способность антител и фагоцитарных клеток устранять патогенные микроорганизмы. Этот сложный регуляторный путь позволяет быстро реагировать на патогенные организмы, защищая при этом клетки хозяина от разрушения. Более тридцати белков и белковых фрагментов составляют систему комплемента. Эти белки действуют через опсонизацию (усиление фагоцитоза антигенов), хемотаксис (привлечение макрофагов и нейтрофилов), лизис клеток (повреждение мембран чужеродных клеток) и агглютинацию (агрегация и связывание вместе патогенных микроорганизмов).

Система комплемента активируется тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым. Фактор D комплемента играет раннюю и центральную роль в активации альтернативного пути каскада комплемента. Активация альтернативного пути комплемента инициируется спонтанным гидролизом тиоэфирной связи в C3 с образованием $C3(H_2O)$, который связывается с Фактором B с образованием комплекса $C3(H_2O)B$. Фактор D комплемента действует, расщепляя Фактор B в комплексе $C3(H_2O)B$с образованием Ba и Bb. Фрагмент Bb остается связанным с $C3(H_2O)$ с образованием альтернативного пути C3-конвертазы $C3(H_2O)Bb$. Кроме того, C3b, генерируемый любой из C3-конвертаз, также ассоциируется с фактором B с образованием C3bB, который фактор D расщепляет с активацией C3-конвертазы C3bBb поздней стадии альтернативного пути. Эта последняя форма альтернативного пути C3-конвертазы может обеспечивать важную нисходящую амплификацию во всех трех из определенных путей комплемента, приводя, в конечном счете, к рекрутированию и сборке дополнительных факторов в пути каскада комплемента, включая расщепление C5 до C5a и C5b. C5b действует в совокупности с факторами C6, C7, C8 и C9 в мембраноатакующем комплексе, который может разрушать патогенные клетки путем клеточного лизиса.

Дисфункция или чрезмерная активация комплемента была связана с определенными аутоиммунными, воспалительными и нейродегенеративными заболеваниями, а также с ишемически-реперфузионным повреждением и раком. Например, активация альтернативного пути каскада комплемента способствует продуцированию C3a и C5a, обоих мощных анафилатоксинов, которые также играют роль в ряде воспалительных

нарушений. Следовательно, в некоторых случаях желательно уменьшить реакцию пути комплемента, включая альтернативный путь комплемента. Некоторые примеры нарушений, опосредованных путем комплемента, включают возрастную макулярную дегенерацию (AMD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз и ревматоидный артрит.

Возрастная макулярная дегенерация (AMD) является основной причиной потери зрения в промышленно развитых странах. Основываясь на ряде генетических исследований, имеются данные о связи между каскадом комплемента и макулярной дегенерацией. Лица с мутациями в гене, кодирующем фактор H комплемента, имеют пятикратный повышенный риск макулярной дегенерации, а индивидуумы с мутациями в других генах фактора комплемента также имеют повышенный риск AMD. У людей с мутациями фактора H также повышены уровни С-реактивного белка, маркера воспаления. Без адекватного функционирования фактора H альтернативный путь каскада комплемента является чрезмерно активированным, что приводит к повреждению клеток.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) представляет собой незлокачественное гематологическое заболевание, характеризующееся экспансией гематопоэтических стволовых клеток и зрелых клеток-потомков крови, которые испытывают дефицит некоторых поверхностных белков. Эритроциты при PNH не способны модулировать активацию комплемента на их поверхности, что приводит к типичному признаку PNH - хронической активации опосредованной комплементом внутрисосудистой анемии. В настоящее время только один продукт, анти-C5 моноклональное антитело экулизумаб, был одобрен в США для лечения PNH. Тем не менее, многие пациенты, получавшие экулизумаб, остаются с анемией, и многим пациентам по-прежнему требуется переливание крови. Кроме того, лечение экулизумабом требует внутривенных инъекций в течение всей жизни.

Дополнительные опосредованные комплементом расстройства включают те, которые классифицируются как компонент C3-гломерулопатия (C3G). C3G является недавно определенным объектом, состоящим из болезни плотного осадка (DDD) и C3-гломерулонефрита (C3GN), который охватывает популяцию хронических заболеваний почек, где повышенная активность альтернативного пути комплемента и терминальных компонентов комплемента приводит к образованию гломерулярных депозитов, состоящих исключительно из компонента C3 комплемента и при отсутствии иммуноглобулина (Ig).

Иммунно-комплексный мембранопролиферативный гломерулонефрит (IC-MPGN) является заболеванием почек, которое разделяет много клинических, патологических, генетических и лабораторных особенностей с C3G, и, следовательно, может рассматриваться как родственное C3G заболевание. У большинства пациентов с IC-MPGN основным заболеванием или расстройством являются чаще всего инфекции, аутоиммунные заболевания или моноклональные гаммопатии, для которых почечная болезнь является вторичной. Пациенты с идиопатической IC-MPGN могут иметь низкие уровни C3 и нормальные уровни C4, сходные с теми, которые наблюдаются при C3G, а также множество тех же генетических или приобретенных факторов, которые связаны с аномальной активностью альтернативного пути. Хотя в настоящее время существуют гипотезы, предполагающие, что большая часть IC-MPGN обусловлена избыточной активностью классического пути, у пациентов с низким C3 и нормальным C4, вероятно, будет существенная избыточная активность альтернативного пути. Пациенты с IC-MPGN с низким C3 и нормальным C4 могут извлечь пользу от ингибирования альтернативного пути.

Другие расстройства, которые связаны с каскадом комплемента, включают атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS), гемолитический уремический синдром (HUS), аневризму брюшной аорты,

осложнения гемодиализа, гемолитическую анемию или гемодиализ, нейромиелит зрительного нерва (NMO), тяжелую миастению (MG), ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, дерматомиозит и амиотрофический латеральный склероз.

Фактор D является привлекательной мишенью для ингибирования или регуляции каскада комплемента благодаря его ранней и существенной роли в альтернативном пути комплемента и его потенциальной роли в усилении сигнала в классическом и лектиновом путях комплемента. Ингибирование фактора D эффективно прерывает путь и ослабляет образование мембраноатакующего комплекса.

Хотя были предприняты первоначальные попытки разработать ингибиторы фактора D, в настоящее время нет клинически одобренных низкомолекулярных ингибиторов фактора D. Примеры соединений-ингибиторов фактора D описаны в следующих изобретениях.

В патенте США 6,553,340, принадлежащем Biocryst Pharmaceuticals, озаглавленном “Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation” описаны конденсированные бициклические кольцевые соединения, которые являются потенциальными ингибиторами фактора D. Разработка ингибитора фактора D BCX1470 была прекращена из-за отсутствия специфичности и короткого периода полураспада соединения.

В публикации патента PCT WO2012/093101, принадлежащего Novartis, озаглавленном “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” описаны некоторые ингибиторы фактора D. Дополнительные ингибиторы фактора D описаны у Novartis в патентных публикациях PCT WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977 и WO2015/066241.

В статье, опубликованной Novartis под названием “Structure-Based Library Design and Fragment Screening for the Identification of Reversible Complement Factor D Protease Inhibitors” (Vulpetti et al., J. Med. Chem. 10.1021/acs.jmedchem.6b01684), описывается виртуальное картирование активных сайтов для областей, которые вносят большой вклад в энергию связи, с использованием кристаллической структуры фактора D и скрининга на основе ЯМР (конструирование лекарств на основе структуры (SBDD) и скрининг на основе фрагментов (FBD)).

В другой статье Novartis под названием “Small-molecule factor D inhibitors targeting the alternative complement pathway” (Maibaum et al., Nat. Chem. Bio. 2016;12;1105) раскрыты низкомолекулярные ингибиторы, разработанные с использованием структурного подхода в сочетании со скринингом на основе фрагментов.

Патентная публикация PCT WO2017/098328 от Lifesci Pharmaceuticals, озаглавленная “Therapeutic Inhibitory Compounds”, описывает различные ингибиторы фактора D с вариациями в гетероциклическом кольце центрального гетероциклического кольца. Патентная публикация PCT WO2018/015818 также озаглавлена “Therapeutic Inhibitory Compounds” и описывает ингибиторы фактора D без циклического центрального ядра.

Патентная публикация PCT WO 2004/045518 Bristol-Myers Squibb, озаглавленная “Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function”, описывает соединения, относящиеся к пролилмочевине и тиомочевине с открытой цепью, для лечения состояний, связанных с андрогенными рецепторами, таких как возрастные заболевания, например, саркопения.

В PCT патентной публикации WO 1999/048492, принадлежащей Japan Tobacco Inc., озаглавленной “Amide derivatives and nociceptin antagonists”, описаны соединения с пролиноподобным ядром и ароматическими заместителями, связанными с пролиновым ядром через амидные связи, полезные для лечения боли.

Ferring B.V. и Yamanouchi Pharmaceutical Co. lTD. В PCT патентной публикации WO 1993/020099 под названием “CCK and/or gastrin receptor ligands” описаны соединения с пролиноподобным ядром и гетероциклическими заместителями, связанными с пролиновым ядром через амидные связи, для лечения, например, желудочных расстройств или боли.

Патентная публикация PCT WO1995/029697, принадлежащая Alexion Pharmaceuticals, озаглавленная “Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases” описывает антитела, направленные на C5 пути комплемента, для лечения гломерулонефрита и воспалительных состояний, включающих патологическую активацию системы комплемента. Анти-C5 антитело экулизумаб (Солирис®) от Alexion Pharmaceutical в настоящее время является единственным специфическим антителом комплемента на рынке и является первым и единственным одобренным средством лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH).

25 февраля 2015 Achillion Pharmaceuticals подала заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017523 и заявку на патент США No. 14/631,090, озаглавленную “Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017538 и заявку на патент США No. 14/631,233, озаглавленную “Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017554 и заявку на патент США No. 14/631,312, озаглавленную “Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017583 и заявку на патент США No. 14/631,440, озаглавленную “Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявку на патент США No. 14/631,625, озаглавленную “Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017597 и заявку на патент США No. 14/631,683, озаглавленную “Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017600 и заявку на патент США No. 14/631,785, озаглавленную “Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; и заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017609 и заявку на патент США No. 14/631,828, озаглавленную “Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”, и заявку на патент США No. 14/630,959, озаглавленную “Factor D Inhibitors Useful for Treating Infectious Disorders.”

Дополнительный ингибиторв фактора D комплемента описаны в патентах США Nos. 9,828,396; 9,695,205; 9,598,446; 9,732,103; 9,796,741; 9,732,104; 9,663,543; 9,758,537 и 9,643,986; международных публикациях Nos. WO 2015/130784; WO 2015/130795; WO 2015/130806; WO 2015/130830; WO 2015/130838; WO 2015/130842; WO 2015/130845 и WO 2015/130854; и публикациях патентов США Nos. US 2017-0298084; US 2016-0362398; US 2017-0189410; US 2017-0298085; US 2018-0030075; US 2016-0362399; US 2018-0022766; US 2016-0362433; US 2017-0260219; US 2016-0362432; US 2018-0022767; US 2016-0361329 и US 2017-0226142; все принадлежат Achillion Pharmaceuticals, Inc.

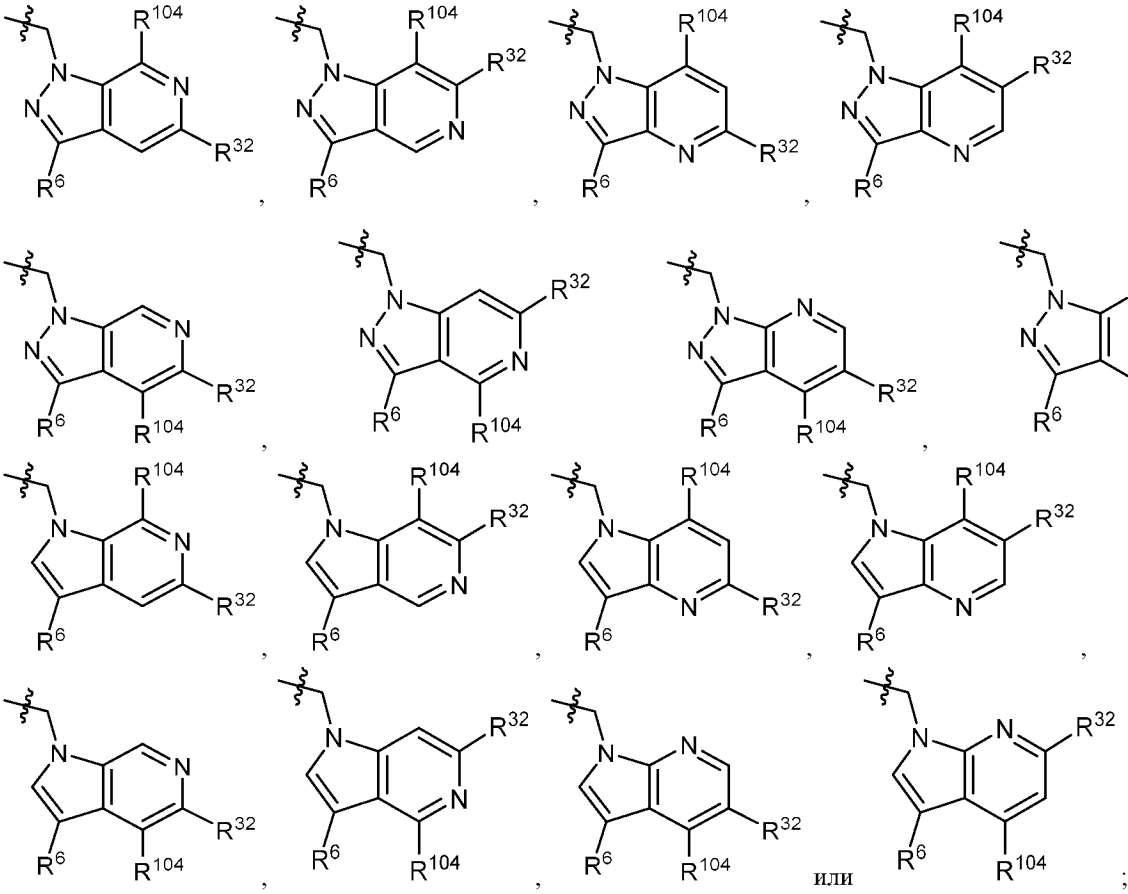
Учитывая широкий спектр медицинских нарушений, вызванных негативными иммунными или воспалительными реакциями, для лечения необходимы новые соединения.

**Сущность изобретения**

Настоящее изобретение включает соединение Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, где, по меньшей мере, один из $R^{12}$ или $R^{13}$ в группе A представляет собой арильный, гетероарильный или гетероциклический заместитель, который представляет собой $R^{32}$. В одном варианте осуществления соединение или его соль или композиция, как описано в настоящем документе, используется для лечения медицинского расстройства, которое представляет собой воспалительное или иммунное состояние, расстройства, опосредованного каскадом комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или аномалии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, включая альтернативный путь комплемента, или нежелательного опосредованного комплементом ответа на медицинское лечение, такое как оперативное вмешательство или другая медицинская процедура, или введение фармацевтического или биофармацевтического лекарственного средства, переливание крови или другое введение аллогенной ткани или жидкости.

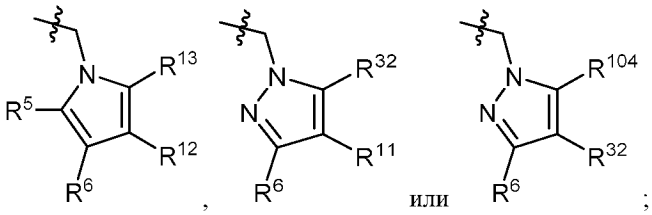
В определенных аспектах изобретения соединение, представленное в настоящем документе, содержит одно или несколько из нижеследующих:

a. кольцо A формулы:

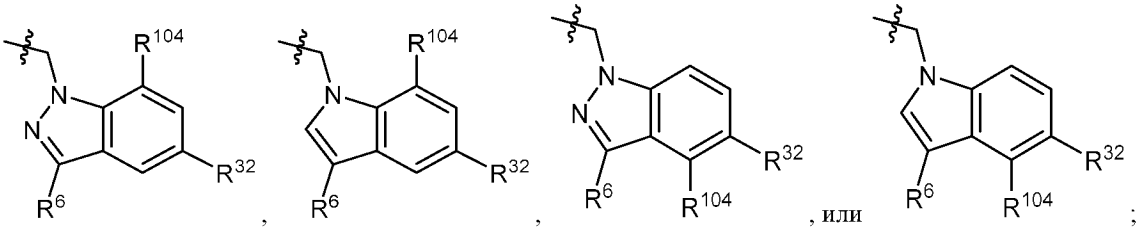


или ;

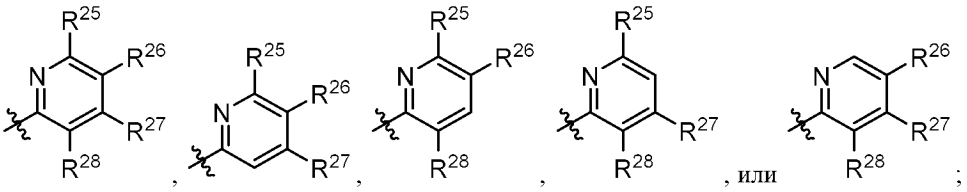
b. кольцо A формулы:



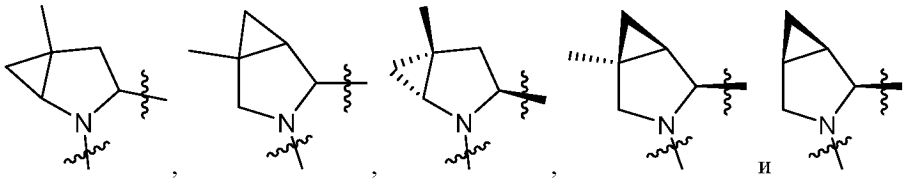

c. кольцо A формулы:



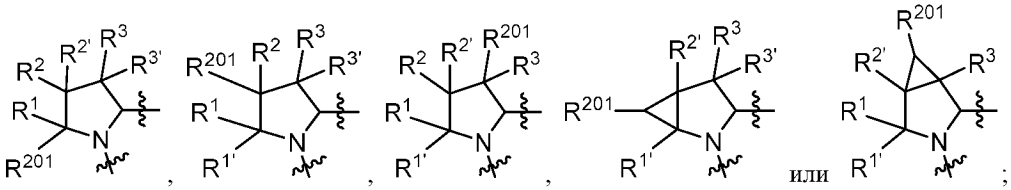

d. кольцо B формулы:




e. кольцо C, выбранное из:




f. кольцо C формулы:




g. кольцо C, выбранное из пролинового спироцикла (такого, как описанный в статье, опубликованной Litter et al. под названием “Development of a Manufacturing Process for an HCV Protease Inhibitor Candidate Molecule” (Organic Process Research & Development 2015, 19, 270-283);

h. $R^{32}$, выбранный из циклического сульфонимидамида (такого, как описанный в статье, опубликованной Pemberton et al., под названием “Synthesis and Functionalization of Cyclic Sulfonimidamides: A Novel Chiral Heterocyclic Carboxylic Acid Biostere” (ACS Med. Chem Letters 2012, 3, 574-578);

i. Соединение по изобретению, по меньшей мере, с одним заместителем $R^{201}$, выбранным из аминоалкил-, алкиламиноалкил-, гетероциклоалкил-, и гидроксиалкил; -алкил-O-алкила, включая $–CH_2OCH_3$, -алкил-S-алкила, -алкил-N(алкил)-алкила, -алкил-NH-алкила, -алифатического фрагмента-O-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-S-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-N(алифатического фрагмента)-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-NH-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-O-гетероцикла, -алифатического фрагмента-S-гетероцикла, -алифатического фрагмента-N(алифатического фрагмента)-гетероцикла, -алифатического фрагмента-NH-гетероцикла, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)галоалкила, -алкил-C(O)NHгалоалкила, -алкил-C(O)$NR^9$галоалкила, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)алифатического фрагмента, -алкил-C(O)NHалифатического фрагмента, -алкил-$NR^9$C(O)алифатического фрагмента, -алкил-NHC(O)алифатического фрагмента,

-замещенный алкил-N($R^9$)- замещенного алкила, алкил-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, алкил-гетероцикла, -алкил-O-галоалкила, -N(алифатического фрагмента)$_2$; и где каждый $R^{201}$ может быть необязательно замещен как определено в разделе терминологии ниже, и где каждый $R^{201}$ может быть необязательно замещен $R^{301}$, который может быть непосредственно связан с $R^{201}$ или может быть связан с $R^{201}$ через амино, гидроксильную, тио, карбоксильную, фосфатную, фосфонатную или сульфонатную связь произвольно и целесообразно;

j. Соединение, по меньшей мере, с одним $R^{201}$ заместителем на кольце A;

k. Соединение, по меньшей мере, с одним $R^{201}$ заместителем на кольце B;

l. Соединение, по меньшей мере, с одним $R^{201}$ заместителем на кольце C;

m. Некоторые стабильные ацилированные варианты осуществления и ацильные пролекарства по настоящему изобретению, которые включают заместитель $R^{301}$, как дополнительно описано ниже.

Эти соединения могут быть использованы для лечения медицинских состояний у нуждающегося в этом пациента, обычно человека. Активное соединение может действовать как ингибитор фактора D каскада комплемента. В одном варианте осуществления предложен способ лечения такого расстройства, который включает введение эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, как более подробно описано ниже.

В некоторых вариантах осуществления представлены соединения, которые оказывают минимальное влияние на BSEP (помпу, экспортирующую соли желчных кислот) (например, с $IC_{50}$ более чем около 20, 30, 40, 50, 60, 75 или 100 мкМ или более) или с терапевтическим индексом BSEP относительно ингибирования фактора D комплемента (например, $IC_{50}$-ингибирование BSEP/$IC_{50}$-ингибирование ингибитора комплемента D), равным, по меньшей мере, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 750 или 1000 или более. Ингибирование BSEP коррелирует с холестатическим лекарственным поражением печени. Некоторые соединения по настоящему изобретению с низким ингибированием BSEP имеют, по меньшей мере, один $R^{201}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению демонстрируют минимальный гидролиз амидной связи между C-кольцом и B-кольцом *in vivo*, например, путем включения пролина, который имеет цис-заместитель относительно пролин-карбонильной связи, направленной к B-кольцу. В некоторых

вариантах осуществления цис-заместитель находится в положении Q3 или в положении Q2 или представляет собой группу, которая соединяет Q3 и Q2.

Также было обнаружено, что включение заместителя B-кольца в орто-положение к амиду (например, 2-(L1)-3-метил-6-замещенный пиридин или 2-(L1)-3-циклопропил-6-замещенный пиридин) может снизить возможность образования реакционноспособных метаболитов.

В одном аспекте изобретения предложен ацилированный вариант $R^{301}$ активного соединения по изобретению, который обладает увеличенным периодом полувыведения или другими полезными фармакокинетическими свойствами, которые могут быть достигнуты посредством стабилизации альбумина *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления ацилированный аналог может включать несколько фрагментов, связанных линейным, разветвленным или циклическим образом. В некоторых вариантах осуществления в качестве линкера с концевой жирной кислотой используется одна или несколько аминокислот. В одном неограничивающем примере неприродная аминокислота, такая как описанная ниже, например, 8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота (одна или несколько в последовательности), ковалентно связана с выбранным ингибитором фактора D комплемента по настоящему изобретению через функциональную группу, такую как карбоновая кислота, сульфонильная, гидроксильная или аминогруппа. См., в общем случае, Lau, et al., "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Пептид-1 (GLP-1) Analogue Semiglutide", *J. Med. Chem*., 2015, 58, 7370-7380. В этом варианте осуществления 8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота или подобная молекула ковалентно связана с алифатической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, $C_{16}$, $C_{18}$, $C_{20}$ алифатическую кислоту или дикарбоновую кислоту, включая, но не ограничиваясь этим, $C_8$, $C_{10}$, $C_{12}$, $C_{14}$, $C_{16}$, $C_{18}$ или $C_{20}$ дикислоту. Одна или более аминокислот также могут быть использованы в выбранной конфигурации для добавления длины или функциональности. В более общем случае, неограничивающие варианты осуществления включают использование двухвалентного линкерного фрагмента, такого как дикарбоновая кислота, аминокислота, диамин, гидроксикарбоновая кислота, гидроксиамин, дигидроксисоединение или другое соединение, которое имеет, по меньшей мере, две функциональные группы, которые могут связывать исходную молекулу с другим связывающим фрагментом, и который может быть стабилизирован альбумином *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления 2, 3, 4 или 5 связывающих фрагментов ковалентно связаны последовательным, разветвленным или циклическим способом с исходным соединением. В некоторых вариантах осуществления ацильная группа $R^{301}$ расположена в положении активного соединения, которое не оказывает существенного неблагоприятного влияния на ингибирование молекулы фактором D комплемента, например, в виде (i) заместителя в группе $R^{32}$ или (ii) заместителя на C-кольце, таком как пролин, или в качестве заместителя на заместителе на C-кольце, таком как на заместителе $R^1$, $R^2$ или $R^3$, включая, например, мостиковый фрагмент, такой как конденсированный циклопропил на пролиновом кольце. В некоторых вариантах осуществления ацильная группа имеет диапазон алифатического или гетероалифатического углерода $C_{12}$, $C_{14}$, $C_{16}$, $C_{18}$, $C_{20}$, $C_{22}$ или $C_{24}$.

В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада комплемента. В еще одном варианте осуществления расстройство связано с классическим путем комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем комплемента. Альтернативно, активное соединение или его соль или пролекарство могут действовать по другому механизму действия, чем каскад комплемента, или, в частности, в качестве ингибитора фактора D комплемента, для лечения расстройства, описанного здесь.

В одном варианте осуществления предложен способ лечения C3-гломерулонефрита (C3G), который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции. В одном варианте осуществления предложен способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции. В другом варианте осуществления предложен способ лечения мокрой или сухой возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) у пациента, который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции. В другом варианте осуществления предложен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции. В другом варианте осуществления предложен способ лечения рассеянного склероза у пациента, который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или его выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции.

В других вариантах осуществления активное соединение или его соль или пролекарство, как описано в настоящем документе, можно использовать для лечения жировой дегенерации печени и состояний, являющихся результатом жировой дегенерации печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), воспаления печени, цирроза и печеночной недостаточности, дерматомиозита или амиотрофического латерального склероза.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или его выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, как описано здесь, также полезно для введения в комбинации (в той же или другой лекарственной форме) или для чередования со вторым фармацевтическим агентом для использования для ослабления или уменьшения побочного действия второго фармацевтического агента. Например, в одном варианте осуществления активное соединение может использоваться в комбинации с терапией адоптивного переноса клеток для снижения воспалительного ответа, связанного с такой терапией, например, опосредованного цитокинами ответа, такого как синдром цитокинового ответа. В одном варианте осуществления терапия адоптивного переноса клеток представляет собой Т-клеточную терапию химерного рецептора антигена (CAR T) или дендритную клетку, используемую для лечения гематологической или солидной опухоли, например, гематологического рака, связанного с В-клеткой. В одном варианте осуществления гематологическая или солидная опухоль представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), неходжкинскую лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), рак поджелудочной железы, глиобластому или рак, который экспрессирует CD19. В одном варианте осуществления вызванный воспалительный ответ представляет собой опосредованный цитокинами ответ.

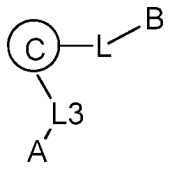
Предлагается другой вариант осуществления, который включает введение эффективного количества активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, пациенту для лечения глазного, легочного, желудочно-кишечного или другого расстройства, при котором можно получить лечебный эффект от наружной или местной доставки.

Любое из соединений, описанных в настоящем документе (например, Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V), может быть введено в глаз в любой желаемой форме введения, в том числе посредством интравитреальных, интрастромальных, внутрикамерных, субтеноновых, суб-ретинальных, ретробульбарных, перибульбарных, супрахориоидальных, хориоидальных, субхориоидальных, конъюнктивальных, субконъюнктивальных, эписклеральных, задних околосклеральных, склеральных, перикорнеальных и слезно-носовых инъекций или через слизь, муцин или слизистый барьер, путем немедленного или контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления активное соединение включает липофильную группу, такую как липофильная ацильная группа, которая доставляется в глаз в полимерной системе доставки лекарственного средства, такой как полимолочная кислота, полилактид-ко-гликолид, полигликолид или другой разрушаемый полимер, или их комбинация, или другой тип липофильного материала для доставки в глаз. В некоторых вариантах осуществления липофильная активная молекула более растворима в полимерной или другой форме системы доставки, чем в глазной жидкости.

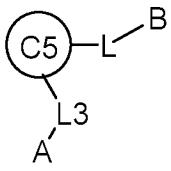
В других вариантах осуществления изобретения активное соединение, представленное в настоящем документе, может быть использовано для лечения или предотвращения расстройства у пациента, опосредованного фактором D комплемента или избыточным или разрушающим количеством C3-компонента комплемента петли усиления пути комплемента. В качестве примеров изобретение включает способы лечения или предотвращения связанных с комплементом нарушений, которые индуцируются взаимодействиями антитело-антиген, компонентом иммунного или аутоиммунного нарушения или ишемическим повреждением. Изобретение также относится к способам уменьшения воспаления или иммунного ответа, включая аутоиммунный ответ, опосредованых или зависимых от фактора D.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения пациента, обычно человека, с расстройством, опосредованным системой комплемента, который включает введение профилактического антибиотика или вакцины для снижения вероятности бактериальной инфекции во время лечения с использованием одного из соединений, описанных здесь. В вариантах осуществления пациенту, обычно человеку, вводят профилактическую вакцину до, во время или после лечения одним из соединений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациенту, обычно человеку, вводят профилактический антибиотик до, во время или после лечения одним из соединений, описанных здесь. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой менингококковую инфекцию (например, сепсис и/или менингит), аспергиллез или инфекцию, вызванную инкапсулированным организмом, например, Streptococcus pneumoniae или Haemophilus influenza типа b (Hib), особенно у детей. В других вариантах осуществления вакцину или антибиотик вводят пациенту после заражения инфекцией, обусловленной или сопутствующей ингибированию системы комплемента.

В настоящем раскрытии представлено соединение Формулы I, Формулы II или Формулы III:

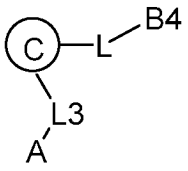



(I),




(II),

или




(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе;

где:

A выбран из A1, A2 и A3;

B выбран из B1, B2 и B3;

или B представляет собой B4;

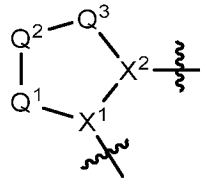
B4 определено отдельно ниже;

C выбран из C1, C2, C3 и C4;

или C представляет собой C5;

C5 определено отдельно ниже;

и где для соединений Формулы I присутствует, по меньшей мере, одно из следующих ограничений: A представляет собой A3, B представляет собой B3, или C представляет собой C4;

C1 представляет собой 

;

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

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

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

$X^1$ и $X^2$ независимо представляют собой N, CH или CZ;

или $X^1$ и $X^2$ совместно представляют собой C=C;

где $X^1$ непосредственно связан с L3, и $X^2$ непосредственно связан с L; и

где $Q^1$, $Q^2$, $Q^3$, $X^1$ и $X^2$ выбраны таким образом, чтобы в результате получилось стабильное соединение;

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

$R^1$, $R^{1'}$, $R^2$, $R^{2'}$, $R^3$ и $R^{3'}$ независимо выбраны в каждом случае, при необходимости, и только в случае образования стабильного соединения, из водорода, $R^{201}$, $R^{301}$, галогена (и, как правило, фтора, хлора, брома), гидроксила, нитро, циано, амино, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$алкилтио, гидрокси$C_1$-$C_6$алкила, амино$C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^9$, -OR', -NR'R'', $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)OR^{10}$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или $R^1$ и $R^{1'}$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

или $R^3$ и $R^{3'}$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

или $R^2$ и $R^{2'}$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца;

где каждое из указанных выше спироколец может быть необязательно замещено 1 или более заместителями, независимо выбранными из $R^{201}$, галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, алкила, включая $C_1$-$C_4$алкил (и, в частности, метил), алкенила, включая $C_2$-$C_4$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_4$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_4$алканоил, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и диалкиламино)$C_1$-$C_4$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или, в альтернативном варианте осуществления, каждое из указанных выше спироколец может быть необязательно замещено арильным кольцом;

или $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием 3-членного карбоциклического кольца, от 4- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца, или от 4- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

где каждое из этих конденсированных $R^1$ и $R^2$ или $R^2$ и $R^3$ колец, или, как правило, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{1'}$, $R^{2'}$ или $R^{3'}$, необязательно замещены 1 или более заместителями, независимо выбранными из $R^{201}$, галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, алкила, включая $C_1$-$C_4$алкил (и, в частности, метил), алкенила, включая $C_2$-$C_4$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_4$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_4$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_4$алканоил, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и диалкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), включая -$C_1$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или $R^1$ и $R^{1'}$ взяты совместно с образованием карбонильной группы;

или $R^2$ и $R^{2'}$ взяты совместно с образованием карбонильной группы;

или $R^3$ и $R^{3'}$ взяты совместно с образованием карбонильной группы;

или $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием углерод-углеродной двойной связи;

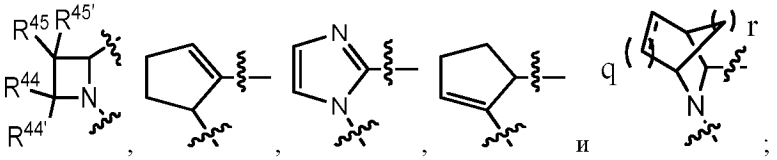
или $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием углерод-углеродной двойной связи;

R и R' независимо выбраны из H, $R^{201}$, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

или, в альтернативном варианте осуществления, R, R' и R'' независимо выбраны из $R^{301}$, гетероалкила, H, $R^{201}$, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, и гетероалифатического фрагмента;

$R^9$ и $R^{10}$ независимо выбраны из водорода, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), и -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил);

C2 выбран из:



q имеет значения 0, 1, 2 или 3;

r имеет значения 1, 2 или 3;

$R^{44}$, $R^{44'}$, $R^{45}$, $R^{45'}$ независимо выбраны в каждом случае, при необходимости и только в случае образования стабильного соединения, из водорода, $R^{201}$, галогена (и, в частности, фтора, хлора, брома), гидроксила, нитро, циано, амино, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$алкилтио, гидрокси$C_1$-$C_6$алкила, амино$C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$, -$C(O)OR^9$, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$OC(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)OR^{10}$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или $R^{44}$ и $R^{44'}$ или $R^{45}$ и $R^{45'}$, или две $R^{47}$ группы взяты совместно с образованием карбонильной группы;

или $R^{44}$ и $R^{44'}$ или $R^{45}$ и $R^{45'}$ замещены от 3- до 6-членным карбоциклическим спирокольцом или от 3- до 6-членным гетероциклическим спирокольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

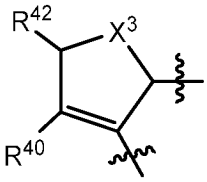
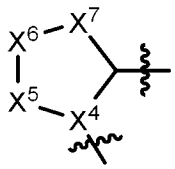
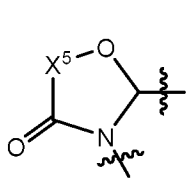
где каждое из указанных выше спироколец может быть необязательно замещено 1 или более заместителями, независимо выбранными из $R^{201}$, галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH; алкила, включая $C_1$-$C_4$алкил (и, в частности, метил), алкенила, включая $C_2$-$C_4$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_4$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_4$алканоил, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и диалкиламино)$C_1$-$C_4$алкила,

-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или $R^{44}$ и $R^{45}$ или $R^{44'}$ и $R^{45'}$ взяты совместно с образованием от 4- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 4- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; каждое из которых может быть необязательно замещено 1 или более заместителями;

каждое из конденсированных колец или как правило $R^{44}$, $R^{44'}$, $R^{45}$ или $R^{45'}$ необязательно замещены 1 или более заместителями, независимо выбранными из $R^{201}$, галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, алкила, включая $C_1$-$C_4$алкил (и, в частности, метил), алкенила, включая $C_2$-$C_4$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_4$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_4$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_4$алканоил, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и диалкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), включая -$C_1$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

C3 выбран из:

$Q^7$ представляет собой $C(R^{46}R^{46'})$, S или $N(R^{47})$;

$Q^8$, $Q^9$, $Q^{10}$, $Q^{11}$ и $Q^{12}$ независимо представляют собой $C(R^2R^{2'})$, S, SO, $SO_2$, O, $N(R^2)$, $B(R^{50})$ или $Si(R^{49})_2$;

$R^{40}$ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена;

$R^{42}$ представляет собой гало, гидрокси, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, -SH или $–S(C_1$-$C_6$алкил);

$R^{43}$ представляет собой водород, ацил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена;

$R^{46}$ и $R^{46'}$ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена;

или $R^{46}$ и $R^{46'}$ взяты совместно с образованием необязательно замещенного от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

$R^{47}$ представляет собой водород, ацил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена;

или две $R^{47}$ группы взяты совместно с образованием карбонильной группы;

$R^{49}$ представляет собой гало, водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена;

$R^{50}$ представляет собой гидрокси или $C_1$-$C_6$алкокси;

или $X^1$ и $Q^8$, или $Q^8$ и $Q^9$, или $Q^9$ и $Q^{10}$, или $Q^{10}$ и $Q^{11}$, или $Q^{11}$ и $Q^{12}$, или $Q^{12}$ и $X^2$ могут образовывать углерод-углеродную двойную связь;

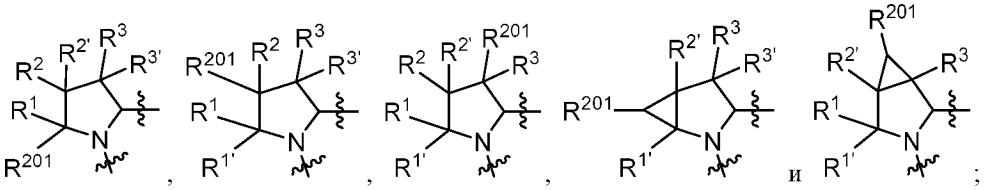
или две $Q^{5a}$ группы или $X^{4a}$ и $Q^{5a}$ группа могут образовывать углерод-углеродную двойную связь;

и если любая из этих групп может быть дополнительно необязательно замещена, так как этот термин определен в разделе Терминология ниже, при желании для достижения целевого эффекта получается стабильное соединение, которое имеет химический смысл для квалифицированного специалиста, и группа не является избыточной (то есть, как известно в данной области, алкил, замещенный алкилом, является избыточным; однако, например, алкокси замещенный алкокси, не является избыточным);

или фрагмент центрального ядра C3 представляет собой небольшой миметик бета-поворота, такой как бензодиазепин, лактам Фридингера, 2-оксо-1,3-оксазолидин-4-карбоксилат или каркас β-D-глюкозы. *См.* De Marco, R. et al., “In-peptide synthesis di-oxazolidinone and dehydroamino acid-oxazolidinone motifs as β-turn inducers”, J. Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 4316-4326, Hirschmann, R.F. et al., The β-D-Glucose Scaffold as a β-Turn Mimetic, Accounts Chem. Res., 2009, 42, 1511-1520 и Smith, A.B, et al., Accounts of Chem. Res., 2011, 44,180-193. В другом варианте осуществления фрагмент центрального ядра C может содержать миметик обратного поворота, который может включать, но не ограничивается ими; непептидный остаток, миметик на основе хелатного соединения металла или фолдамер. *См.* Nair, R.V. et al., “Synthetic turn mimetics and hairpin nucleators: Quo Vadimus?”, Chem. Comm., 2014, 50, 13874-13884. В других вариантах осуществления фрагмент центрального ядра C может содержать циклическую аминокислоту с ограниченной конформационной свободой, включая, но не ограничиваясь этим, производное (S)- или (R)-α-трифторметилпироглутаминовой кислоты. *См.* Chaume, G. et al.,

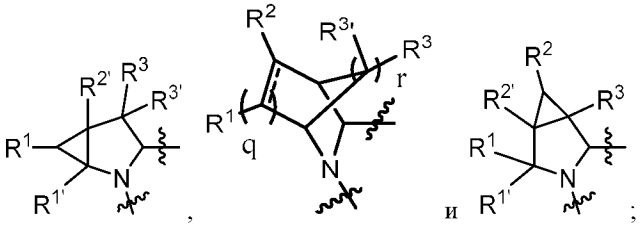
"Concise access to enantiopure (S)- or (R)-α-trifluoromethyl pyroglutamic acids from ethyl trifluoropyruvate-base chiral CF3-oxazolidines (Fox)", J. Fluor. Chem., 2008, 129, 1104-1109 и Andre, C. et al., "(S)-ABOC: A Rigid Bicyclic β-Amino Acid as Turn Inducer", Org. Lett., 2012, 14, 960-963. В других вариантах осуществления фрагмент центрального ядра C может содержать мономерное звено фолдамера, такое как, но не ограничиваясь этим, оксазолидин-2-он. *См.* Tomasii, C., Angelicim G. and Castellucci, N., "Foldamers Based on Oxazolidin-2-ones", Eur. J. Org. Chem., 2011, 3648-3669;

C4 выбран из:



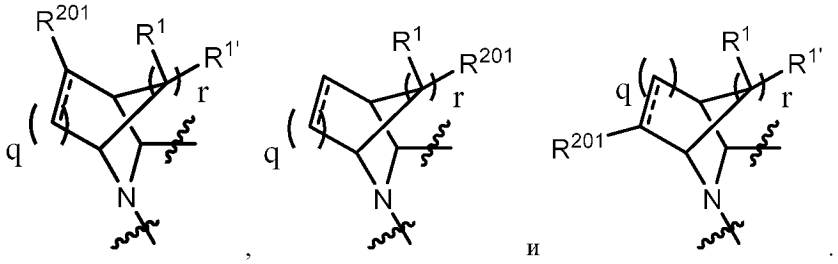
;

или C4 выбран из:



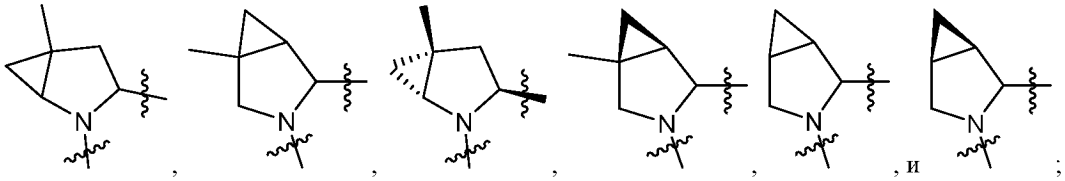
;

или C4 выбран из:



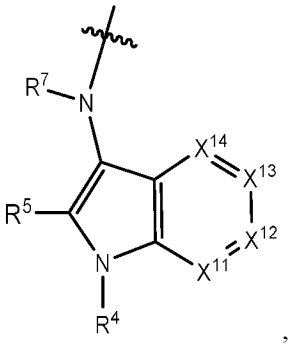
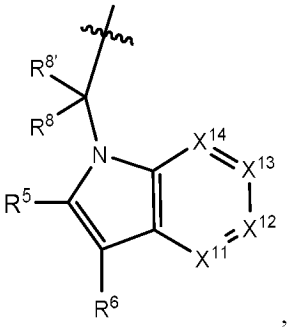
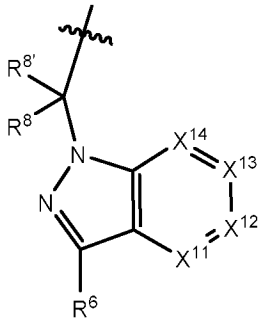
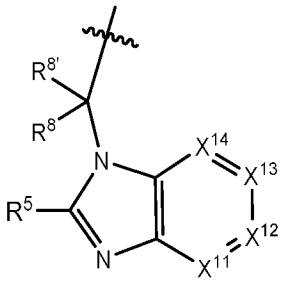
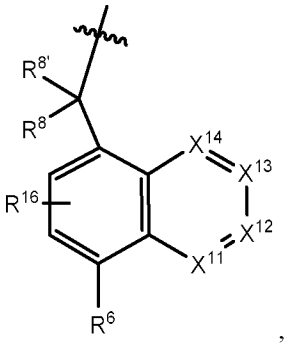
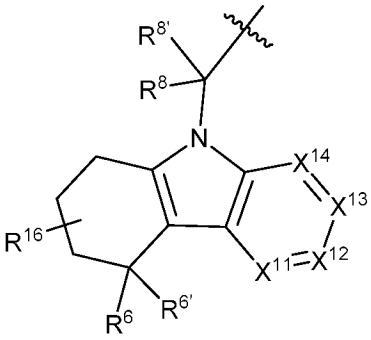
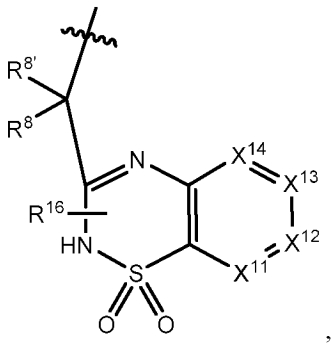
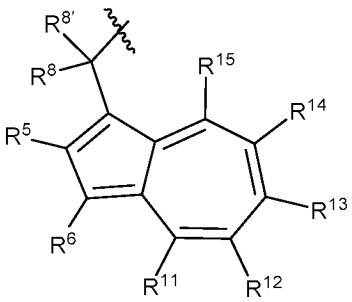
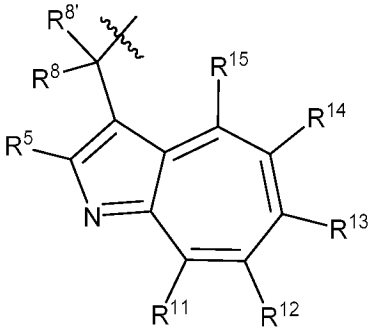
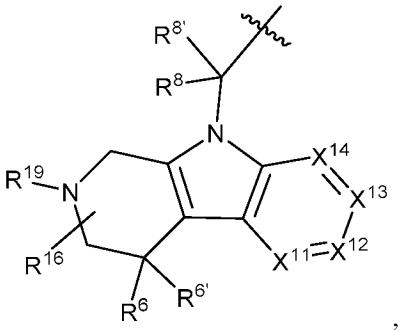
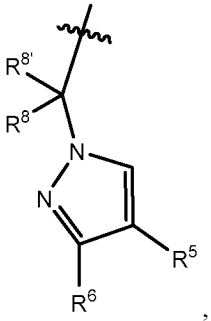
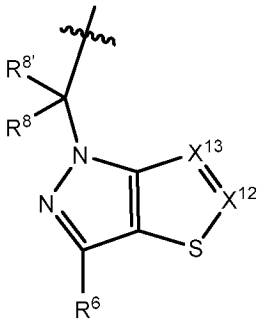
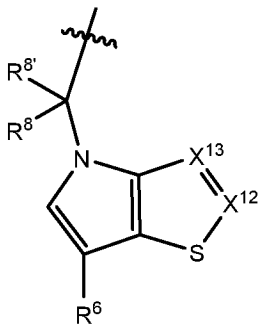
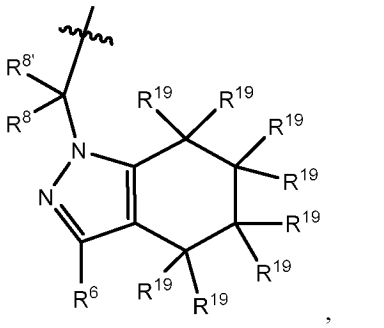
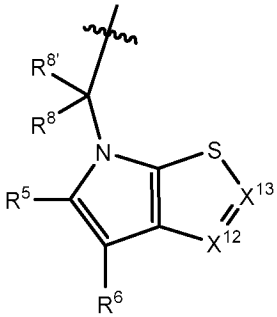
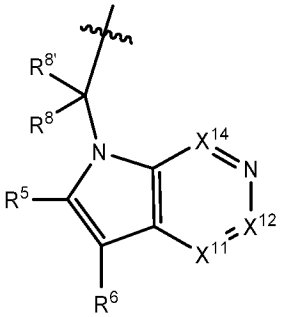
представляет собой одинарную или двойную связь;

C5 выбран из:

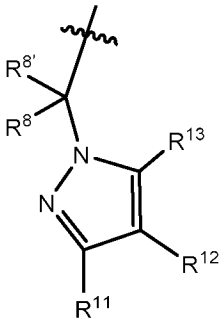
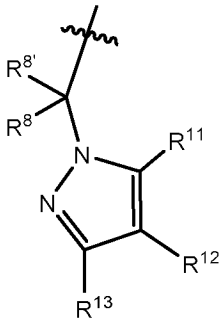
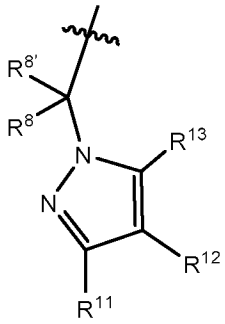
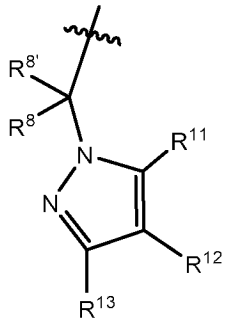
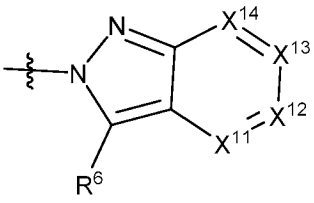


;

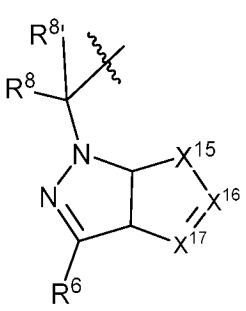
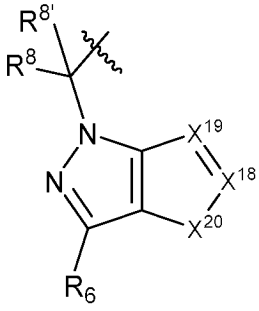
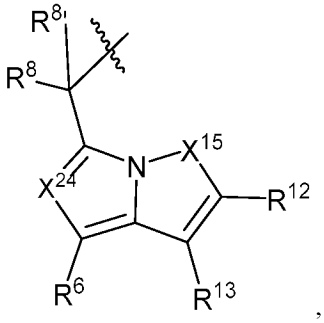
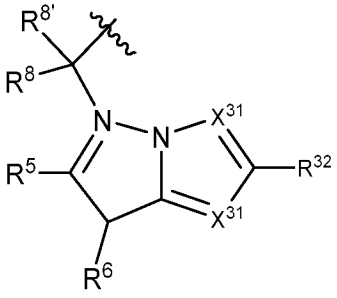
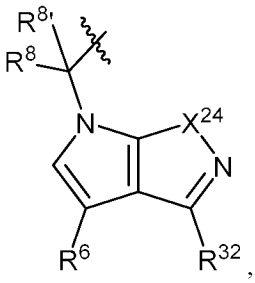
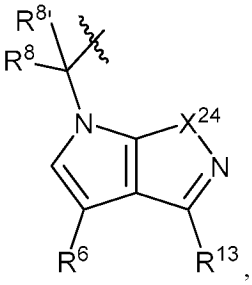
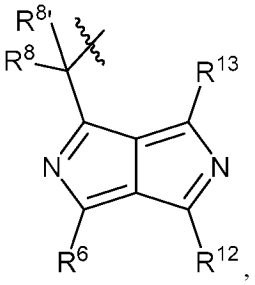
A1 выбран из:

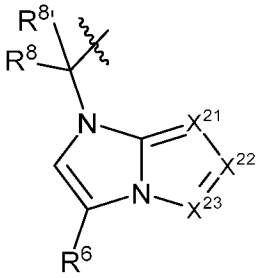
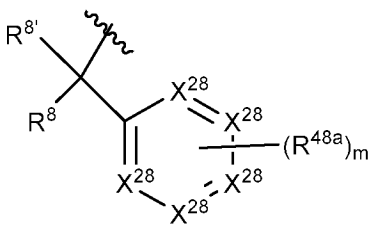
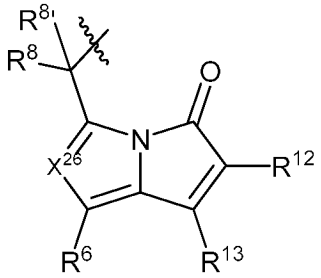
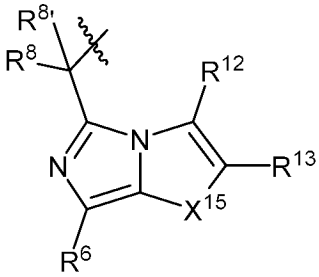
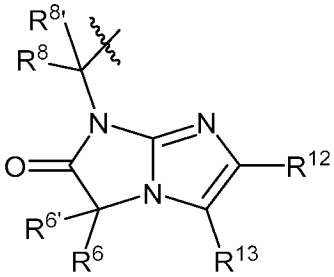
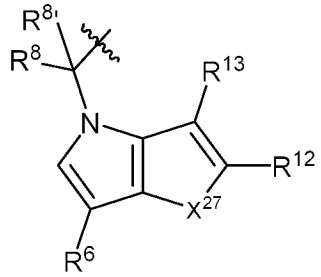
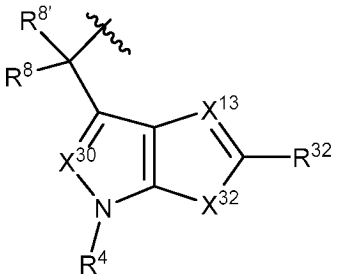
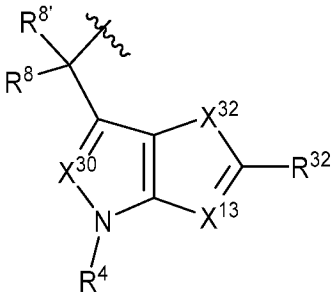
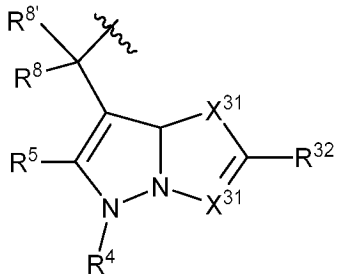
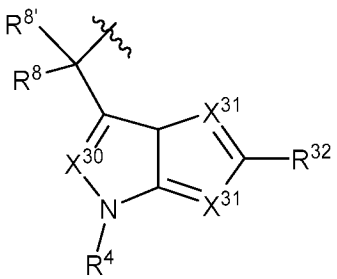
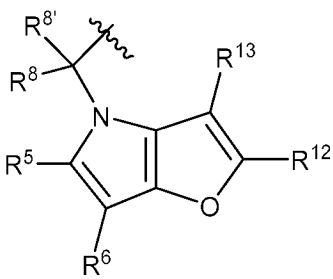
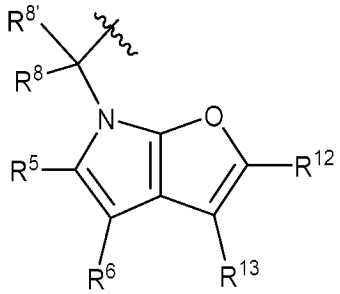
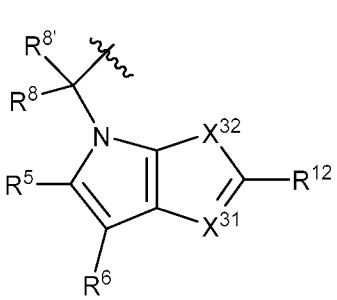
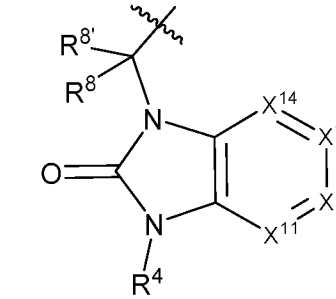
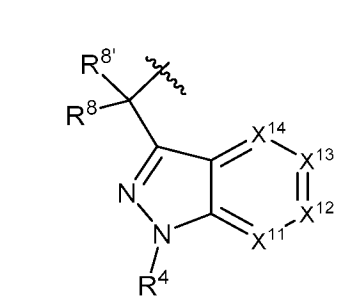

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

или A1 выбран из:


,

,

,

и

;

A2 выбран из:

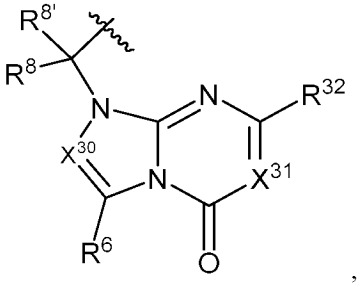
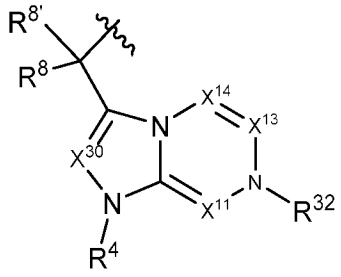
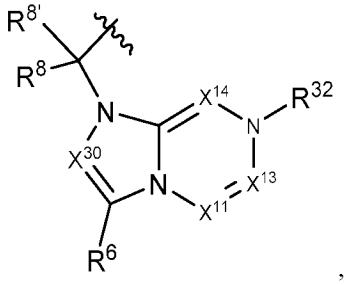
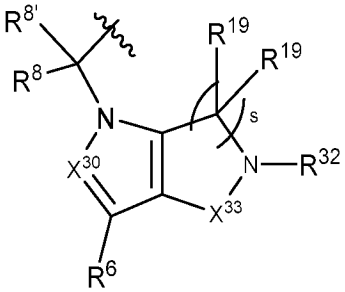
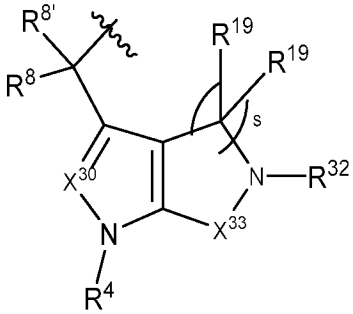
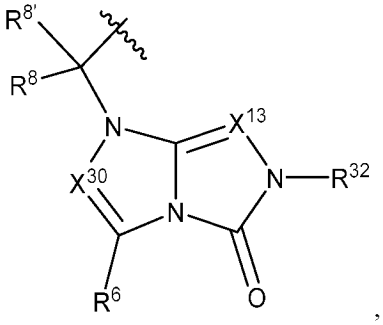
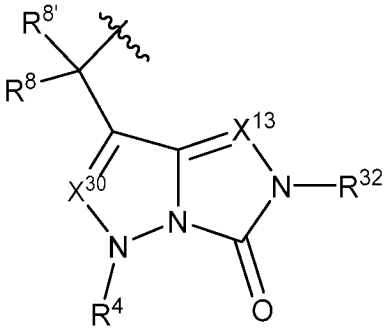
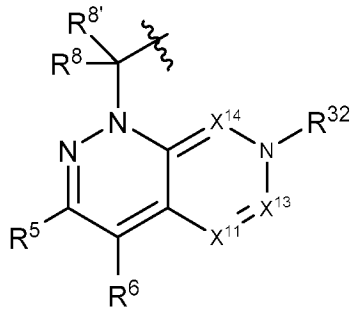
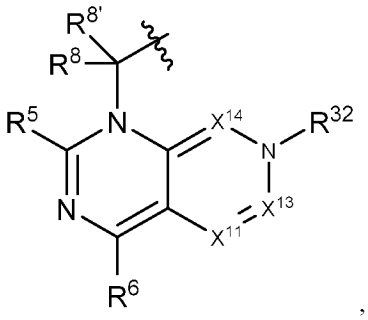
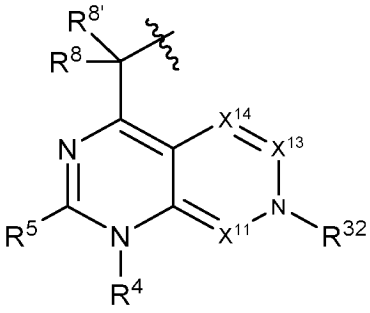
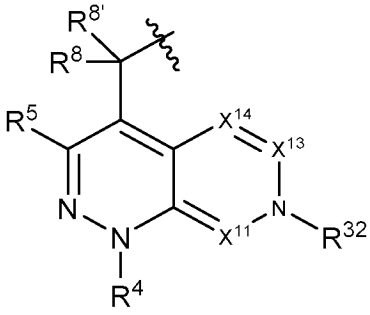
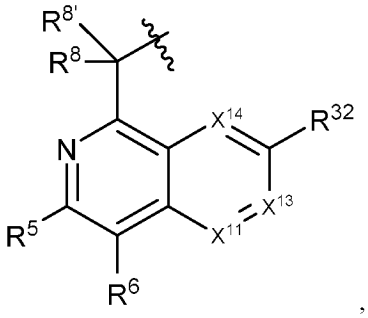
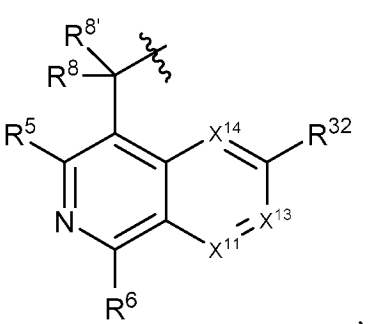
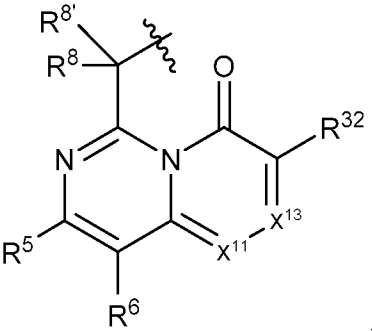
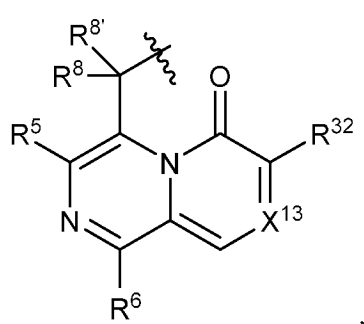

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

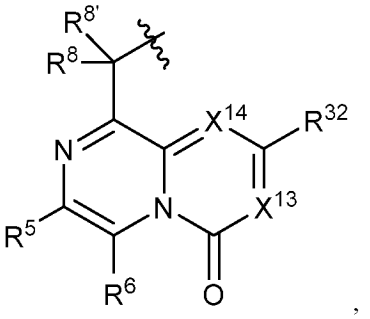
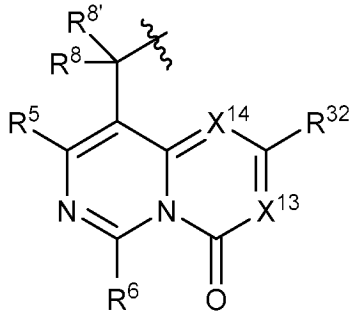
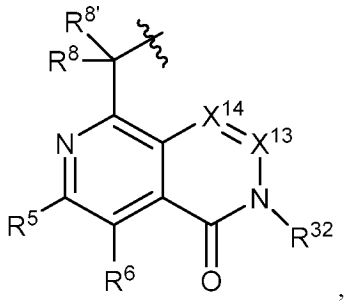
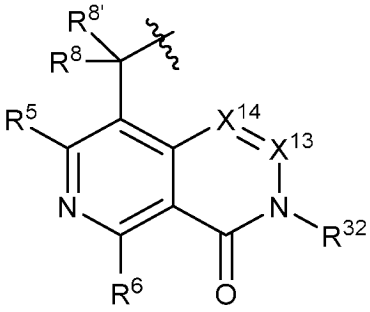
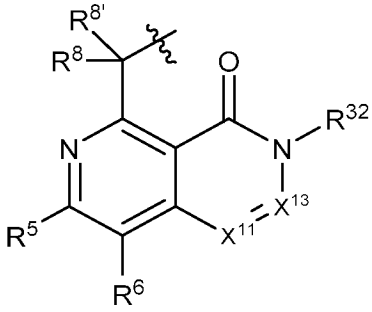
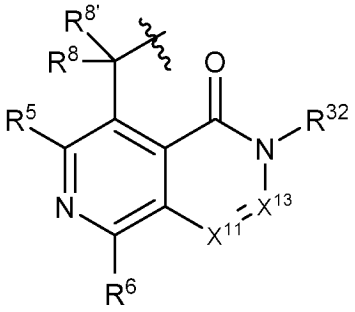
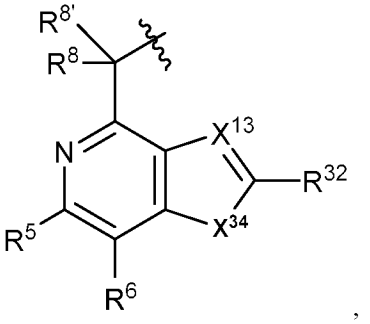
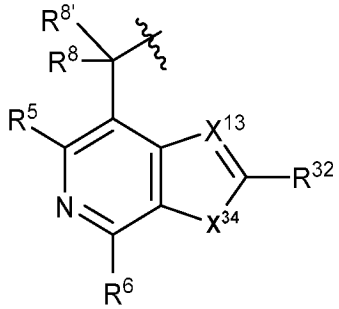
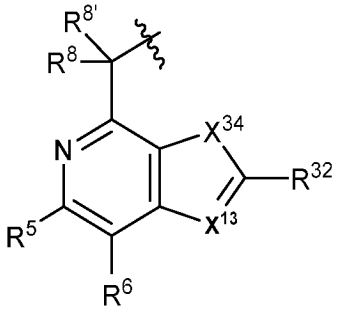
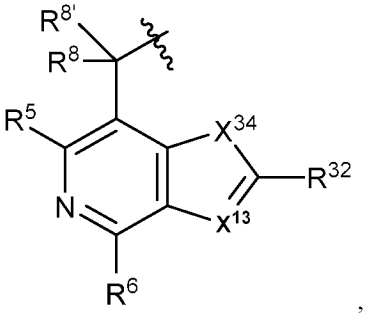
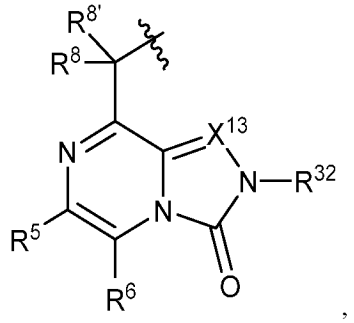
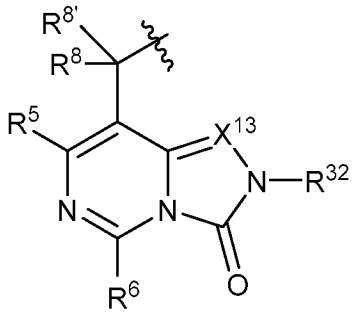
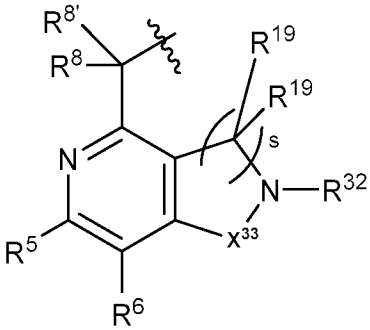
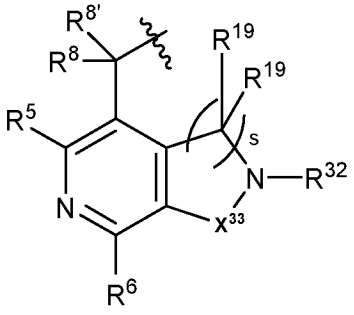
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

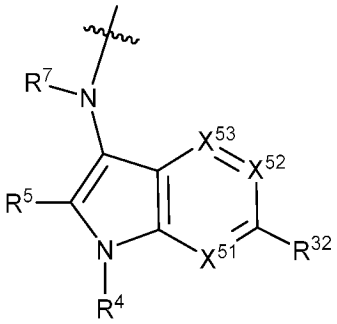
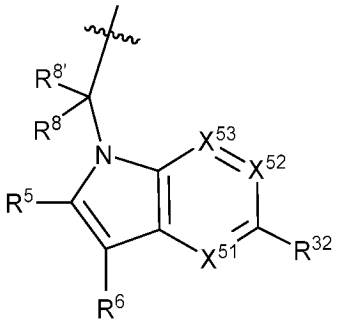
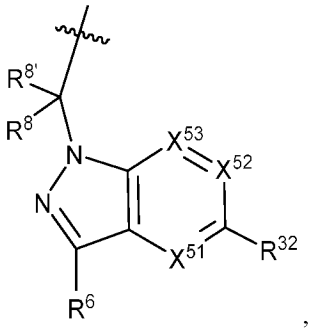
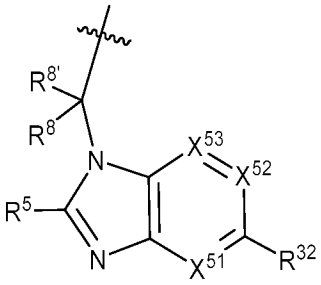
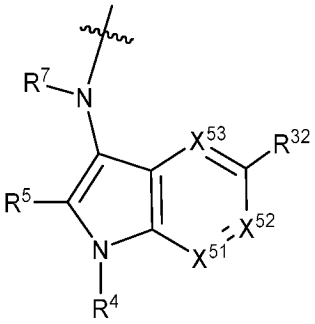
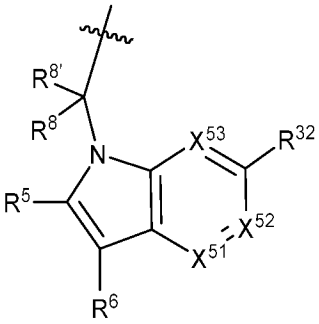
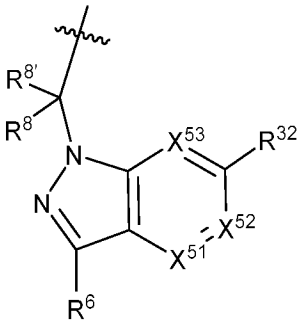
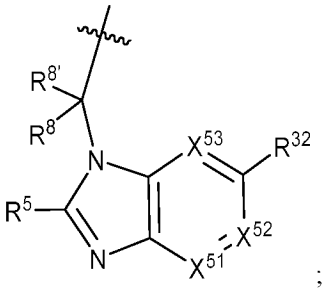
,

,

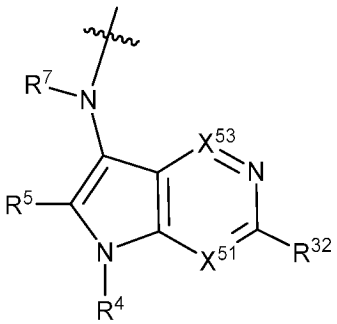
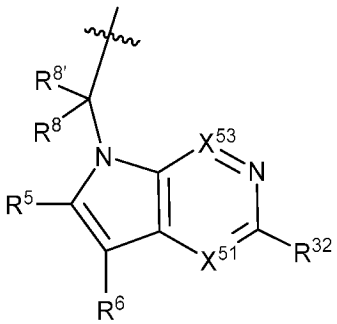
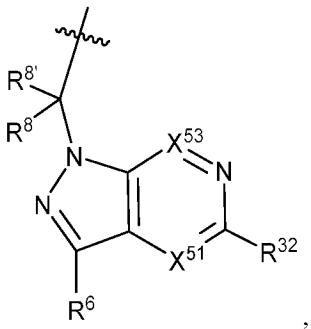
,

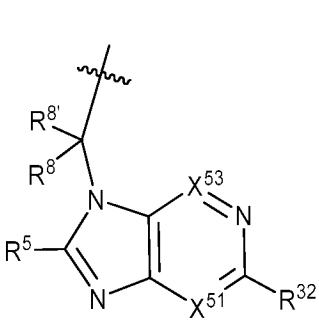
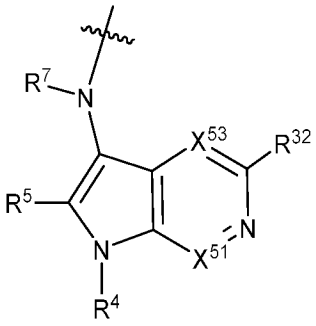
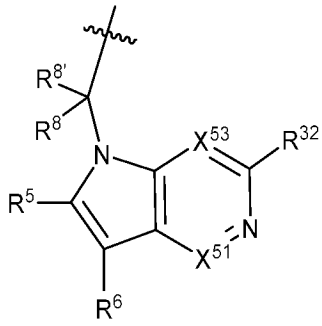
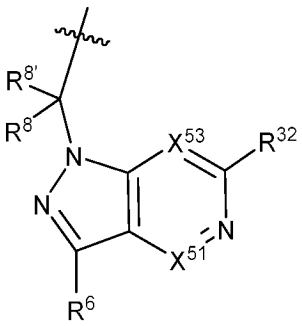
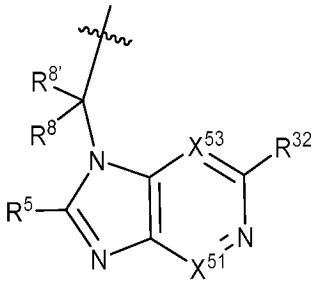

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

A3 выбран из:

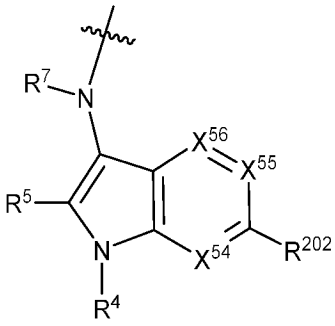
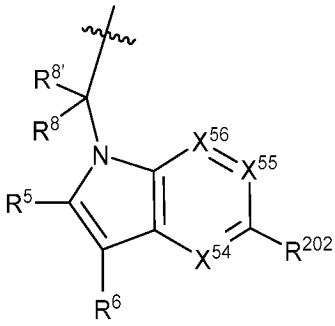
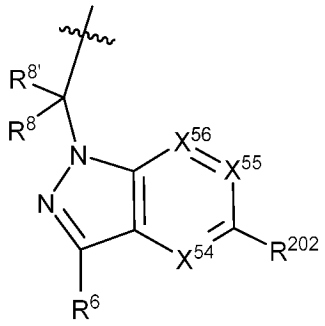
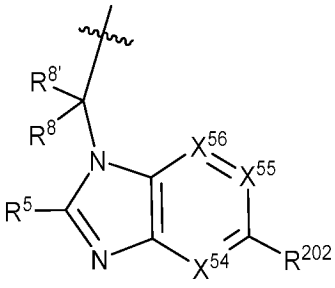
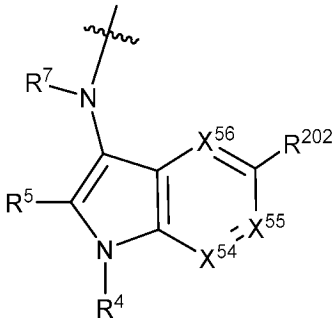
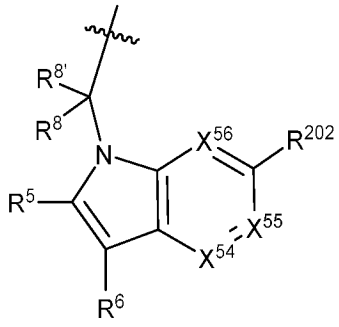
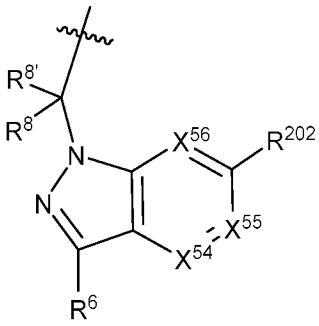
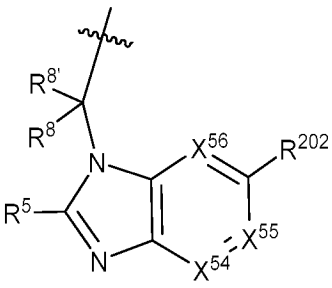

,

,

,


,

,

и

;

или A3 выбран из:


,

,

,

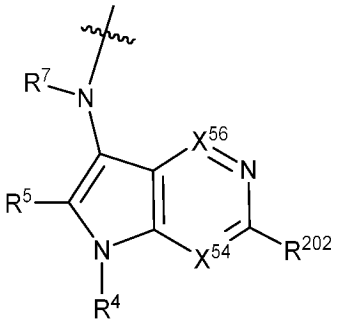
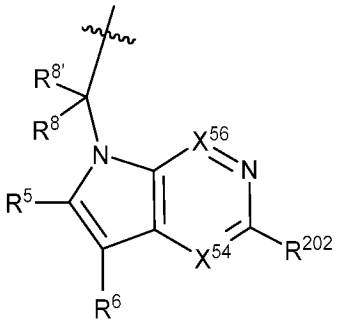
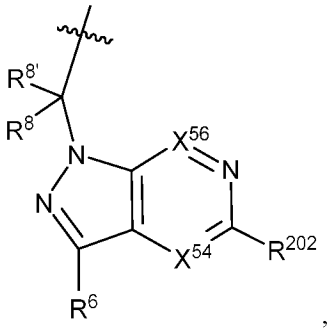
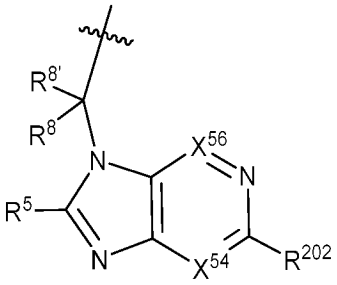
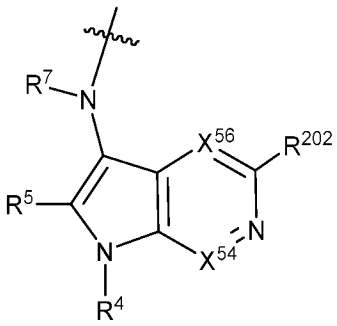
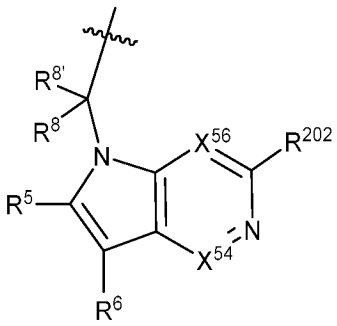
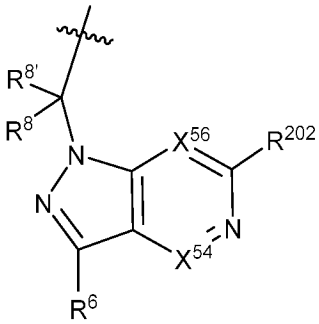
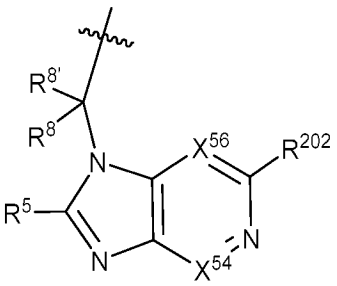






или A3 выбран из:

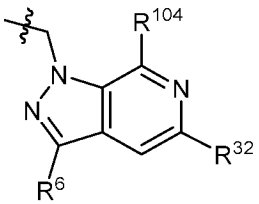
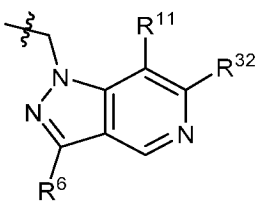
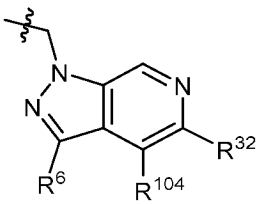
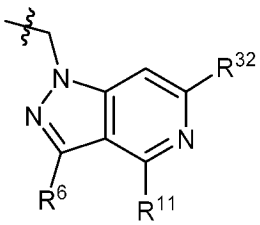
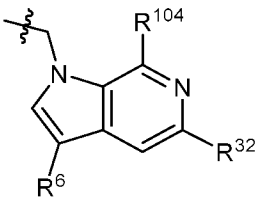
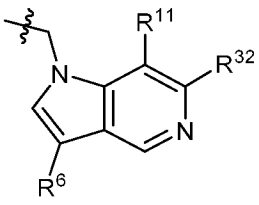
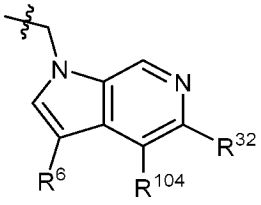
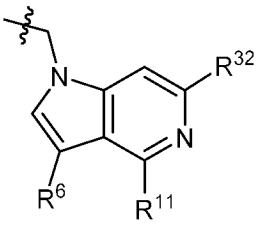
;

или A3 выбран из:

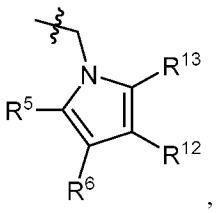
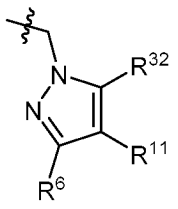
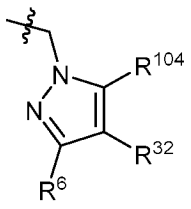
;

или A3 выбран из:

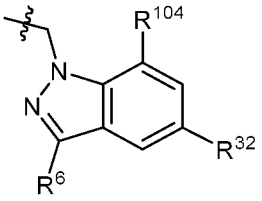
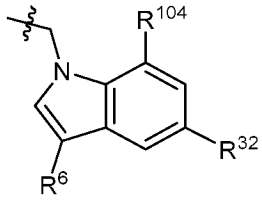
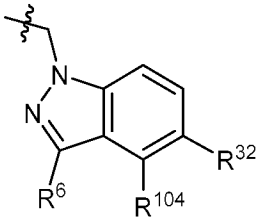
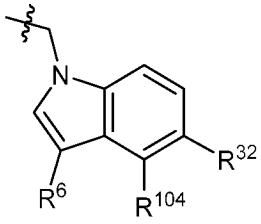









;

или A3 выбран из:

 ,  и  ;

или A3 выбран из:

 ,  ,  , 

$X^{51}$, $X^{52}$ и $X^{53}$ независимо выбраны из N, $CR^{31}$ и $CR^{201}$;

где, по меньшей мере, один из $X^{51}$, $X^{52}$ и $X^{53}$ выбран из $CR^{201}$;

$X^{54}$, $X^{55}$ и $X^{56}$ независимо выбраны из N, $CR^{31}$ и $CR^{201}$;

$R^{104}$ выбран из $R^{201}$, $C_1$-$C_4$ алкила, $C_3$-$C_6$ циклоалкила, $C_1$-$C_4$ галоалкила, дейтерия, -$CO_2H$, $CO_2R^9$, гетероарила, F, Cl, Br и циано;

$R^{201}$ выбран из аминоалкил-, алкиламиноалкил-, гетероциклоалкил- и гидроксиалкила; -алкил-O-алкила, включая –$CH_2OCH_3$, -алкил-S-алкила, -алкил-N(алкил)-алкила, -алкил-NH-алкила, -алифатического фрагмента-O-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-S-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-N(алифатического фрагмента)-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-NH-алифатического фрагмента, -алифатического фрагмента-O-гетероцикла, -алифатического фрагмента-S-гетероцикла, -алифатического фрагмента-N(алифатического фрагмента)-гетероцикла, -алифатического фрагмента-NH-гетероцикла, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)галоалкила, -алкил-C(O)NHгалоалкила, -алкил-C(O)$NR^9$галоалкила, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)алифатического фрагмента, -алкил-C(O)NH-алифатического фрагмента, -алкил-$NR^9$C(O)-алифатического фрагмента, -алкил-NHC(O)-алифатического фрагмента, -замещенного алкил-N($R^9$)-замещенного алкила, алкил-гетероарила, -алкил-O-галоалкила, гетероарила, гетероцикла, алкил-гетероцикла, -N(алифатического фрагмента)$_2$; и где каждый $R^{201}$ может быть необязательно замещен, как определено в разделе терминологии ниже, и где $R^{201}$ может быть необязательно замещен $R^{301}$, который может быть непосредственно связан с $R^{201}$ или может быть связан с $R^{201}$ через амино, гидроксил, тио, карбоновую кислоту, фосфатную, фосфонатную или сульфонатную связь;

В альтернативном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $R^{301}$, –алкил-CN, -алкил-$NR^9$C(O)алкенила, -алкил-$SO_2$-алкила и -алкил-S(O)$NR^9$-алкила;

В альтернативном варианте осуществления $R^{201}$ замещен оксимом и -C(O)Oалкилом;

$R^{202}$ выбран из арила, гетероарила и гетероцикла, где арильное, гетероарильное или гетероциклическое кольцо замещено $R^{201}$;

$R^{301}$ выбран из следующего:

i. Остаток жирной кислоты. Примерами являются короткоцепочечные жирные кислоты с 3, 4 или 5 атомами углерода в алифатических фрагментах, среднецепочечные жирные кислоты с алифатическими хвостами из 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода, длинноцепочечные жирные кислоты, которые содержат алифатические хвосты из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 атомов углерода, или очень длинная жирная кислота, которая содержит 22, 23, 24, 25, 26 27 или 28 или более атомов углерода в алифатических фрагментах. Цепочка алифатического фрагмента может быть насыщенной, мононенасыщенной, диненасыщенной, триненасыщенной, полиненасыщенной или алкинильной.

ii. Ненасыщенные жирные кислоты могут быть использованы в цис- или транс- конфигурации и включают, но не ограничиваются ими, олеиновую кислоту, ω6 жирную кислоту, такую как линолевая кислота, ω3 жирную кислоту, такую как α-линоленовая кислота, докозагексаеновую кислоту, стеаридоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, докозапентаеновую кислоту, эйкозатетраеновую кислоту, миристоленовую кислоту, пальмитинолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту, элаидиновую кислоту, вакценовую кислоту, гадолеиновую кислоту, эйкозеновую кислоту, нервоновую кислоту, эйкозадиеновую кислоту, докозадиеновую кислоту, линоленовую кислоту, t-линоленовую кислоту, пиноленовую кислоту, элеостеариновую кислоту, β-элеостеариновую кислоту, мидовую кислоту, эйкозатриеновую кислоту, линолевую кислоту, линоэлаидиновую кислоту, α-линоленовую кислоту, арахидоновую кислоту, эруковую кислоту и докозагексаеновую кислоту. Неограничивающими примерами насыщенных жирных кислот, которые могут быть использованы для получения пролекарств по настоящему изобретению, являются каприловая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, арахидиновая кислота, бегеновая кислота, лигноцериновая кислота и церотиновая кислота.

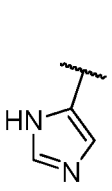
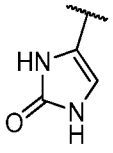
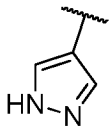
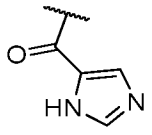
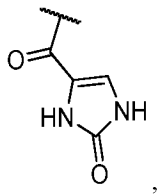
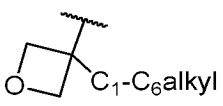
iii. Остаток аминокислоты, которая встречается в природе или является синтетической, и включает, например, α, β γ или δ аминокислоты. Встречающиеся в природе аминокислоты включают содержащиеся в белках, например, глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспартат, глутамат, лизин, аргинин и гистидин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота находится в L-конфигурации. В качестве альтернативы, аминокислота может быть использована в D-конфигурации или в смеси конфигураций L- и D-. Альтернативно, аминокислота может представлять собой производное аланила, валинила, лейцинила, изолейцинила, пролинила, фенилаланинила, триптофанила, метионинила, глицинила, серинила, треонинила, цистеинила, тирозинила, аспарагинила, глутаминила, аспартоила, глутароила, лизинила, аргининила, гистидинила, β-аланила, β-валинила, β-лейцинила, β-изолейцинила, β-пролинила, β-фенилаланинила, β-триптофанила, β-метионинила, β-глицинила, β-серинила, β-треонинила, β-цистеинила, β-тирозинила, β-аспарагинила, β-глутаминила, β-аспартоила, β-глутароила, β-лизинила, β-аргининила или β-гистидинила. Дополнительные аминокислоты включают селеноцистеин, пирролизин, N-формилметионин, γ-аминомасляную кислоту (GABA), δ-аминолевулиновую кислоту, аминобензойную кислоту (включая 4-аминобензойную кислоту), аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, цистатионин, лантионин, дьенколевую кислоту, диаминопимелиновую кислоту, норвалин, аллоизолейцин, t-лейцин, α-аминогептановую кислоту, пипеколиновую кислоту, α, β-диаминопропионовую

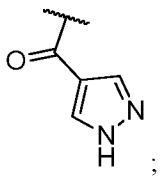
кислоту, α,γ-диаминомасляную кислоту, орнитин, глутаминовую кислоту, аллотреонин, гомоцистеин, β-аминомасляную кислоту, α-аминоизомасляную кислоту, изовалин, саркозин, N-этилглицин, N-пропилглицин, N-изопропилглицин, N-метилаланин, N-этилаланин, N-метил-β-аланин, изосерин, норлейцин, гомосерин, O-метилгомосерин, O-этилгомосерин, гомонорлейцин, карбоксиглутаминовую кислоту, гидроксипролин, гипузин, пироглутаминовую кислоту и α-гидрокси-γ-аминомасляную кислоту.

iv. Остаток не встречающейся в природе аминокислоты с увеличенной длиной между аминогруппой и карбоновой кислотой, который может использоваться либо один, либо в качестве линкера с другим пролекарственным фрагментом. Примеры включают аминокислоты, где аминокислота и карбоновая кислота разделены алифатическим или гетероалифатическим фрагментом (неограничивающим примером является 8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота), например, алкилом, алкенилом, алкинилом, этиленгликолем, пропиленгликолем, алкиленгликолем или тому подобное, фрагментом, например, с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 или более прямыми, разветвленными или циклическими атомами или фрагментами (например, алкиленгликолевыми фрагментами), чтобы при необходимости обеспечить желаемые свойства. В некоторых вариантах осуществления аминокислота содержит один или несколько внутренних аминных, карбонильных, карбоксильных, оксо, тио, фосфатных или фосфонатных фрагментов в цепи гетероалифатического фрагмента.

v. Остаток одной или ряда аминокислот, связанных с концевой жирной кислотой или с концевым фрагментом, таким как водород или алкил. В одном неограничивающем примере 8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота (одна или несколько в последовательности) ковалентно связана с выбранным ингибитором фактора D комплемента по настоящему изобретению через функциональную группу, такую как карбоновая кислота, сульфонильная, гидроксильная или амино группа. См., в общем случае, Lau, et al., “Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semiglutide”, *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 7370-7380. 8-Амино-3,6-диоксаоктановая кислота ковалентно связана с алифатической кислотой, включая, но не ограничиваясь этим, C16, C18, C20 алифатическую кислоту или дикарбоновую кислоту, включая, но не ограничиваясь этим, C8, C10, C12, C14, C16, C18 или C20 дикислоту. Одна или более аминокислот могут также использоваться в выбранной конфигурации для добавления длины или функциональности.

$R^4$, $R^5$ и $R^6$ выбраны из водорода, -JCHO, -JC(O)$NH_2$, -J$C_2$-$C_6$алканоила, -JC(O)NH($CH_3$), -J-COOH, -JP(O)($OR^9$)$_2$, -JOC(O)$R^9$, -JC(O)$OR^9$, -JC(O)N($CH_2CH_2R^9$)($R^{10}$), -J$NR^9$C(O)$R^{10}$, -J$SO_2NH_2$, -JS(O)$NH_2$, -J$C(CH_2)_2F$, -J$CH(CF_3)NH_2$, -JC(O)$C_0$-$C_2$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -J$NR^9$($C_2$-$C_6$алканоил), -J$NR^9$C(O)$NR^9R^{10}$, -J$SO_2$($C_1$-$C_6$алкил), -J$SO_2$($C_1$-$C_6$галоалкил), -J$SO_2NR^7R^7$, -JSO=NH($C_1$-$C_6$алкил), -J-нитро, -J-галогена, -J-гидроксила, -J-фенила, от 5- до 6-членного гетероарила, -J-циано, -J-цианоимино, -J-амино, -J-имино, -$C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$гетероциклоалкил), -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил),

и

;

каждый из $R^4$, $R^5$ и $R^6$, не являющиеся водородом, нитро, галогеном, циано, цианоимино, $_{Алкил}$CHO, необязательно замещен одним или более амино, имино, галогеном, гидроксилом, циано, цианоимино, алкилом, включая $C_1$-

$C_6$алкил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), -$C_1$-$C_6$галоалкилом и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

J независимо выбран из ковалентной связи, алкилена, включая $C_1$-$C_4$алкилен, O-алкилена, включая -O$C_1$-$C_4$алкилен, алкенилена, включая $C_2$-$C_4$алкенилен, и алкинилена, включая $C_2$-$C_4$алкинилен;

$R^{6'}$ представляет собой водород, галоген, гидроксил, $C_1$-$C_4$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил) или $C_1$-$C_4$алкокси;

или $R^6$ и $R^{6'}$ могут быть взяты совместно с образованием оксо, винильной или имино группы;

$R^7$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил или -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил);

$R^8$ и $R^{8'}$ выбраны из водорода, галогена, гидроксила, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, и ($C_1$-$C_4$алкиламино)$C_0$-$C_2$алкила;

или $R^8$ и $R^{8'}$ взяты совместно с образованием оксо группы;

или $R^8$ и $R^{8'}$ взяты совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

$R^{16}$ независимо выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, -$C_1$-$C_6$алкила, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_4$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино), -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{19}$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенил, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоил, включая $C_2$-$C_6$алканоил, -$SO_2C_1$-$C_6$алкил, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_1$-$C_4$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$гетероциклоалкил), -$C_0$-$C_4$алкил(арил) или $C_0$-$C_4$алкил(гетероарил), где каждый $R^{19}$, отличный от водорода, необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, -COOH и –C(O)O$C_1$-$C_4$алкила;

$X^{11}$ представляет собой N или $CR^{11}$;

$X^{12}$ представляет собой N или $CR^{12}$;

$X^{13}$ представляет собой N или $CR^{13}$;

$X^{14}$ представляет собой N или $CR^{14}$;

где не более чем 2 из $X^{11}$, $X^{12}$, $X^{13}$ и $X^{14}$ представляют собой N;

где один из $R^{12}$ и $R^{13}$ представляет собой $R^{32}$, и другой представляет собой $R^{31}$ или $R^{32}$;

и где в случае отсутствия $R^{13}$ и $R^{32}$ на кольце A, тогда $R^{12}$ представляет собой $R^{32}$;

и где в случае отсутствия $R^{12}$ и $R^{32}$ на кольце A, тогда $R^{13}$ представляет собой $R^{32}$;

$R^{31}$ независимо выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алкенилокси, включая $C_2$-$C_6$алкенилокси, -C(O)O$R^9$, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$, -C(O)$NR^9R^{10}$, -$SO_2R^9$, -$SO_2NR^9R^{10}$, -OC(O)$R^9$, и -C($NR^9$)$NR^9R^{10}$, каждый из $R^{31}$, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил и $C_1$-$C_6$галоалкокси, необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, -C(O)$NR^9R^{10}$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, галоалкокси,

включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, фенила и от 4- до 7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; каждый фенил или от 4- до 7-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, алкилэфира включая $C_1$-$C_6$алкилэфир, (-$C_0$-$C_4$алкил)($C_3$-$C_7$циклоалкил), $C_1$-$C_6$галоалкила и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{32}$ выбран из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил или гетероциклическое кольцо могут быть необязательно замещены;

в одном варианте осуществления $R^{32}$ замещен $R^{301}$, -$CH_2$-$R^{301}$ или $R^{201}$;

$R^{11}$, $R^{14}$ и $R^{15}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, -O(PO)($OR^9$)$_2$, -(PO)($OR^9$)$_2$, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил, $C_2$-$C_6$алкенил(арил), $C_2$-$C_6$алкенил(циклоалкил), $C_2$-$C_6$алкенил(гетероцикл), $C_2$-$C_6$алкенил(гетероарил), $C_2$-$C_6$алкинил(арил), $C_2$-$C_6$алкинил(циклоалкил), $C_2$-$C_6$алкинил(гетероцикл), $C_2$-$C_6$алкинил(гетероарил), алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, -$C_0$-$C_4$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино), -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$X^{15}$ представляет собой NH, O или S;

$X^{16}$ представляет собой $CR^{12}$;

$X^{17}$ представляет собой N или $CR^{13}$;

$X^{18}$ представляет собой $CR^{12}$;

$X^{19}$ представляет собой N или $CR^{13}$;

$X^{20}$ представляет собой NH или O;

$X^{21}$ представляет собой N или $CR^{14}$;

$X^{22}$ представляет собой N или $CR^{13}$;

$X^{23}$ представляет собой $CR^{12}$;

$X^{24}$ представляет собой O или S;

$X^{26}$ представляет собой N или $CR^{41}$;

$X^{27}$ представляет собой $CR^{12}$, NH, или O;

$X^{28}$ представляет собой N или CH;

$X^{30}$ представляет собой N или $CR^5$;

$X^{31}$ представляет собой N, $C(R^{54})_2$, или $CR^{54}$;

$X^{32}$ представляет собой NH, $C(R^{54})_2$ или $CR^{54}$;

$X^{33}$ представляет собой –CO-, –SO- или –$SO_2$-;

$X^{34}$ представляет собой $CHR^{13}$, NH, O или S;

где не более чем 2 из $X^{28}$ представляют собой N;

$R^{41}$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил, или -($C_0$-$C_2$алкил)($C_3$-$C_5$циклоалкил);

$R^{48}$ и $R^{48a}$ выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил,

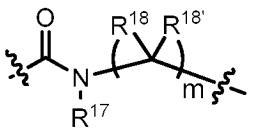
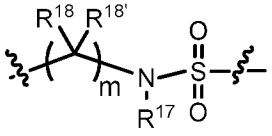
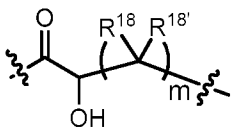
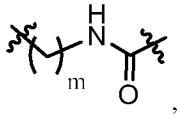
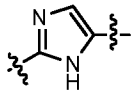
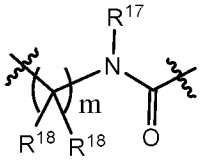
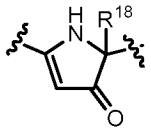
тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -J$C_3$-$C_7$циклоалкила, -$B(OH)_2$, -J$C(O)NR^9R^{23}$, -$JOSO_2OR^{21}$, -$C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -$JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JOP(O)R^{21}R^{22}$, -$JP(O)R^{21}R^{22}$, -$JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -$JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, -$JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JC(S)R^{21}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -$JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -$JSO_2NR^9COR^{22}$, -$JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(NH_2)=NR^{22}$, -$JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -$JOC(O)NR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}C(O)OR^{22}$, -$JNR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -$JC(O)NR^{24}R^{30}$, -$JNR^9C(O)R^{21}$, -$JC(O)R^{21}$, -$JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, -$JC(O)OR^{23}$ и $R^{103}$; каждый из $R^{48}$ может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONR^9R^{10}$, -$P(O)(OH)_2$, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_4$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$), алкилэфира, включая $C_1$-$C_6$алкилэфир, $C_1$-$C_4$алкиламино, $C_1$-$C_4$гидроксилалкила, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$OC(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)OR^{10}$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, $S(O)=NHR^{21}$, $SF_5$, $JC(R^9)=NR^{21}$, $SO_2OR^{21}$ и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{103}$ независимо представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил, $C_3$-$C_6$ циклоалкил, фтор, хлор, или бром;

$R^{54}$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенил, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинил, включая $C_2$-$C_6$алкинил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, $C_2$-$C_6$алкинил, алканоил, включая $C_2$-$C_6$алканоил, тиоалкил, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, гидрокси$C_1$-$C_6$алкил, амино$C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), (фенил)$C_0$-$C_4$алкил-, (гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$алкил или (гетероарил)$C_0$-$C_4$алкил, где каждый $R^{54}$ необязательно замещен;

s равно 1 или 2;

L выбран из L1 и L2;

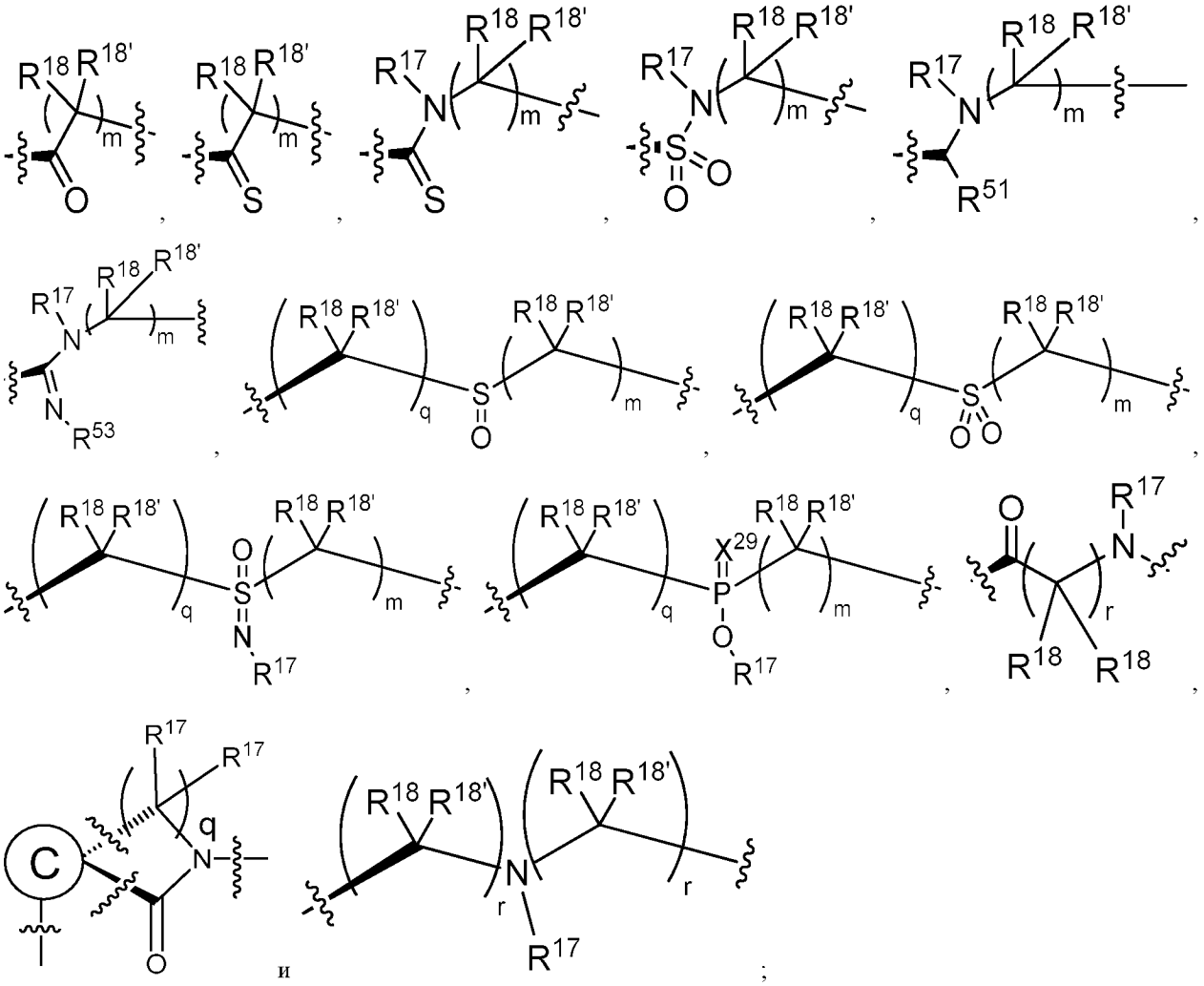
L1 представляет собой связь,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ;

$R^{17}$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил или -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил);

$R^{18}$ и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила;

m имеет значения 0, 1, 2 или 3;

L2 выбран из:



или L2 выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического карбоциклического фрагмента; необязательно замещенного моноциклического или бициклического карбоциклической окси группы; необязательно замещенного моноциклической или бициклической гетероциклической группы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и из от 4 до 7 кольцевых атомов на кольцо, необязательно замещенного –($C_0$-$C_4$алкил)(арил); необязательно замещенного –($C_0$-$C_4$алкил)(5-членный гетероарил); необязательно замещенного –($C_0$-$C_4$алкил)(6-членный гетероарил); необязательно замещенного –($C_0$-$C_4$алкил)(8-членный гетероарил); необязательно замещенного –($C_0$-$C_4$алкил)(9-членный гетероарил); и –($C_0$-$C_4$алкил)(10-членный гетероарил);

q имеет значения 1, 2 или 3;

$R^{51}$ представляет собой $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$ или $CF_3$;

$R^{53}$ представляет собой циано, нитро, гидроксил или алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси;

$X^{29}$ может быть O или S;

L3 представляет собой –C(O)-, -C(S)-, -P(O)OH-, -S(O)-, -$S(O)_2$- или -$C(R^{52})_2$-;

каждый $R^{52}$ независимо выбран из гало, водорода или необязательно замещенного алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил;

или две $R^{52}$ группы взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

B1 представляет собой гетероарил; арил; бифенил, моноциклический или бициклический карбоцикл; моноциклическую или бициклическую карбоциклическую окси-группу; моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из бора, Si, N, O и S и из от 4 до 8 кольцевых атомов на кольцо; алкенил, включая $C_2$-$C_6$алкенил; или алкинил, включая $C_2$-$C_6$алкинил; каждый из B1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из $R^{33}$, $R^{34}$, $R^{35}$ и $R^{36}$;

$R^{33}$ независимо выбран из галогена, гидроксила, -COOH, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$, -$SO_2R^9$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, $S(O)=NHR^{21}$, $SF_5$, и $JC(R^9)=NR^{21}$, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{34}$ независимо выбран из нитро, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, -$JC_3$-$C_7$циклоалкила, -$JB(OH)_2$, -$JC(O)NR^9R^{23}$,-$JOSO_2OR^{21}$, -$JC(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -$JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JOP(O)R^{21}R^{22}$, -$JP(O)R^{21}R^{22}$, -$JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -$JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, -$JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JC(S)R^{21}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -$JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -$JSO_2NR^9COR^{22}$, -$JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(NH_2)=NR^{22}$, -$JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -$JOC(O)NR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}C(O)OR^{22}$, -$JNR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -$JC(O)R^{24}R^{30}$, -$JNR^9C(O)R^{21}$, -$JC(O)R^{21}$, -$JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, -$S(O)_2OR^{21}$, и -$JC(O)OR^{23}$; где каждый $R^{34}$ может быть незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONR^9R^{10}$, -$P(O)(OH)_2$, $C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), $C_1$-$C_6$алкилэфира, $C_1$-$C_4$алкиламино, $C_1$-$C_4$гидроксилалкила, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{35}$ независимо выбран из нафтила, нафтилокси, инданила, (от 4- до 7-членный гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и бициклического гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и содержащего от 4- до 8- кольцевых атомов в каждом кольце; где каждый $R^{35}$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, $C_1$-$C_6$алкила, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, $C_1$-$C_6$алкилэфира, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$SO_2R^9$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{36}$ независимо выбран из тетразолила, (фенил)$C_0$-$C_2$алкила, (фенил)$C_1$-$C_6$алкокси, фенокси, и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, бора, Si и S, где каждый $R^{36}$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, $C_1$-$C_6$алкилэфира,

-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$SO_2R^9$, -$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, –$Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

в альтернативном варианте осуществления $R^{36}$ представляет собой бициклический гетероарил, такой как 9-членный гетероарил;

$R^{21}$ и $R^{22}$ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, амино, $C_1$-$C_6$алкила, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (фенил)$C_0$-$C_4$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилOC(O)O$C_1$-$C_6$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилOC(O)$C_1$-$C_6$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилC(O)O$C_1$-$C_6$алкила, (от 4- до 8-членный гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и каждый $R^{21}$ и $R^{22}$ может быть необязательно замещен;

или $R^{21}$ и $R^{22}$ могут быть взяты совместно с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

$R^{23}$ независимо выбран в каждом случае из алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, (арил)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (фенил)$C_0$-$C_4$алкила, (от 4- до 8-членный гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый $R^{23}$ может быть необязательно замещен;

$R^{24}$ и $R^{30}$ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 7-членного моноциклического гетероцикла, или от 6- до 10-членной бициклической гетероциклической группы, содержащей конденсированные, спиро или мостиковые кольца, где каждое кольцо может быть необязательно замещено;

B2 выбран из:

a. 4-членного карбоцикла, конденсированного с 5- или 6-членным гетероарилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где 4-5 или 4-6 кольцевая система может быть необязательно замещенаа;

b. (необязательно замещенный алкил)-(необязательно замещенный циклоалкил), (необязательно замещенный алкенил)-(необязательно замещенный циклоалкил), или (необязательно замещенный алкинил)-(необязательно замещенный циклоалкил);

c. 4-членного карбоцикла, конденсированного с 6-членным арильным кольцом, где 4-6 кольцевая система может быть необязательно замещена;

d. (циклоалкил)-(необязательно замещенный арил), (циклоалкил)-(необязательно замещенный гетероарил), (циклоалкил)-(необязательно замещенный гетероцикл), (алкил)-алкенил), циклоалкила-алкенила;

e. алкила, алкил(алкинил), где каждый может быть необязательно замещен;

где B2 может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 раза или более заместителями, независимо выбранными из $R^{33}$, $R^{34}$, $R^{35}$, $R^{36}$ и $R^{48}$;

B3 представляет собой моноциклический или бициклический карбоцикл; моноциклическую или бициклическую карбоциклическую окси-группу; моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из бора, Si, N, O и S и из от 4 до 8 кольцевых атомов на кольцо;

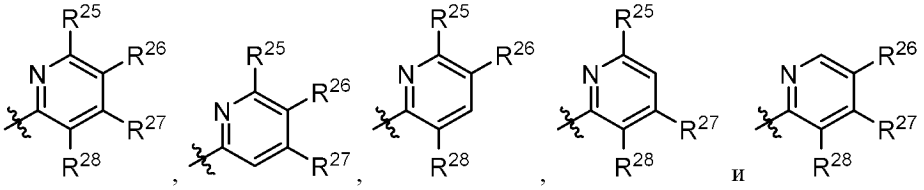
алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил; алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил; –($C_0$-$C_4$алкил)(арил); –($C_0$-$C_4$алкил)(гетероарил); или –($C_0$-$C_4$алкил)(бифенил), где каждый B3 замещен, по меньшей мере, одним $R^{201}$ и необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из $R^{33}$, $R^{34}$, $R^{35}$ и $R^{36}$;

B4 представляет собой шестичленное гетероарильное кольцо с, по меньшей мере, двумя заместителями, выбранными из $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$;

или B4 представляет собой шестичленное гетероарильное кольцо с, по меньшей мере, тремя заместителями, выбранными из $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$;

или B4 представляет собой пиридин с, по меньшей мере, двумя заместителями, выбранными из $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$;

или B4 выбран из:



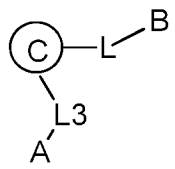
$R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$ независимо выбраны из галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (арил)$C_0$-$C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0$-$C_4$алкил-, и -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил); где каждый $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкил-, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

или $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$ независимо выбраны из тетразола, галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (арил)$C_0$-$C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0$-$C_4$алкил-, и -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил); где каждый $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкил-, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

где любая из этих групп может быть дополнительно необязательно замещена таким образом, как этот термин определен в разделе терминологии ниже, при желании для достижения целевого эффекта, что приводит к образованию стабильного соединения, которое имеет химический смысл для квалифицированного специалиста, и группа не является избыточной (то есть, как известно в данной области, алкил, замещенный алкилом, является избыточным; однако, например, алкокси, замещенный алкокси, не является избыточным); и

где любая из структур, показанных здесь, например, A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, C1, C2, C3, C4, C5, L, L3, или любой из R фрагментов, может быть необязательно независимо замещена 0, 1, 2, 3 или 4, при необходимости, $R^{48}$ заместителями.

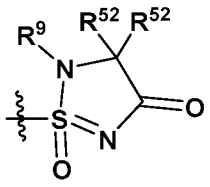
В другом аспекте изобретение относится к соединению Формулы IV:



(IV)

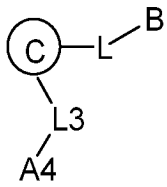
или его фармацевтически приемлемой соли, изотопному аналогу, пролекарству или выделенному изомеру, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе;

где:

$R^{32}$ группа на кольце A выбрана из  ;

и где все другие переменные имеют значения, определенные в настоящем документе.

В другом аспекте изобретение относится к соединению Формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемой соли, изотопному аналогу, пролекарству, N-оксиду или выделенному изомеру, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе;

где:

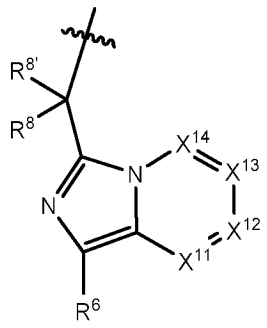
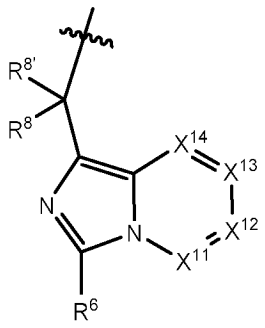
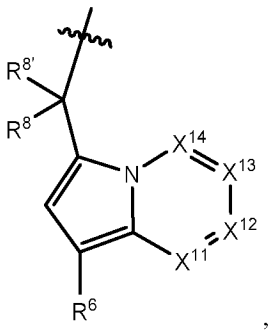
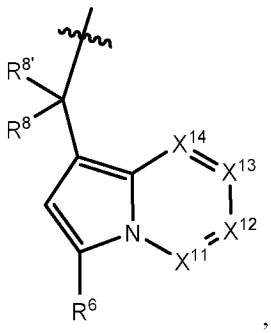
B является таким, как определено выше.

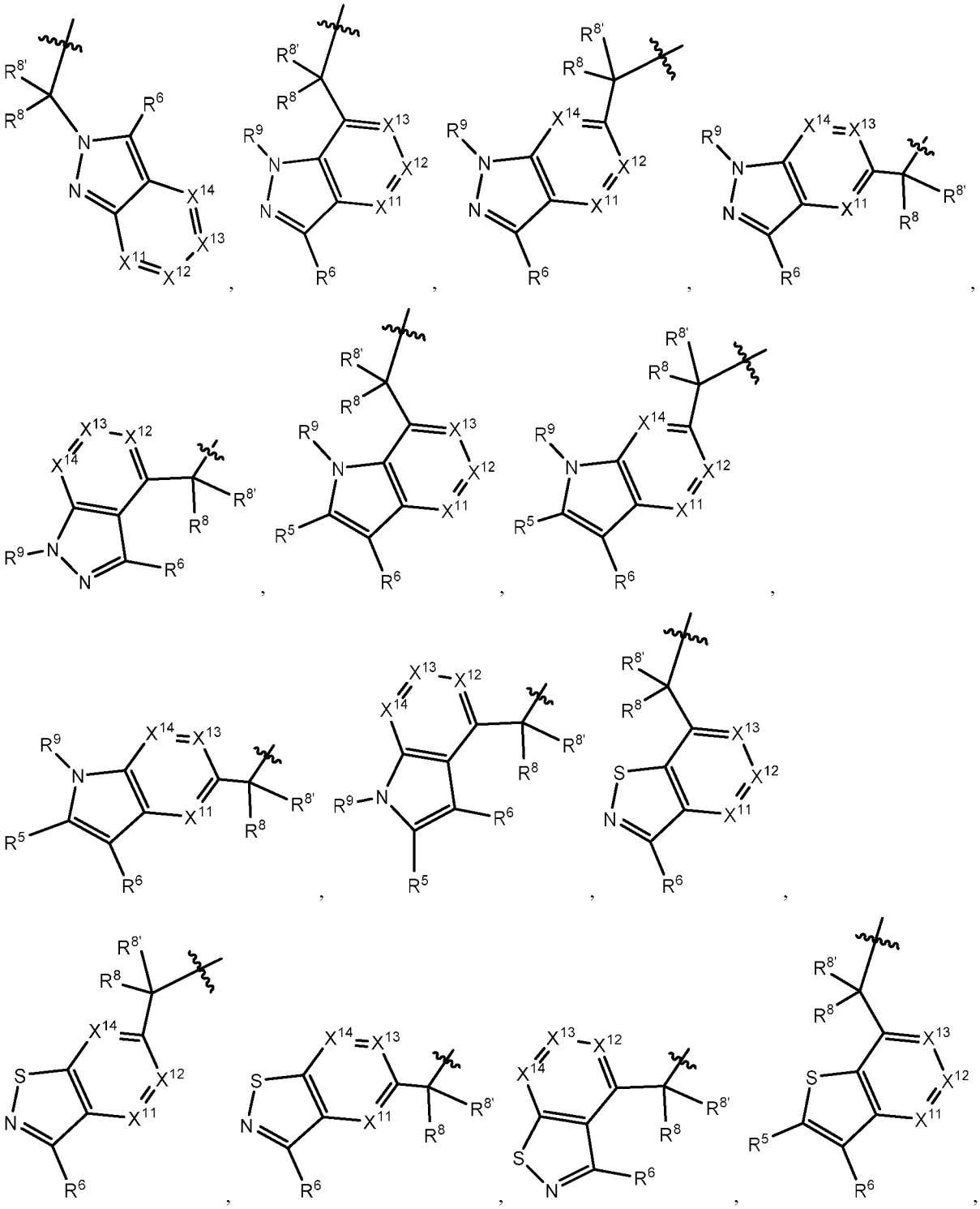
C является таким, как определено выше.

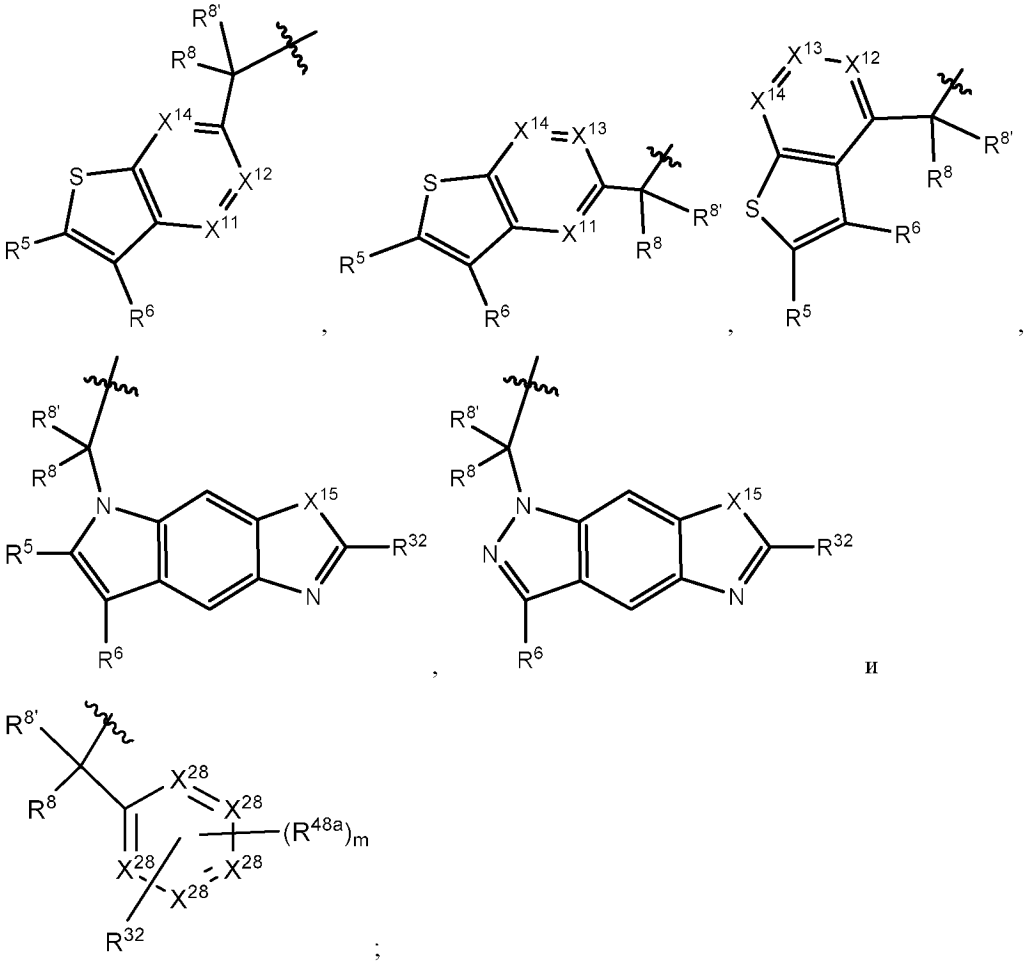
L является таким, как определено выше.

L3 является таким, как определено выше.

A4 выбран из:

 ,  ,  ,  ,





где все другие переменные имеют значения, определенные в настоящем документе.

Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение, таким образом, включает в себя, по меньшей мере, следующие отличительные признаки:

a. соединение Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции,

b. соединение Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, для использования в лечении или предотвращении расстройства, включая, но не ограничиваясь им, развитие жировой болезни печени и состояний, связанных с жирной печенью, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз или печеночная недостаточность; дерматомиазит; амиотрофический латеральный склероз; цитокиновые или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR T-клеточная терапия); пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастная макулярная дегенерация (AMD), дегенерация сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическая атрофия сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

c. фармацевтически приемлемая композиция соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер в фармацевтически приемлемом носителе;

d. соединение, выбранное из Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V, или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, для использования в лечении или предотвращении расстройства, опосредованного путем активации комплемента, и, например, каскадом Фактора D;

e. применение соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или выделенного изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, при изготовлении лекарственного средства для лечения или предотвращения расстройства, включая, но не ограничиваясь им, развитие жировой болезни печени и состояний, связанных с жирной печенью, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиазит; амиотрофический латеральный склероз; цитокиновые или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR T-клеточная терапия); пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастная макулярная дегенерация (AMD), дегенерация сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическая атрофия сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

f. способ изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения для лечения или предотвращения расстройства, или, как правило, для лечения или предотвращения расстройств, опосредованных Фактором D каскада комплемента, отличающийся тем, что соединение, выбранное из Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или вариант осуществления этого активного соединения используется в производстве;

g. соединение, выбранное из Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V или его соль, как описано здесь, в по существу чистой форме (например, по меньшей мере, 90 или 95%):

h. соединение Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, изотопный аналог, N-оксид или выделенный изомер, необязательно в носителе, для образования фармацевтически приемлемой композиции для применения при лечении медицинского расстройства, которое представляет собой воспалительное или иммунное состояние, расстройства, опосредованного каскадом комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или патологического изменения клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательный опосредованный комплементом ответ на медицинское лечение, такое как хирургическое вмешательство или другая медицинская процедура, или введение лекарственных или биофармацевтических препаратов, переливание крови или введение другой аллогенной ткани или жидкости.

i. Для каждого из (a) - (i), указанных выше, и иного в данном документе каждая группа фрагментов на Фигурах и каждое полученное из них активное соединение или его применение рассматриваются и считаются конкретно и индивидуально раскрытыми, поскольку такое описание представлено для удобства только расположения и не предназначено для описания только рода или даже подрода для такого отображения.

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

На Фиг. 1 представлен шестистадийный способ синтеза промежуточного *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

На Фиг. 2 представлен двухстадийный способ синтеза промежуточного 2-бром-3-фтор-5-метилпиридин 1-оксида (Соединение 3 на Фиг. 2).

На Фиг. 3 представлен трехстадийный способ синтеза промежуточного *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетата.

На Фиг. 4 представлен семистадийный способ синтеза промежуточной 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты.

На Фиг. 5 представлен двухстадийный способ синтеза промежуточного *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетата.

На Фиг. 6 представлен шестистадийный способ синтеза промежуточной (*S*)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-аминовой соли соляной кислоты.

На Фиг. 7 представлен шестистадийный способ синтеза промежуточной (*R*)-1-((*R*)-2,2-дихлорциклопропил)этан-1-аминовой соли соляной кислоты.

На Фиг. 8 представлен расширенный восьмистадийный синтез Соединения **208**, показанный на Схеме 153.

На Фиг. 9 представлен восьмистадийный способ синтеза (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-(оксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.

На Фиг. 10 представлен четырехстадийный способ синтеза (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.

На Фиг. 11 представлен трехстадийный способ синтеза (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-((*S*)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.

На Фиг. 12 представлен семистадийный способ синтеза Соединения **100**.

На Фиг. 13 представлен трехстадийный способ синтеза Соединения **50**, который является альтернативой синтезу, показанному на Схеме 45.

На Фиг. 14 представлен расширенный шестистадийный способ синтеза Соединения **107,** показанный на Схеме 80.

На Фиг. 15A представлен восьмистадийный способ синтеза промежуточной 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-(3-((триметилсилил)окси)оксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

На Фиг. 15B представлены две конечные стадии синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида из промежуточного соединения, показанного на Фиг. 18A.

На Фиг. 16 представлен восьмистадийный способ синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(3-фтороксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.

На Фиг. 17 схематически показаны различные потенциальные точки присоединения функциональности $R^{301}$ на A-кольце, B-кольце, C-кольце, или гетероарил-содержащей $R_{32}$ группы. $X_9$, используемый на Фиг. 17, выбран из –$CH_2$–, –O–, –NH– и –Nалкил–.

На Фиг. 18A, 18B, 18C, 18D, 18E, 18F, 18G, 18H, 18I, 18J, 18K, 18L, 18M, 18N, 18O, 18P, 18Q, 18R, 18S, 18T, 18U и 18V представлены примеры соединений, которые иллюстрируют Формулу I, Формулу II или Формулу III.

На Фиг. 19 изображены Формула I, Формула II и Формула III.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Терминология

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

Соединения в любой из Формул, описанных в данном документе, включают энантиомеры, смеси энантиомеров, диастереомеры, таутомеры, рацематы и другие изомеры, такие как ротамеры, как если бы каждый был конкретно описан, если не указано иное, или иным образом исключено контекстом.

Термин «или» означает «и/или». Указание диапазонов значений предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом ссылки независимо на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если здесь не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано здесь. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и могут независимо комбинироваться. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом не противоречит контексту. Использование примеров или вводных слов (например, «такой как») предназначено лишь для лучшей иллюстрации изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное. Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится это изобретение.

Настоящее изобретение включает соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V с, по меньшей мере, одним желаемым изотопным замещением атома в количестве, превышающем природное содержание изотопа, то есть, обогащенным. Изотопами являются атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа, то есть, одинаковое количество протонов, но различное количество нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}F$ $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{36}Cl$, $^{125}I$, соответственно. В одном варианте осуществления меченые изотопами соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях (с $^{14}C$), исследованиях кинетики реакций (например, с $^{2}H$ или $^{3}H$), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая исследования распределения лекарств или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное $^{18}F$, может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем проведения методик, описанных в

схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены легкодоступного изотопно-меченного реагента на неизотопно-меченный реагент.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий ($^2H$) и тритий ($^3H$), могут необязательно использоваться в любом месте в описанных структурах, что позволяет достичь желаемого результата. В качестве альтернативы или в дополнение могут быть использованы изотопы углерода, например, $^{13}C$ и $^{14}C$. В одном варианте осуществления изотопное замещение - это замена водорода на дейтерий в одном или более местах на молекуле для улучшения характеристик лекарственного препарата, например, фармакодинамики, фармакокинетики, биораспределения, периода полураспада, стабильности, AUC, Tmax, Cmax, и т. д. Например, дейтерий может быть связан с углеродом в месте разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект α-дейтерия) или рядом или вблизи с местом разрыва связи (кинетический изотопный эффект β-дейтерия). Изотопные замены, например дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что хотя бы один атом водорода замещен дейтерием. В некоторых вариантах осуществления изотоп на 80, 85, 90, 95 или 99% или более обогащен изотопом в любом интересующем месте. В одном из вариантов осуществления дейтерий обогащен на 80, 85, 90, 95 или 99% в любом интересующем месте. Если не указано иное, обогащение в любой точке превышает распространенность в природе, и в одном варианте осуществления достаточно изменить поддающееся выявлению свойство лекарственного средства у человека.

В одном варианте осуществления замещение атома водорода на атом дейтерия может проводиться в любом из A1, A1', A2, B1, B1', B2, B3, B4, C1, C1', C2, C3, C4, L1, L1', L2, L2', L4 или L5. В одном варианте осуществления замена атома водорода на атом дейтерия происходит внутри любой группы R. В одном варианте осуществления группа R выбирается из любой из $R^1$, $R^{1'}$, $R^2$, $R^{2'}$, $R^3$, $R^{3'}$, $R^4$, $R^{4'}$, $R^5$, $R^6$, $R^{6'}$, $R^7$, $R^8$, $R^{8'}$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{17}$, $R^{18}$, $R^{18'}$, $R^{19}$, $R^{21}$, $R^{22}$, $R^{23}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{30}$, $R^{31}$, $R^{32}$, $R^{33}$, $R^{34}$, $R^{35}$, $R^{36}$, $R^{40}$, $R^{41}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{44'}$, $R^{45}$, $R^{45'}$, $R^{46}$, $R^{46'}$, $R^{47}$, $R^{48}$, $R^{48a}$, $R^{49}$, $R^{50}$, $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$, $R^{54}$, $R^{103}$, $R^{104}$, $R^{201}$, $R^{202}$ и $R^{301}$. Например, когда любые из R групп представляют собой или содержат, например, при замещении метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерирован (в неограничивающих вариантах осуществления $CD_3$, $CH_2CD_3$, $CD_2CD_3$, $CDH_2$, $CD_2H$, $CD_3$, $CHDCH_2D$, $CH_2CD_3$, $CHDCHD_2$, $OCDH_2$, $OCD_2H$ или $OCD_3$, etc.). В некоторых других вариантах осуществления группа R имеет обозначение " ‘ " или "a", что в одном варианте осуществления может быть дейтерировано. В некоторых других вариантах осуществления когда два заместителя кольца центрального ядра объединяются с образованием циклопропилового кольца, незамещенный метиленовый углерод может быть дейтерирован.

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

Тире ("-"), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-(C=O)NH_2$ присоединяется через углерод кетогруппы (C=O).

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

Стабильное активное соединение относится к соединению, которое может быть выделено и может быть введено в лекарственную форму со сроком годности, по меньшей мере, один месяц. Стабильный производственный промежуточный продукт или предшественник активного соединения стабилен, если он не разрушается в течение периода, необходимого для реакции или другого применения. Стабильный фрагмент или замещающая группа - это группа, которая не разлагается, не вступает в реакцию или не распадается в течение периода, необходимого для применения. Неограничивающими примерами нестабильных фрагментов являются те, которые объединяют гетероатом в нестабильном расположении, как это обычно известно и идентифицируется специалистам в данной области.

Любая подходящая группа может присутствовать в «замещенном» или «необязательно замещенном» положении, что образует стабильную молекулу и соответствует желаемой цели изобретения, и включает, но не ограничивается ими, например, галоген (который может независимо быть F, Cl, Br или I); циано; гидроксил; нитро; азидо; алканоил (такой как $C_2$-$C_6$ алканоильная группа); карбоксамид; алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, алкокси, арилокси, такой как фенокси; тиоалкил, включая содержащий одну или более тиоэфирных связей; алкилсульфинил; алкилсульфонильные группы, включая содержащие одну или более сульфонильных связей; аминоалкильные группы, включая группы, содержащие более чем один атом N; арил (например, фенил, бифенил, нафтил или тому подобное, каждое кольцо либо замещено, либо незамещено); арилалкил, содержащий, например, от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до около 14 или 18 кольцевых атомов углерода, причем бензильная группа является примером арилалкильной группой; арилалкокси, например, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, причем бензилокси является примером арилалкокси группы; или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец с одним или более атомами N, O или S, или гетероарил, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец с одним или более атомами N, O или S, например, кумаринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, фуранил, пирролил, тиенил, тиазолил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, индолил, бензофуранил, бензотиазолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, и пирролидинил. Такие группы могут быть дополнительно замещены, например, гидрокси, алкилом, алкокси, галогеном и амино. В некоторых вариантах осуществления “необязательно замещенный” включает один или более заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -$CONH_2$, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алкинила, включая $C_2$-$C_6$алкинил, -$C_1$-$C_6$алкокси, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, $C_1$-$C_6$алкилэфира, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_2$алкила, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, гидроксиС$_1$-$C_6$алкила, сложного эфира, карбамата, мочевины, сульфонамида,-$C_1$-$C_6$алкил(гетероцикло), $C_1$-

$C_6$алкил(гетероарил), -$C_1$-$C_6$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), O-$C_1$-$C_6$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), $B(OH)_2$, фосфата, фосфоната и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

«Алкил» представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или линейной цепью. В одном варианте осуществления алкил содержит от 1 до около 12 атомов углерода, в более общем случае от 1 до около 6 атомов углерода или от 1 до около 4 атомов углерода. В одном варианте осуществления алкил содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $C_1$-$C_2$, $C_1$-$C_3$, $C_1$-$C_4$, $C_1$-$C_5$ или $C_1$-$C_6$. Указанные диапазоны, используемые в данном описании, обозначают алкильную группу, в которой каждый член диапазона описан как независимая группа. Например, термин $C_1$-$C_6$алкил, используемый в данном документе, обозначает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и предназначен для обозначения, что каждая из них описана как независимая группа. Например, термин $C_1$-$C_4$алкил, используемый в данном документе, обозначает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и предназначен для обозначения, что каждая из них описана как независимая группа. Когда $C_0$-$C_n$ алкил используется здесь вместе с другой группой, например, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$ алкил или –$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил, указанная группа, в данном случае циклоалкил, либо непосредственно связана одинарной ковалентной связью ($C_0$алкил), или присоединена алкильной цепью в данном случае с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода. Алкилы также могут быть присоединены через другие группы, такие как гетероатом, как в –O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил). Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, *трет*-бутил, н-пентил, изопентил, *трет*-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан, 2,3-диметилбутан и гексил. В одном варианте осуществления алкильные группы необязательно замещены, как указано выше. В одном варианте осуществления вместо *трет*-бутила может быть использован триметилсилил.

“Алифатический” относится к насыщенному или ненасыщенному, прямому, разветвленному или циклическому углеводороду. "Алифатический" предназначен для включения, но не ограничивается ими, алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, циклоалкенильный и циклоалкинильный фрагменты, и таким образом, включает каждое из этих определений. В одном варианте осуществления "алифатический" используется для обозначения таких алифатических групп, которые содержат 1-20 атомов углерода. Алифатическая цепь может быть, например, мононенасыщенной, диненасыщенной, триненасыщенной, полиненасыщенной или алкинильной. Ненасыщенные алифатические группы могут находиться в цис- или транс- конфигурации. В одном варианте осуществления алифатическая группа содержит от 1 до около 12 атомов углерода, в более общем случае от 1 до около 6 атомов углерода или от 1 до около 4 атомов углерода. В одном варианте осуществления алифатическая группа содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатическая группа представляет собой $C_1$-$C_2$, $C_1$-$C_3$, $C_1$-$C_4$, $C_1$-$C_5$ или $C_1$-$C_6$. Указанные диапазоны, используемые в настоящем документе, обозначают алифатическую группу, в которой каждый член диапазона описан как независимая группа. Например, термин «алифатический фрагмент $C_1$-$C_6$», как он использован в данном документе, обозначает прямую или разветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу, содержащую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и предназначен для обозначения того, что каждая из них описана как независимая группа. Например, термин «алифатический фрагмент $C_1$-$C_4$», используемый в данном документе, обозначает неразветвленную или разветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу,

содержащую от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, и предназначен для обозначения того, что каждая из них описана как независимая группа. В одном варианте осуществления алифатическая группа замещена одной или более функциональными группами, что приводит к образованию стабильного фрагмента.

Термин «гетероалифатический» относится к алифатическому фрагменту, который содержит, по меньшей мере, один гетероатом в цепи, например, амин, карбонил, карбокси, оксо, тио, фосфат, фосфонат, атомы азота, фосфора, кремния или бора на месте атома углерода. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является атом азота. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является атом кислорода. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является атом серы. Термин «гетероалифатический» предназначен для включения, но не ограничивается ими, гетероалкильный, гетероалкенильный, гетероалкинильный, гетероциклоалкильный, гетероциклоалкенильный и гетероциклоалкинильный фрагменты. В одном варианте осуществления "гетероалифатический" используется для обозначения гетероалифатической группы (циклической, ациклической, замещенной, незамещенной, разветвленной или неразветвленной), содержащей 1-20 атомов углерода. В одном варианте осуществления, если гетероалифатическая группа необязательно замещена, образуется стабильный фрагмент. Неограничивающими примерами гетероалифатических фрагментов являются полиэтиленгликоль, полиалкиленгликоль, амид, полиамид, полилактид, полигликолид, тиоэфир, простой эфир, алкил-гетероцикло-алкил, -О-алкил-О-алкил, алкил-О-галоалкил и др.

В одном варианте осуществления когда используется термин, включающий «алк», следует понимать, что «циклоалкил» или «карбоциклический» можно считать частью определения, если только это однозначно не исключено контекстом. Например и без ограничений, термины алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алканоил, алкенокси, галоалкил, аминоалкил, алкилен, алкенилен, алкинилен и т. д. могут рассматриваться как включающие циклические формы алкила, если это однозначно не исключено из контекста.

«Алкенил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или линейной цепью, содержащую одну или более углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в устойчивой точке вдоль цепи. Неограничивающими примерами являются $C_2$-$C_8$алкенил, $C_2$-$C_7$алкенил, $C_2$-$C_6$алкенил, $C_2$-$C_5$алкенил и $C_2$-$C_4$алкенил. Указанные диапазоны, используемые в данном описании, обозначают алкенильную группу, в которой каждый член диапазона описан как независимая группа, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются этим, этенил и пропенил. В одном варианте осуществления алкенильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкинил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или прямой цепью, содержащую одну или более тройных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи, например, $C_2$-$C_8$алкинил или $C_2$-$C_6$алкинил. Указанные диапазоны, используемые в данном описании, обозначают алкинильную группу, содержащую каждую группу диапазона, описанную как независимая группа, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. В одном варианте осуществления алкинильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкилен» представляет собой двухвалентный насыщенный углеводород. Алкилены, например, могут представлять собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-8 углеродный фрагмент, от 1 до 6 углеродный фрагмент или с указанным числом атомов углерода, например, $C_1$-$C_2$алкилен, $C_1$-$C_3$алкилен, $C_1$-$C_4$алкилен, $C_1$-$C_5$алкилен, или $C_1$-$C_6$алкилен. «Алкенилен» представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь. Алкениленами, например, может быть 2-8 углеродный фрагмент, 2-6 углеродный фрагмент или указанное число атомов углерода, например, $C_2$-$C_4$алкенилен.

«Алкинилен» представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинилены, например, могут представлять собой фрагмент с от 2 до 8 атомами углерода, от 2 до 6 атомами углерода, или с указанным числом атомов углерода, например, $C_2$-$C_4$алкинилен.

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

«Алкенилокси» представляет собой алкенильную группу, как определено выше, ковалентно связанную с группой, которую она замещает, кислородным мостиком (-O-).

«Алканоил» представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через карбонильный мостик (C = O). Карбонильный углерод входит в число атомов углерода, то есть, $C_2$алканоил представляет собой $CH_3(C=O)$- группу. В одном варианте осуществления алканоильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкилэфир» представляет собой алкильную группу, как определено здесь, ковалентно связанную через сложноэфирную связь. Сложноэфирная связь может иметь любое расположение, например, группа формулы –O(C=O)алкил или группа формулы –(C=O)Oалкил.

«Амид» или «карбоксамид» представляет собой $–C(O)NR^aR^b$, где $R^a$ и $R^b$ независимо выбраны из водорода, алкила, например, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, например, $C_2$-$C_6$алкенила, алкинила, например, $C_2$-$C_6$алкинила, $–C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), $–C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$гетероциклоалкил), $–C_0$-$C_4$алкил(арил) и $–C_0$-$C_4$алкил(гетероарил); или вместе с атомом азота, с которым они связаны, $R^a$ и $R^b$ могут образовывать $C_3$-$C_7$гетероциклическое кольцо. В одном варианте осуществления группы $R^a$ и $R^b$ независимо необязательно замещены, как описано в настоящем документе.

«Карбоциклическая группа», «карбоциклическое кольцо» или «циклоалкил» представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную (т.е., неароматическую) группу, содержащую все атомы углеродного кольца. Карбоциклическая группа обычно содержит 1 кольцо из 3-7 атомов углерода или 2 конденсированных кольца, каждое из которых содержит от 3 до 7 атомов углерода. Циклоалкильные заместители могут быть боковыми от замещенного атома азота или углерода, или замещенный атом углерода, который может иметь два заместителя, может содержать циклоалкильную группу, которая присоединена в качестве спирогруппы. Примеры карбоциклических колец включают циклогексенильные, циклогексильные, циклопентенильные, циклопентильные, циклобутенильные, циклобутильные и циклопропиловые кольца. В одном варианте

осуществления карбоциклическое кольцо необязательно замещено, как описано выше. В одном варианте осуществления циклоалкил представляет собой частично ненасыщенную (то есть, неароматическую) группу, содержащую все атомы углеродного кольца. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой насыщенную группу, содержащую все атомы углеродного кольца.

«Карбоциклическая окси-группа» представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо или моно- или бициклическую карбоциклическую группу, как определено выше, присоединенную к группе, которую она замещает через кислород, -O-, линкер.

«Галоалкил» обозначает как алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные 1 или более атомами галогена до максимально допустимого числа атомов галогена. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, монофторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

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

«Гидроксиалкил» представляет собой алкильную группу, как описано ранее, замещенную, по меньшей мере, одним гидроксильным заместителем.

«Аминоалкил» представляет собой алкильную группу, как описано ранее, замещенную, по меньшей мере, одним аминозаместителем.

«Гало» или «галоген» независимо обозначает любой из атомов фтора, хлора, брома или йода.

«Арил» обозначает ароматическую группу, содержащую только углерод в ароматическом кольце или кольцах. В одном варианте осуществления арильная группа содержит от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и представляет собой от 6 до около 14 или 18 кольцевых атомов, без гетероатомов в качестве членов кольца. Когда это указано, такие арильные группы могут быть дополнительно замещены атомами углерода или неуглеродными атомами или группами. Такое замещение может включать конденсирование с 4-7 или 5-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной циклической группой, которая необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B, P, Si и/или S, с образованием, например, 3,4-метилендиоксифенильной группы. Арильные группы включают, например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил. В одном варианте осуществления арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. В одном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена, как описано выше.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклическое кольцо» в контексте данного документа относится к насыщенному или частично ненасыщенному (то есть, содержащему одну или более двойных и/или тройных связей в кольце без ароматичности) карбоциклическому фрагменту из от 3 до около 12, и более типично 3, 4, 5, 6, 7, 8-10 кольцевых атомов, в которых, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора, серы, кремния и бора, при этом остальные атомы кольца представляют собой C, где один или более кольцевых атомов необязательно независимо замещены одним или более заместителями, описанными выше. Гетероцикл может быть моноциклом, содержащим от 3 до 7 кольцевых членов (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P, S, Si и B), или бициклом, содержащим от 6 до 10 кольцевых членов (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P, S, Si и B), например: бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является азот.

В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является кислород. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является сера, бор или кремний. Гетероциклы описаны в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности, разделы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 по настоящее время), в частности, тома 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, пиперидонил, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, пиразолидинилимидазолинил, имидазолидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил, хинолизинил, N-пиридилмочевины и пирролопиримидин. Спиро-фрагменты также включены в объем этого определения. Примерами гетероциклической группы, в которой 1 или 2 кольцевых атома углерода замещены оксо (=О) фрагментами, являются пиримидинонил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Гетероциклические группы здесь необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными здесь, например, 1, 2 или 3 заместителями.

«Гетероциклическая оксигруппа» представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо или бициклическую гетероциклическую группу, как описано ранее, связанную с группой, которую она замещает, через кислород, -О-, линкер.

«Гетероарил» относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому кольцу, которое содержит от 1 до 3 или в некоторых вариантах осуществления от 1, 2 или 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P, с остальными кольцевыми атомами, являющимися углеродом, или стабильной бициклической или трициклической системе, содержащей, по меньшей мере, одно 5, 6 или 7-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P, с остальными кольцевыми атомами, являющимися углеродом. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является азот. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является кислород. В одном варианте осуществления единственным гетероатомом является сера. Моноциклические гетероарильные группы обычно содержат от 5, 6 или 7 кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления бициклические гетероарильные группы представляют собой 8-10-членные гетероарильные группы, то есть, группы, содержащие 8 или 10 кольцевых атомов, в которых одно 5, 6 или 7-членное ароматическое кольцо конденсировано со вторым ароматическим или неароматическим кольцом. Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не соседствуют друг с другом. В одном варианте осуществления общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 2. В другом варианте осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил (включая, например, 2-гидроксипиридинил), имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил (включая, например, 4-

гидроксипиримидинил), пиразолил, триазолил, пиразинил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, тетрагидрофуранил и фуропиридинил. Гетероарильные группы необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными здесь. «Гетероарилокси» представляет собой гетероарильную группу, как описано, связанную с группой, которую он замещает, через кислород, -O-, линкер.

«Гетероциклоалкил» представляет собой полностью насыщенный гетероцикл, как определено здесь. Например, он может включать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S, O, Si и B, тогда как остальные атомы кольца представляют собой углерод. В типичном варианте осуществления азот является гетероатомом. Моноциклические гетероциклоалкильные группы обычно содержат от 3 до около 8 кольцевых атомов или от 4 до 6 кольцевых атомов.

Термин «моно- и/или диалкиламино» обозначает вторичную или третичную алкиламино группу, где алкильные группы независимо выбраны, как определено в настоящем документе. Точка присоединения алкиламино группы находится на атоме азота. Примеры моно- и диалкиламино групп включают этиламино, диметиламино и метил-пропил-амино.

«Дозированная форма» означает единицу введения активного агента. Примеры дозированных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, имплантаты, частицы, сферы, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы, буккальные, сублингвальные, местные, гелевые, мукозальные и тому подобное. «Дозированная форма» также может включать имплантат, например, глазной имплантат.

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

«Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой производное раскрытого соединения, в котором исходное соединение модифицировано путем получения его неорганических и органических, фармацевтически приемлемых кислотных или основных аддитивных солей. Соли настоящих соединений могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K, или тому подобное) или путем взаимодействия форм свободного основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе, или в смеси их двух. Обычно неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются типичными, где это практически осуществимо. Соли настоящих соединений дополнительно включают сольваты соединений и солей соединений.

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

Термин «носитель», применяемый к фармацевтическим композициям/комбинациям по изобретению, относится к разбавителю, вспомогательному веществу или несущей среде, с которыми предлагается активное соединение.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое полезено при приготовлении фармацевтической композиции/комбинации, которая, как правило, безопасна, приемлема для потребления человеком, и при этом ни биологически, ни иным образом не является неприемлемой для введения пациенту, обычно человеку. В одном варианте осуществления применяется вспомогательное вещество, которое приемлемо для использования в ветеринарии.

«Пациент», или «хозяин», или «субъект» - это человек или животное, не являющееся человеком, которое нуждается в лечении или предотвращении любого из расстройств, как конкретно описано здесь, включая, но не ограничиваясь этим, путем модуляции фактора D пути активации комплемента или с состоянием, которое поддается лечению одним из соединений, описанных в настоящем документе. Обычно хозяин представляет собой человека. Термин «пациент», или «хозяин», или «субъект» также относится, например, к млекопитающему, примату (например, человеку), коровам, овце, козе, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе, мыши, птице и т.п.

«Пролекарство» в контексте настоящего описания означает соединение, которое при введении хозяину *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство. Используемый здесь термин «исходное лекарственное средство» означает любое из описанных здесь химических соединений. Пролекарства могут быть использованы для достижения любого желаемого эффекта, в том числе для улучшения свойств исходного лекарственного средства или для улучшения фармацевтических или фармакокинетических свойств исходного препарата, в том числе для увеличения периода полувыведения лекарственного средства *in vivo*. Пролекарственные стратегии обеспечивают выбор при модулировании условий для создания исходного лекарственного средства *in vivo*. Неограничивающие примеры пролекарственных стратегий включают ковалентное присоединение удаляемых групп или удаляемых частей групп, например, но не ограничиваясь ими, ацилирование, фосфорилирование, фосфонилирование, производные фосфорамидата, амидирование, восстановление, окисление, этерификацию, алкилирование, другие карбокси производные, сульфокси или сульфон производные, карбонилирование или ангидрид, среди других. В некоторых вариантах осуществления пролекарство делает исходное соединение более

липофильным. В некоторых вариантах осуществления может быть предложено пролекарство, которое имеет несколько пролекарственных групп в линейном, разветвленном или циклическом виде. Например, неограничивающие варианты осуществления включают использование двухвалентного линкерного фрагмента, такого как дикарбоновая кислота, аминокислота, диамин, гидроксикарбоновая кислота, гидроксиамин, ди-гидрокси соединение или другое соединение, который имеет, по меньшей мере, две функциональные группы, которые могут связывать исходную молекулу с другим пролекарственным фрагментом, и, как правило, является биоразлагаемым *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления 2, 3, 4 или 5 пролекарственных биоразлагаемых фрагментов ковалентно связаны последовательно, в разветвленной или циклической форме с исходным соединением. Неограничивающие примеры пролекарств согласно настоящему изобретению образуются с:

i. карбоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и гидроксилированным пролекарственным фрагментом с образованием сложного эфира;

ii. карбоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и пролекарством амина с образованием амида;

iii. амином в исходном лекарственном средстве и пролекарственным фрагментом карбоновой кислоты с образованием амида;

iv. амином в исходном лекарственном средстве и сульфоновой кислотой с образованием сульфонамида;

v. сульфоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и амином на пролекарственном фрагменте с образованием сульфонамида;

vi. гидроксильной группой в исходном лекарственном средстве и карбоновой кислотой в пролекарственном фрагменте с образованием сложного эфира;

vii. гидроксилом в исходном лекарственном средстве и гидроксилированным пролекарственным фрагментом с образованием простого эфира;

viii. фосфонатом в исходном лекарственном средстве и гидроксилированным пролекарственным фрагментом с образованием фосфонатного сложного эфира;

ix. фосфорной кислотой в исходном лекарственном средстве и гидроксилированным пролекарственным фрагментом с образованием сложного эфира фосфата;

x. гидроксилом в исходном лекарственном средстве и фосфонатом в пролекарстве с образованием фосфонатного сложного эфира;

xi. гидроксилом в исходном лекарственном средстве и фосфорнокислым фрагментом пролекарства с образованием сложного эфира фосфата;

xii. карбоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и пролекарством структуры $HO-(CH_2)_2-O-(C_{2-24}$ алифатическая группа), например, $HO-(CH_2)_2-O-(C_{2-24}$ алкильная группа), с образованием сложного эфира;

xiii. карбоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и пролекарством структуры $HO-(CH_2)_2-S-(C_{2-24}$ алифатическая группа), например, $HO-(CH_2)_2-S-(C_{2-24}$ алкильная группа), с образованием тиоэфиар;

xiv. гидроксилом в исходном лекарственном средстве и пролекарством структуры $HO-(CH_2)_2-O-(C_{2-24}$ алифатическая группа), например, $HO-(CH_2)_2-O-(C_{2-24}$ алкильная группа) с образованием эфира;

xv. карбоновой кислотой в исходном лекарственном средстве и пролекарством структуры $HO-(CH_2)_2-S-(C_{2-24}$ алифатическая группа), например, $HO-(CH_2)_2-S-(C_{2-24}$ алкильная группа), с образованием тиоэфира; и

xvi. карбоновой кислотой, оксимом, гидразидом, гидразоном, амином или гидроксилом в исходном соединении и пролекарственным фрагментом, который представляет собой биоразлагаемый полимер или

олигомер, включая, но не ограничиваясь им, полимолочную кислоту, полилактид-ко-гликолид, полигликолид, полиэтиленгликоль, полигангидрид, полиэстер, полиамид или пептид. Примерный синтез оксимных связей представлен в статье, опубликованной Jin et. al. и озаглавленной "Oxime Linkage: A Robust Tool for the Design of PH-Sensitive Polymeric Drug Carriers" в BioMacromolecules, 2011, 12(10), 3460-3468.

В одном варианте осуществления пролекарство обеспечивается путем присоединения природной или неприродной аминокислоты к соответствующему функциональному фрагменту в исходном соединении, например, кислороду, азоту или сере, и, как правило, кислороду или азоту, обычно таким образом, что аминокислота может быть расщеплена *in vivo* для получения исходного лекарственного средства. Аминокислота может быть использована одна или ковалентно связана (прямая, разветвленная или циклическая) с одним или более другими пролекарственными фрагментами для модификации исходного лекарственного средства для достижения желаемых характеристик, таких как увеличенный период полужизни, липофильность, или другая доставка лекарственного средства, или фармакокинетические свойства. Аминокислота может быть любым соединением с аминогруппой и карбоновой кислотой, которая включает алифатические аминокислоты, алкильную аминокислоту, ароматическую аминокислоту, гетероалифатическую аминокислоту, гетероалкильную аминокислоту или гетероциклическую аминокислоту или гетероарильную аминокислоту.

«Предоставление соединения, по меньшей мере, с одним дополнительным активным агентом», например, в одном варианте осуществления может означать, что это соединение и дополнительный активный агент(ы) предоставляются одновременно в единичной дозированной лекарственной форме, предоставляются одновременно в отдельных дозированных лекарственных формах, или предоставляются в отдельных дозированных лекарственных формах для введения. В одном варианте осуществления введения соединения разделены некоторым количеством времени, которое находится в пределах времени, в течение которого и соединение и, по меньшей мере, один дополнительный активный агент находятся в кровотоке пациента. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительный активный агент не должны назначаться пациенту одним и тем же медицинским работником. В некоторых вариантах осуществления дополнительный активный агент или агенты не требуют назначения. Введение соединения или, по меньшей мере, одного дополнительного активного агента может происходить любым подходящим путем, например, пероральными таблетками, пероральными капсулами, пероральными жидкостями, ингаляцией, инъекцией, суппозиториями, парентеральным, сублингвальным, буккальным, внутривенным, внутриаортальным, трансдермальным, полимерной системой контролируемой доставки, неполимерной системой контролируемой доставки, нано или микрочастицами, липосомами и/или местным контактом. В одном варианте осуществления предложена инструкция по применению в форме комбинированной терапии, приведенная в маркировке лекарственного средства.

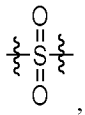
«Терапевтически эффективное количество» фармацевтической композиции/комбинации по настоящему изобретению означает количество, эффективное при введении пациенту, обеспечивающее терапевтическую пользу, такую как уменьшение симптомов или уменьшение или ослабление самого заболевания. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения значительного увеличения или значительно уменьшит обнаруживаемый уровень фактора D комплемента в крови, сыворотке или тканях пациента.

**ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**N-ОКСИДЫ**

В некоторых вариантах осуществления любое из активных соединений может быть предоставлено в форме его N-оксида нуждающемуся в этом пациенту. В одном варианте осуществления в схеме производства используется N-оксид активного соединения или прекурсор активного соединения. В еще одном варианте осуществления N-оксид представляет собой метаболит введения одного из активных соединений, представленных здесь, и может обладать независимой активностью. N-оксид может быть образован путем обработки представляющего интерес соединения окислителем, например, подходящей пероксикислотой или пероксидом, для получения N-оксидного соединения. Например, гетероарильная группа, например, пиридильная группа, может быть обработана окислителем, таким как перкарбонат натрия, в присутствии катализатора на основе рения в мягких реакционных условиях для получения N-оксидного соединения. Специалист в данной области поймет, что могут быть необходимы соответствующие защитные группы для проведения химической реакции. Смотри, Jain, S.L. et al., "Rhenium-Catalyzed Highly Efficient Oxidations of Tretiary Nitrogen Compounds to N-Oxides Using Sodium Percarbonate as Oxygen Source, Synlett, 2261-2663, 2006.

В одном варианте осуществления N-оксид находится в кольце A. В одном варианте осуществления N-оксид находится в кольце B. В одном варианте осуществления N-оксид находится в группе $R^{32}$.

В других вариантах осуществления любое из активных соединений с серой может быть предоставлено в его сульфоксидной или сульфоновой форме пациенту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления сульфоксид или сульфон одного из активных соединений или предшественник активного соединения используется в схеме производства. Атом серы в выбранном соединении, как описано здесь, может быть окислен с образованием сульфоксида  или сульфона  , с использованием известных методик. Например, соединение 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-тетрахлорид (TAPC) является эффективным промотором для окисления сульфидов до сульфоксидов. *См.*, Bahrami, M. et al., "TAPC-Promoted Oxidation of sulfides and Deoxygenation of Sulfoxides", J. Org. Chem., 75, 6208-6213 (2010). Окисление сульфидов 30% перекисью водорода, катализируемое карбидом тантала, дает сульфоксиды с высокими выходами, см., Kirihara, A., et al., "Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones", Synlett, 1557-1561 (2010). Сульфиды могут быть окислены до сульфонов с использованием, например, карбида ниобия в качестве катализатора, см., Kirihara, A., et al., "Tantalum Cardide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones", Synlett, 1557-1561 (2010). Аддукт мочевины и пероксида водорода является стабильным недорогим и легко обрабатываемым реагентом для окисления сульфидов до сульфонов, см., Varma, R.S. and Naicker, K.P., "The Urea - Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles", Org. Lett., 1, 189-191 (1999). Специалист в данной области поймет, что другой гетероатом, такой как азот, может нуждаться в защите и затем снятии защиты при проведении окисления атома серы с получением целевого соединения.

**Варианты осуществления “алкил”**

В одном варианте осуществления “алкил” представляет собой $C_1$-$C_{10}$алкил, $C_1$-$C_9$алкил, $C_1$-$C_8$алкил, $C_1$-$C_7$алкил, $C_1$-$C_6$алкил, $C_1$-$C_5$алкил, $C_1$-$C_4$алкил, $C_1$-$C_3$алкил или $C_1$-$C_2$алкил.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит один атом углерода.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит два атома углерода.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит три атома углерода.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит четыре атома углерода.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит пять атомов углерода.

В одном варианте осуществления “алкил” содержит шесть атомов углерода.

Неограничивающие примеры “алкил” включают: метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

Дополнительные неограничивающие примеры «алкил» включают: изопропил, изобутил, изопентил и изогексил.

Дополнительные неограничивающие примеры «алкил» включают: *втор*-бутил, *втор*-пентил и *втор*-гексил.

Дополнительные неограничивающие примеры «алкил» включают: *трет*-бутил, *трет*-пентил и *трет*-гексил.

Дополнительные неограничивающие примеры «алкил» включают: неопентил, 3-пентил и активный пентил.

В одном варианте осуществления “алкил” обозначает “замещенный алкил”.

В одном варианте осуществления “алкенил” обозначает “замещенный алкенил”.

В одном варианте осуществления “алкинил” обозначает “замещенный алкинил”.

**Варианты осуществления “галоалкил”**

В одном варианте осуществления “галоалкил” представляет собой $C_1$-$C_{10}$галоалкил, $C_1$-$C_9$галоалкил, $C_1$-$C_8$галоалкил, $C_1$-$C_7$галоалкил, $C_1$-$C_6$галоалкил, $C_1$-$C_5$галоалкил, $C_1$-$C_4$галоалкил, $C_1$-$C_3$галоалкил и $C_1$-$C_2$галоалкил.

В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит один атом углерода.

В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит один атом углерода и один атом галогена.

В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит один атом углерода и два атома галогена.

В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит один атом углерода и три атома галогена.

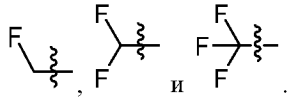
В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит два атома углерода.

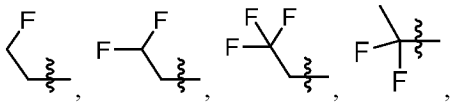
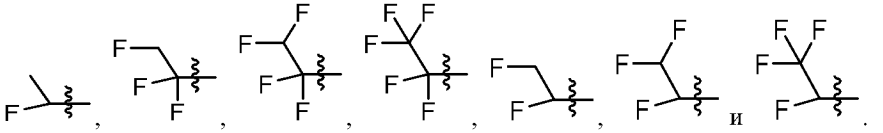
В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит три атома углерода.

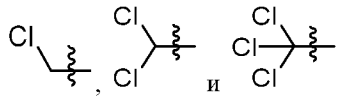
В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит четыре атома углерода.

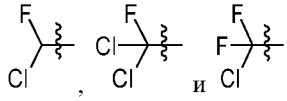
В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит пять атомов углерода.

В одном варианте осуществления “галоалкил” содержит шесть атомов углерода.

Неограничивающие примеры “галоалкил” включают:  .

Дополнительные неограничивающие примеры “галоалкил” включают:  ,  .

Дополнительные неограничивающие примеры “галоалкил” включают:  .

Дополнительные неограничивающие примеры “галоалкил” включают:  .

**Варианты осуществления “арил”**

В одном варианте осуществления “арил” представляет собой 6 углеродную ароматическую группу (фенил).

В одном варианте осуществления “арил” представляет собой 10 углеродную ароматическую группу (нафтил).

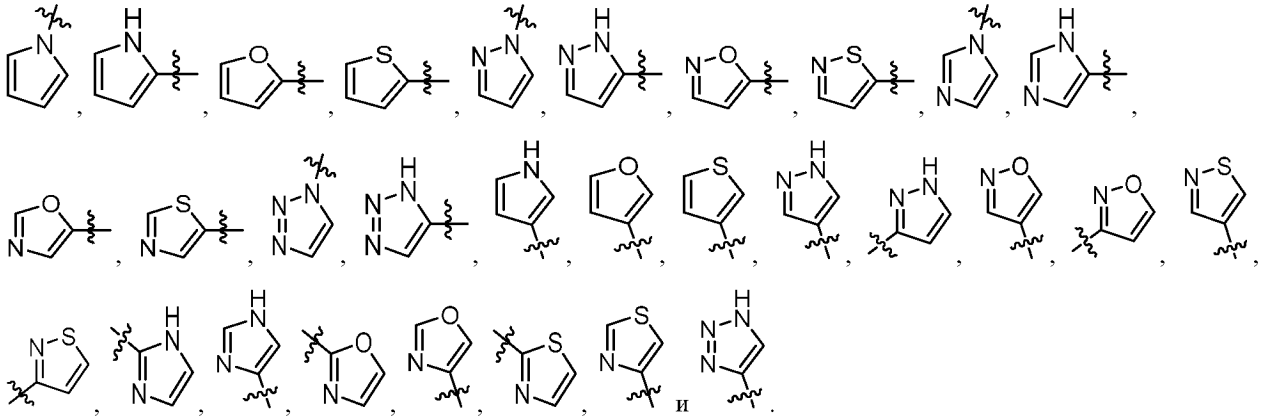
В одном варианте осуществления “арил” представляет собой “замещенный арил”.

**Варианты осуществления “гетероарил”**

В одном варианте осуществления “гетероарил” представляет собой 5-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 атома азота.

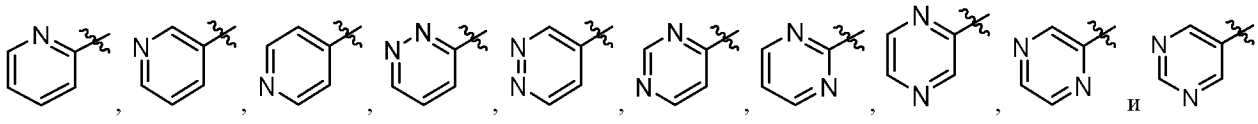
Неограничивающие примеры 5-членных «гетероарил» групп включают пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, триазол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, охатриазол, изотиазол, тиазол, тиадиазол и тиатриазол.

Дополнительные неограничивающие примеры 5-членных «гетероарил» групп включают:



В одном варианте осуществления “гетероарил” представляет собой 6-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 атома азота (т.е., пиридинил, пиридазинил, триазинил, пиримидинил и пиразинил).

Неограничивающие примеры 6-членных “гетероарил” групп с 1 или 2 атомами азота включают:

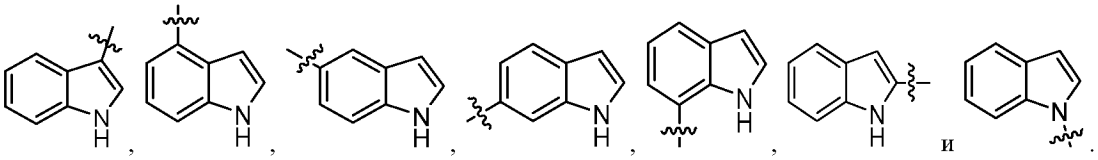


.

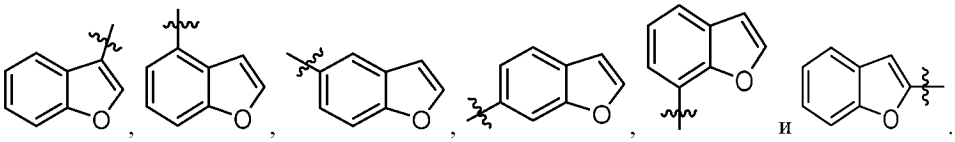
В одном варианте осуществления “гетероарил” представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают индол, бензофуран, изоиндол, индазол, бензимидазол, азаиндол, азаиндазол, пурин, изобензофуран, бензотиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, бензооксазол и бензотиазол.

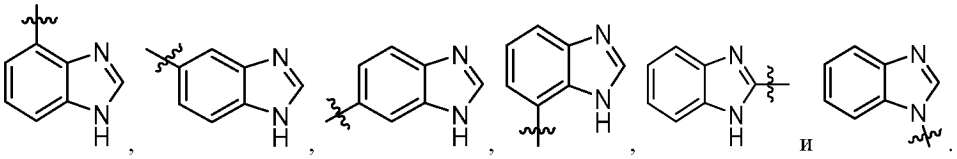
Дополнительные неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают:



Дополнительные неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают:



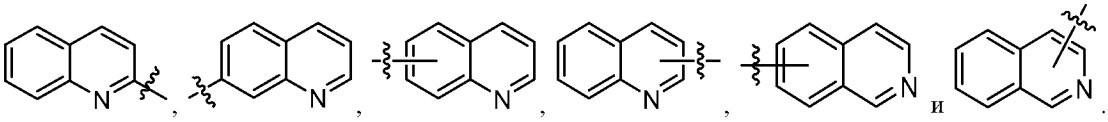
Дополнительные неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают:



В одном варианте осуществления “гетероарил” представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин и нафтиридин.

Дополнительные неограничивающие примеры “гетероарил” групп, которые являются бициклическими, включают:



В одном варианте осуществления “гетероарил” представляет собой “замещенный гетероарил”.

В альтернативном варианте осуществления гетероарил представляет собой тетразол.

**Варианты осуществления “циклоалкил”**

В одном варианте осуществления “циклоалкил” представляет собой $C_3$-$C_8$циклоалкил, $C_3$-$C_7$циклоалкил, $C_3$-$C_6$циклоалкил, $C_3$-$C_5$циклоалкил, $C_3$-$C_4$циклоалкил, $C_4$-$C_8$циклоалкил, $C_5$-$C_8$циклоалкил или $C_6$-$C_8$циклоалкил.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит три атома углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит четыре атома углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит пять атомов углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит шесть атомов углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит семь атомов углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит восемь атомов углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит девять атомов углерода.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” содержит десять атомов углерода.

Неограничивающие примеры “циклоалкил” включают: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклодецил.

В одном варианте осуществления “циклоалкил” представляет собой “замещенный циклоалкил”.

**Варианты осуществления “гетероцикл”**

В одном варианте осуществления термин “гетероцикл” относится к циклическому кольцу с одним атомом азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода.

В одном варианте осуществления термин “гетероцикл” относится к циклическому кольцу с одним атомом азота и одним атомом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода.

В одном варианте осуществления термин “гетероцикл” относится к циклическому кольцу с двумя атомами азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода.

В одном варианте осуществления термин “гетероцикл” относится к циклическому кольцу с одним атомом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода.

В одном варианте осуществления термин “гетероцикл” относится к циклическому кольцу с одним атомом серы и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода.

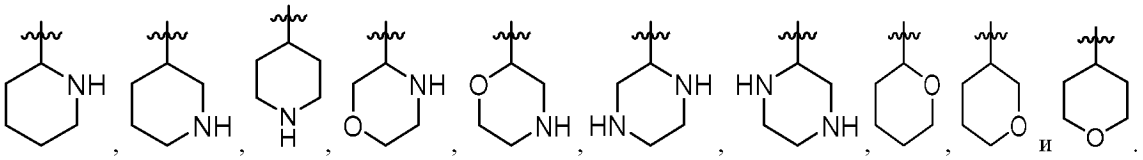
Неограничивающие примеры “гетероцикл” включают азиридин, оксиран, тииран, азетидин, 1,3-диазетидин, оксетан и тиетан.

Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают пирролидин, 3-пирролин, 2-пирролин, пиразолидин и имидазолидин.

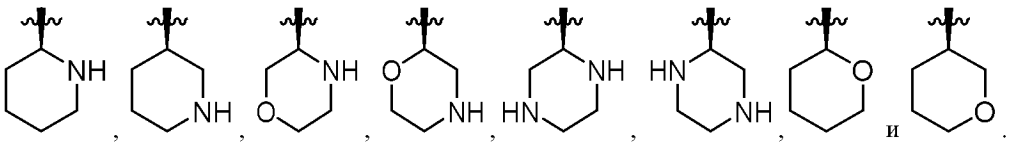
Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, тетрагидротиофен, 1,2-оксатиолан и 1,3-оксатиолан.

Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, морфолин и тиоморфолин.

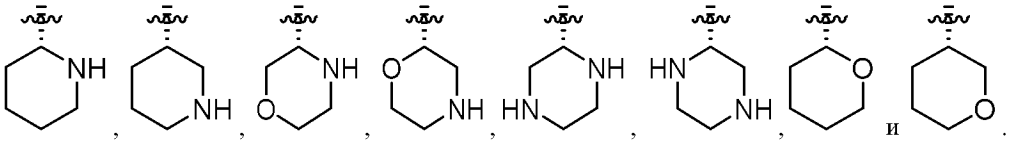
Неограничивающие примеры “гетероцикл” также включают:



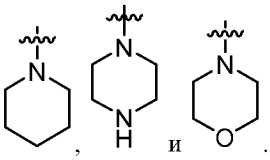
Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают:



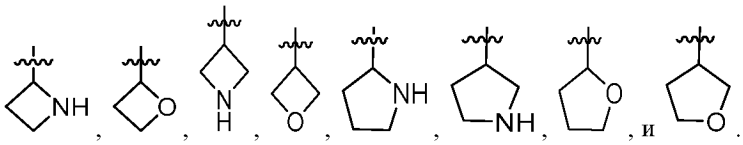
Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают:



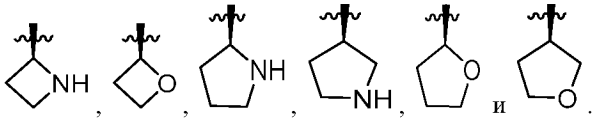
Неограничивающие примеры “гетероцикл” также включают:



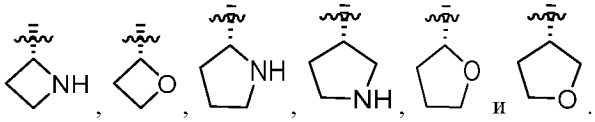
Неограничивающие примеры “гетероцикл” также включают:



Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают:



Дополнительные неограничивающие примеры “гетероцикл” включают:



В одном варианте осуществления “гетероцикл” представляет собой “замещенный гетероцикл”.

**Варианты осуществления $R^{201}$**

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $–(CH_2)_m$-O-гетероцикла, $–(CH_2)_m$-NH-гетероцикла или $–(CH_2)_m$-$NR^9$-гетероцикла;

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $–(CH_2)_m$-$NR^9R^{10}$, $–(CH_2)_m$-$OR^9$ или $–(CH_2)_m$-гетероцикла;

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $–CH_2$-O-гетероцикла, $–CH_2$-NH-гетероцикла, или $–CH_2$-$NR^9$-гетероцикла;

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $–CH_2$-$NR^9R^{10}$, $–CH_2$-$OR^9$ или $–CH_2$-гетероцикла;

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из $–(CH_2)_m$-$NH_2$, $–(CH_2)_m$-OH или $–(CH_2)_m$-$OC_1$-$C_6$алкила;

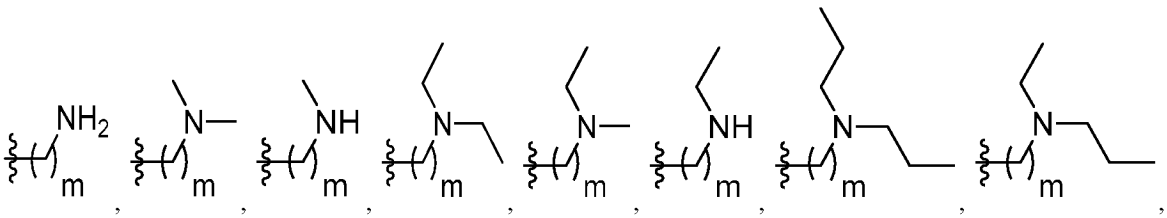
В одном варианте осуществления m имеет значения 1, 2 или 3.

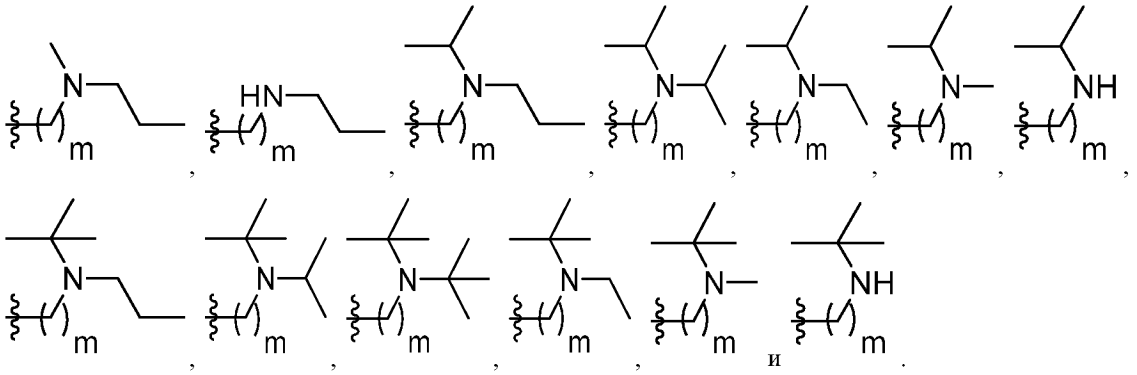
В одном варианте осуществления m равно 1.

В одном варианте осуществления m равно 2.

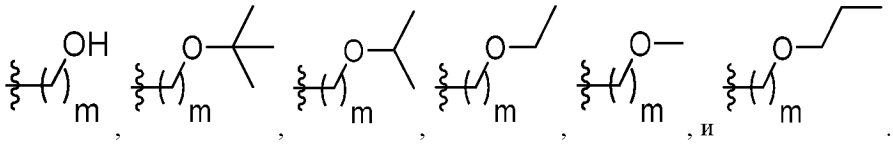
В одном варианте осуществления m равно 3.

В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:

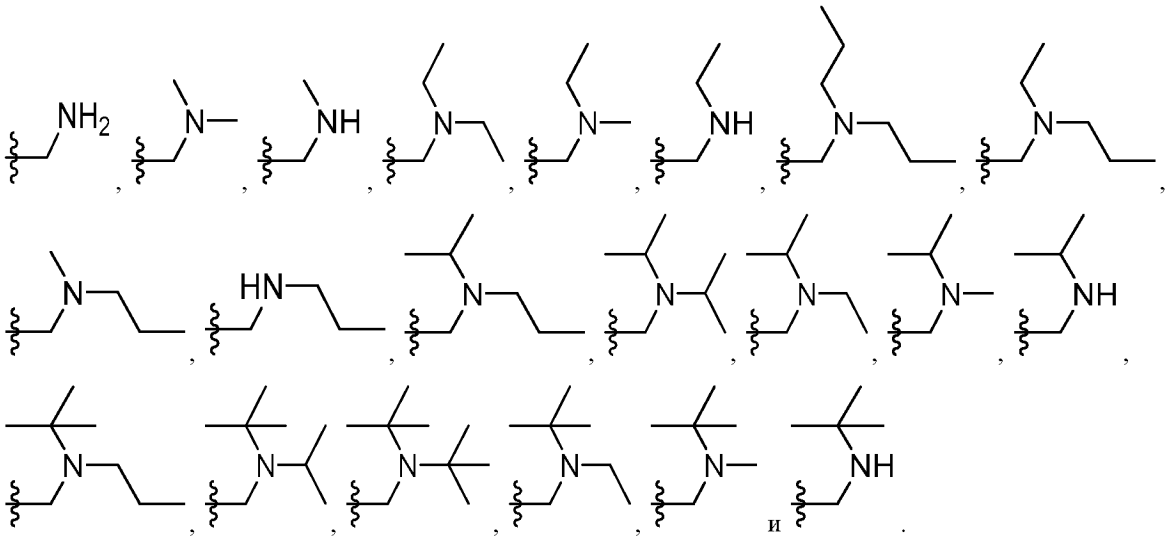




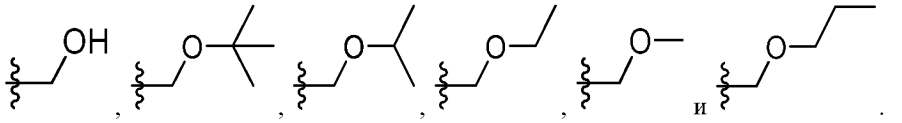
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



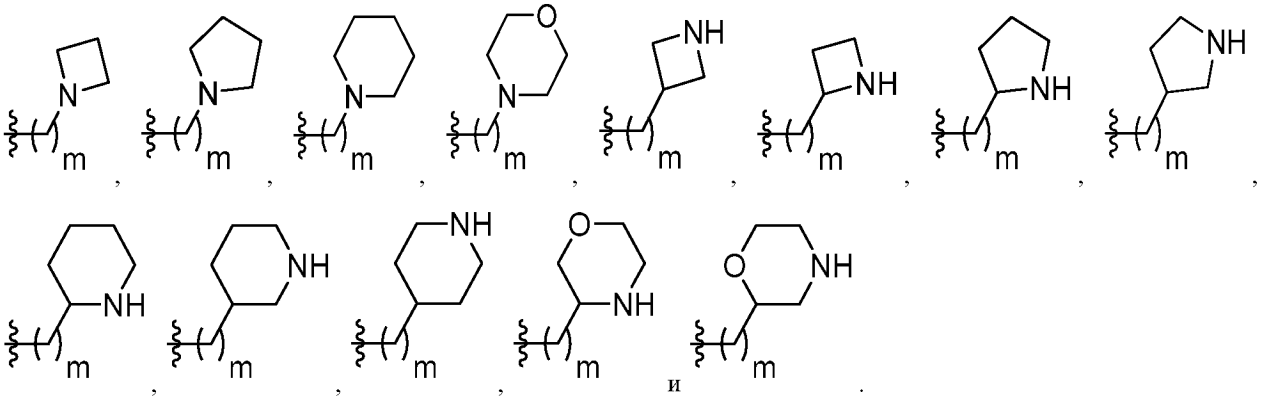
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



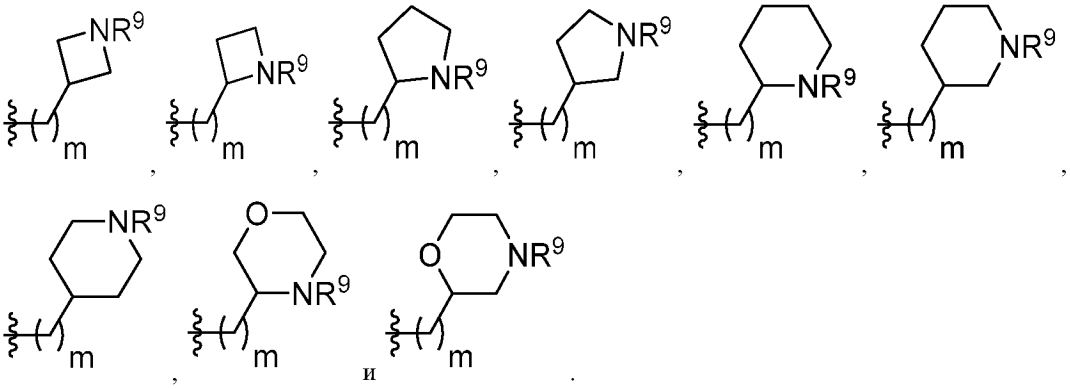
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



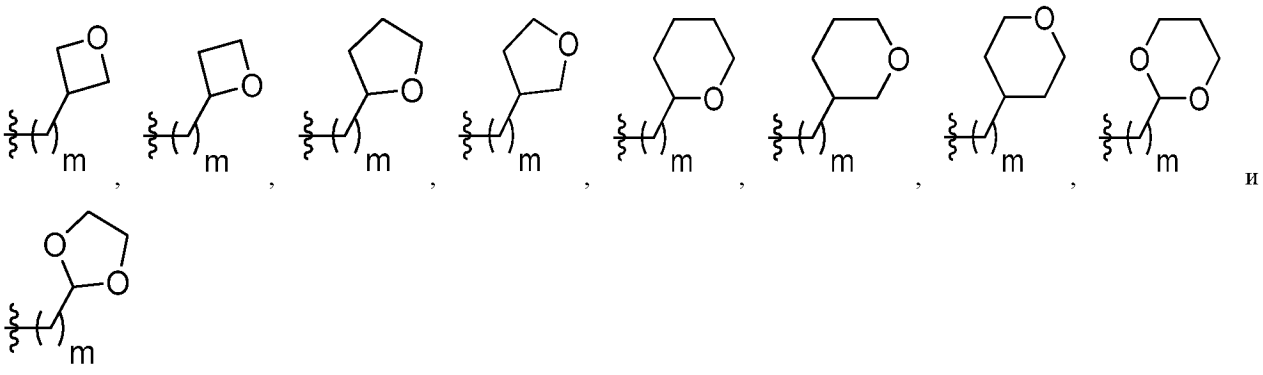
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



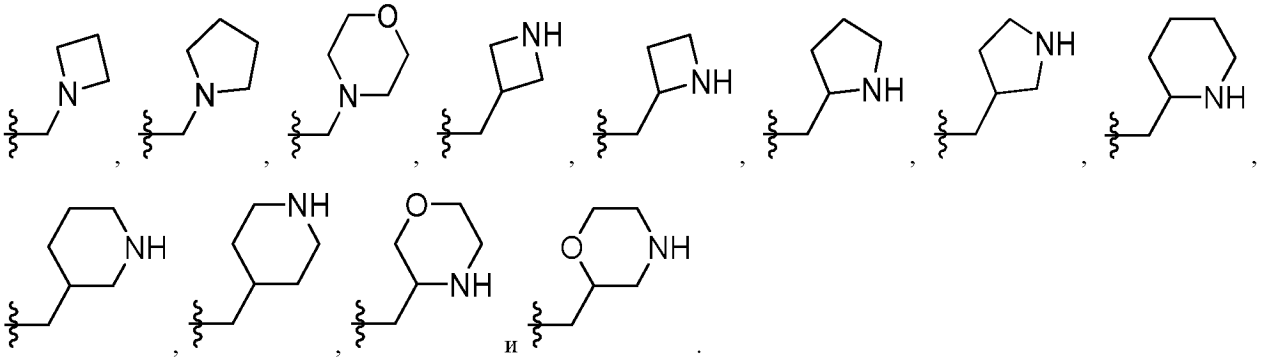
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



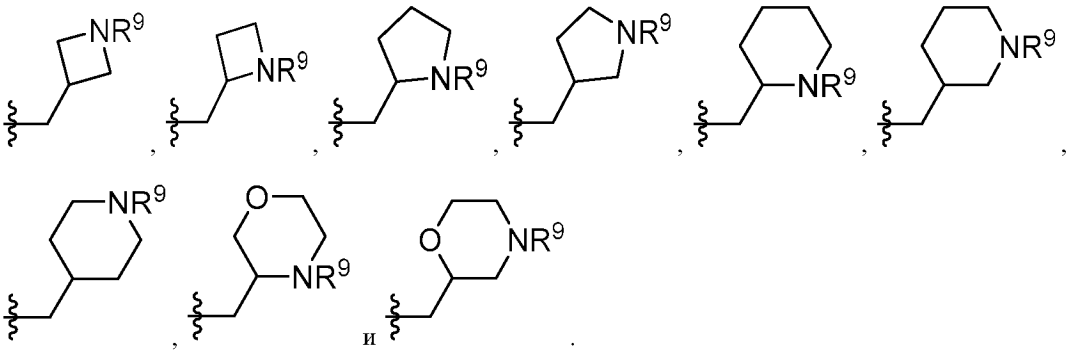
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



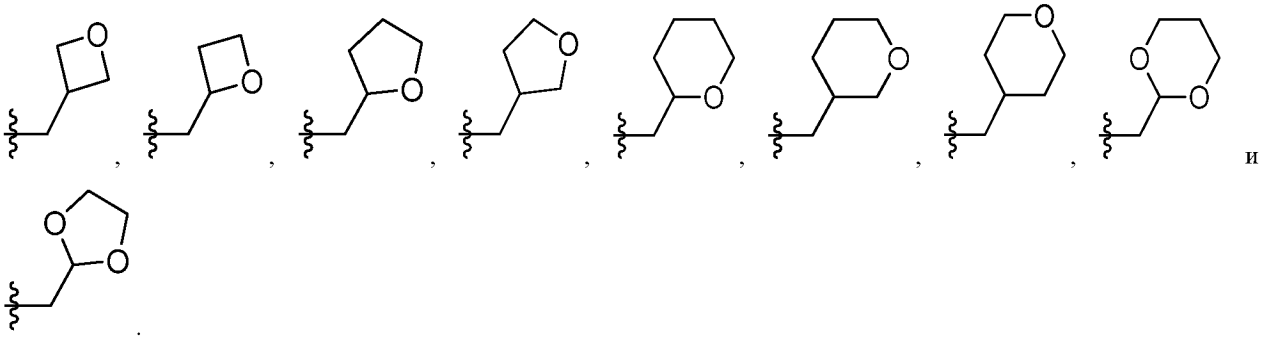
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:



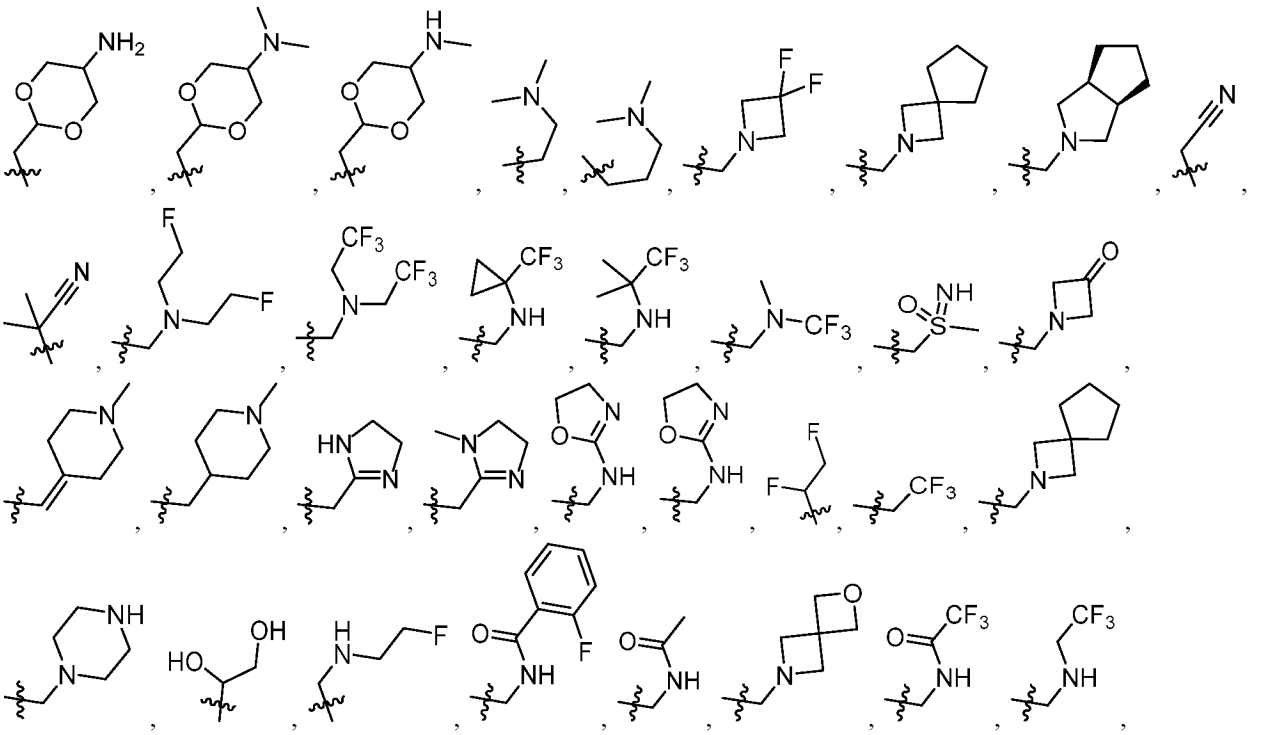
В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:

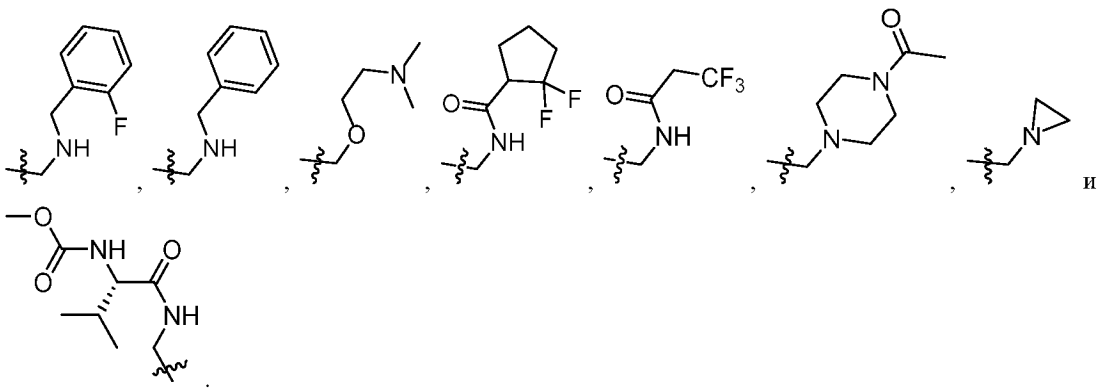


В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:

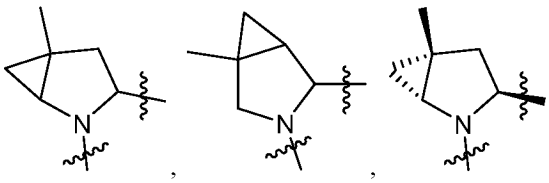


В одном варианте осуществления $R^{201}$ выбран из:

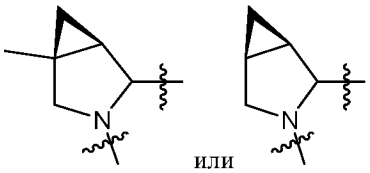




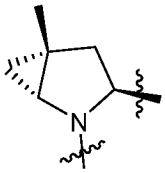
**Варианты осуществления C**



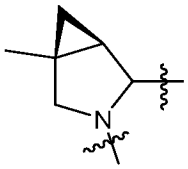
В одном варианте осуществления C5 представляет собой , , , ,



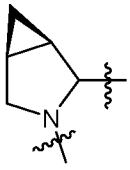
или .



В одном варианте осуществления C5 представляет собой .

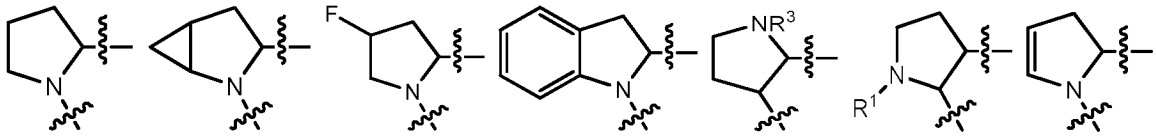


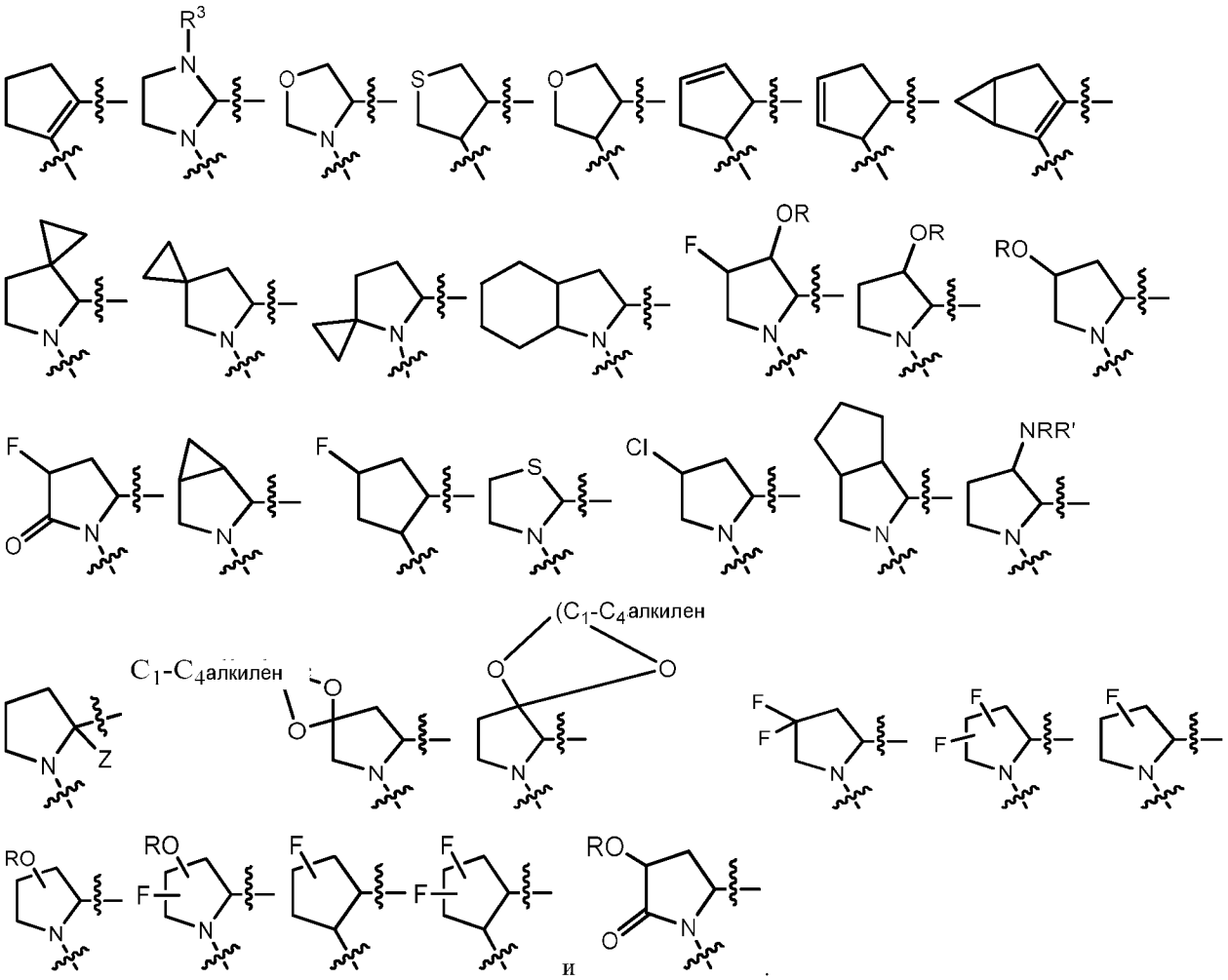
В одном варианте осуществления C5 представляет собой .



В одном варианте осуществления C5 представляет собой .

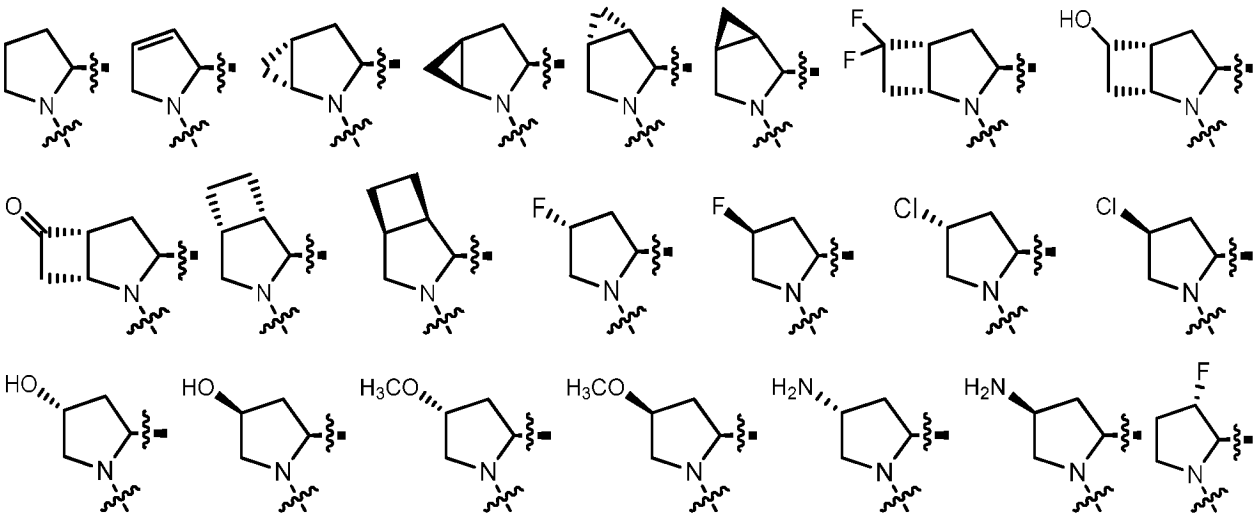
В одном варианте осуществления C1 выбран из:

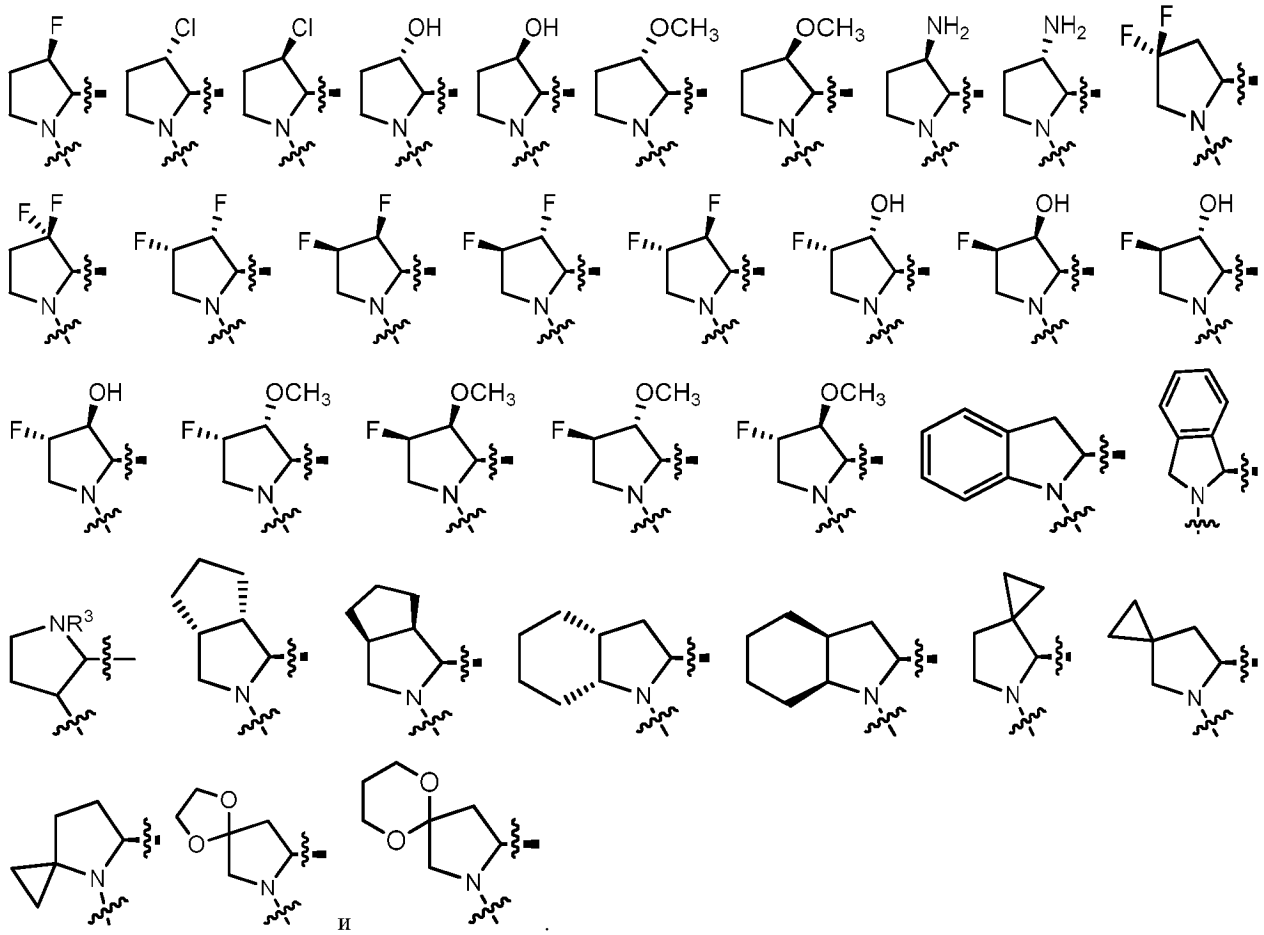





и .

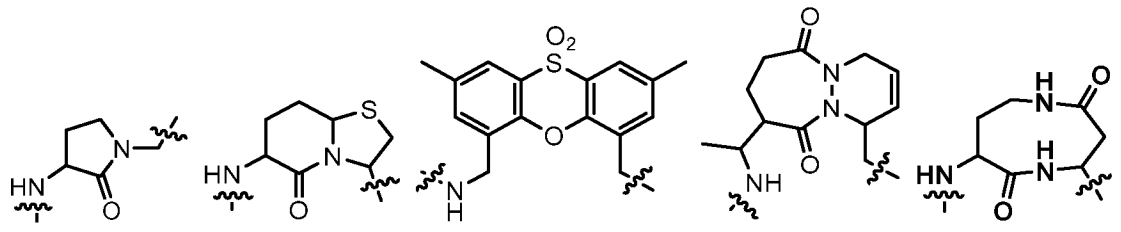
В одном варианте осуществления C1 выбран из:

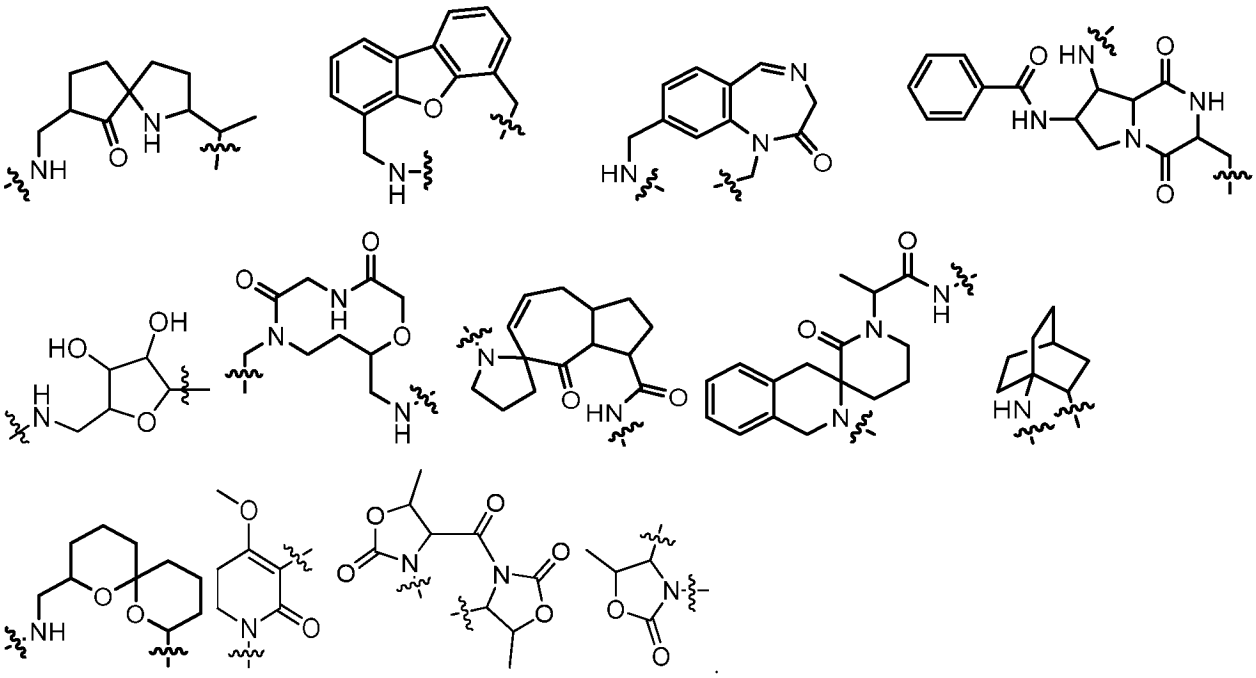




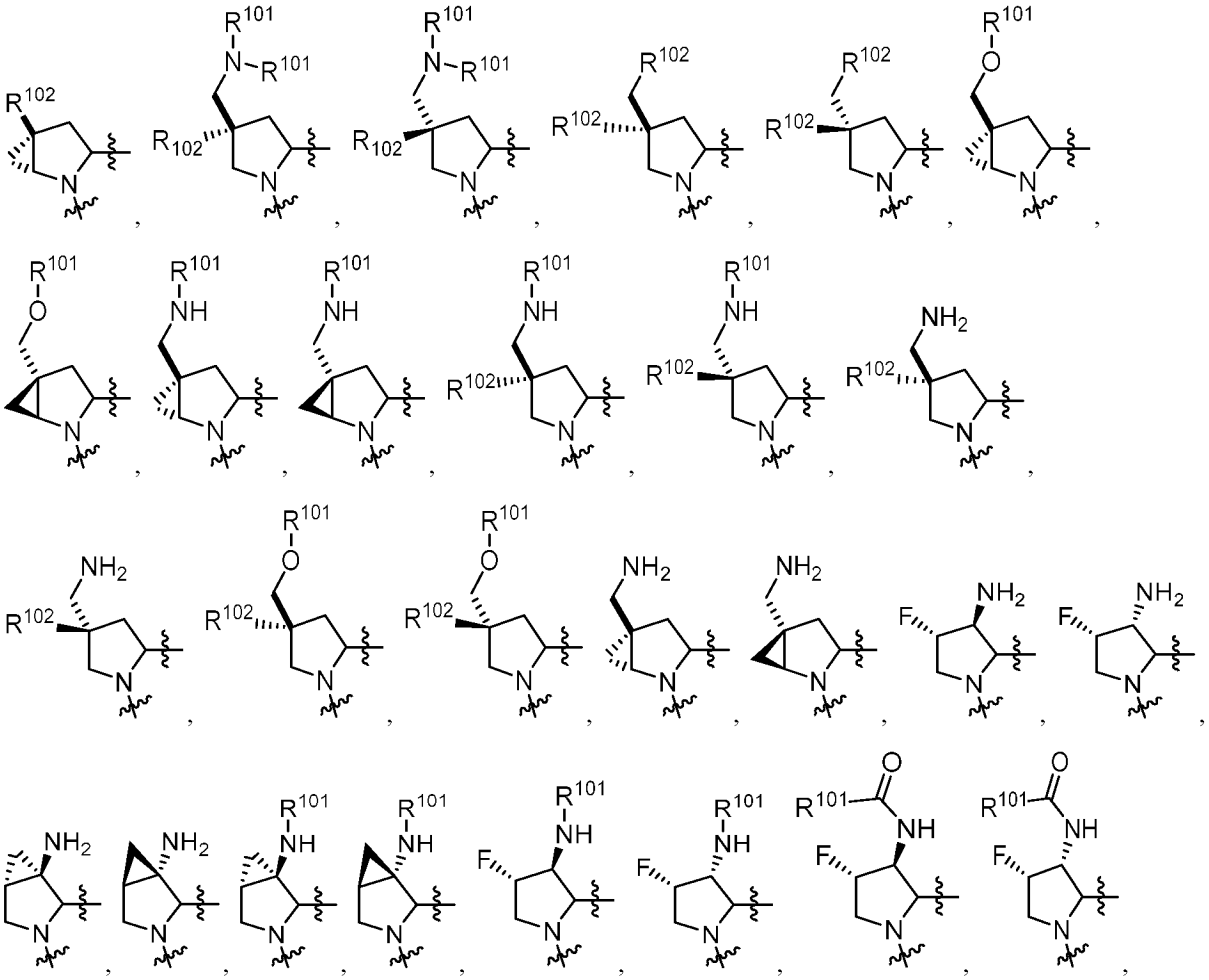
В одном варианте осуществления метильная группа в структуре, показанной выше, может быть заменена другой алкильной группой, как определено здесь. В другом варианте осуществления атомы фтора в приведенных выше структурах могут быть заменены любым другим галогеном. Любая из структур, проиллюстрированных выше или в других случаях, может быть необязательно замещена 0, 1, 2, 3 или 4, при необходимости и независимо, заместителем $R^{48}$.

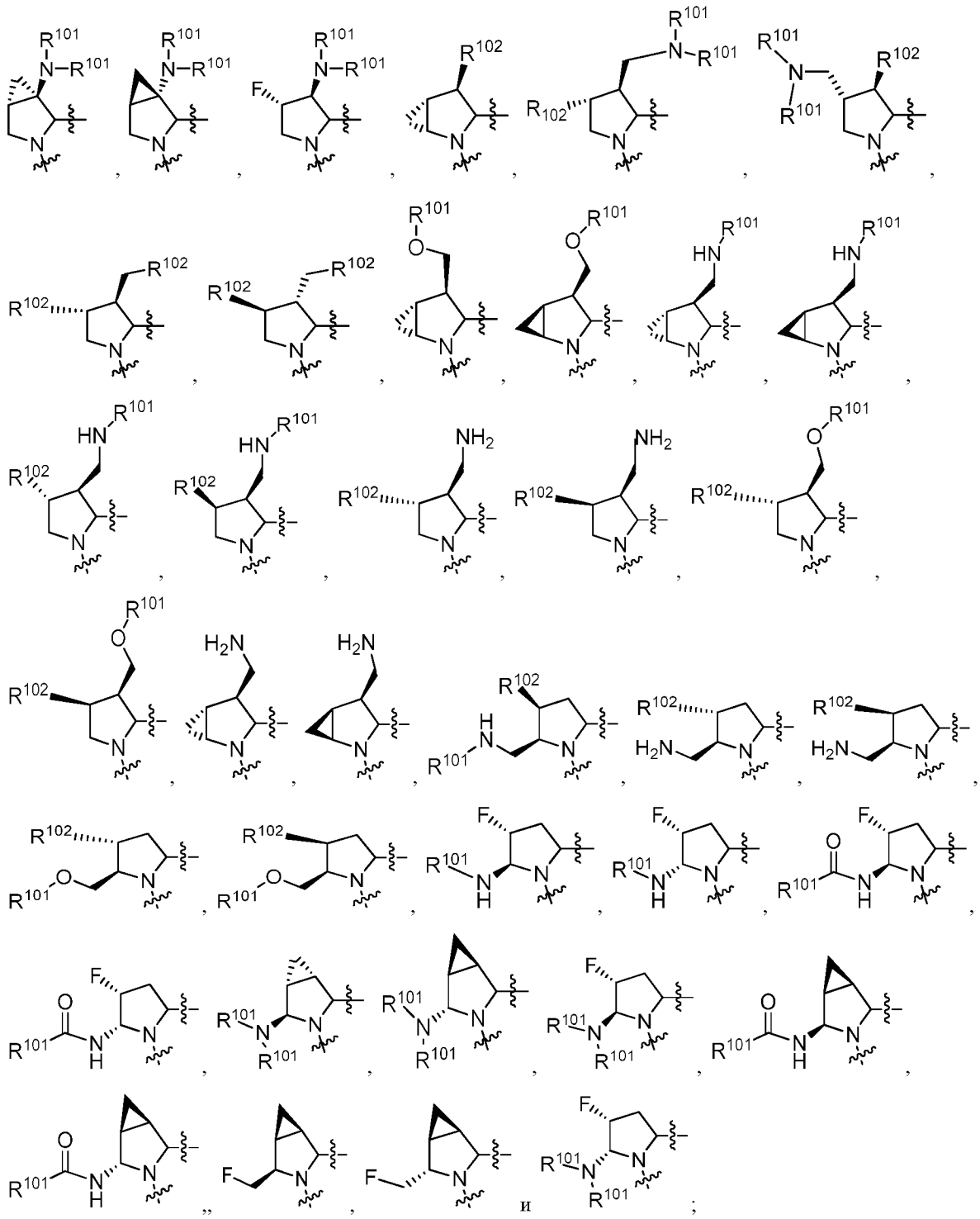
Примеры малых миметиков центрального ядра бета-поворота, индукторов бета-поворота, миметиков обратного поворота и мономеров фолдамера включают:





В одном варианте осуществления C выбран из:



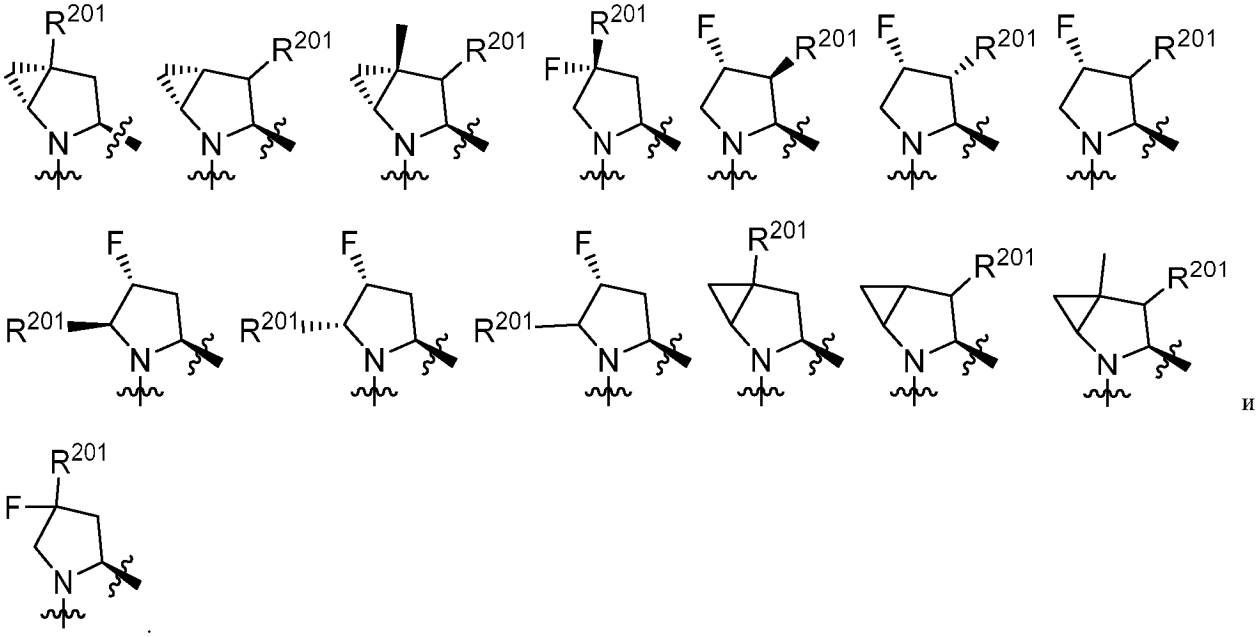


где:

$R^{101}$ представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил или $C_3$-$C_7$ циклоалкил; и

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

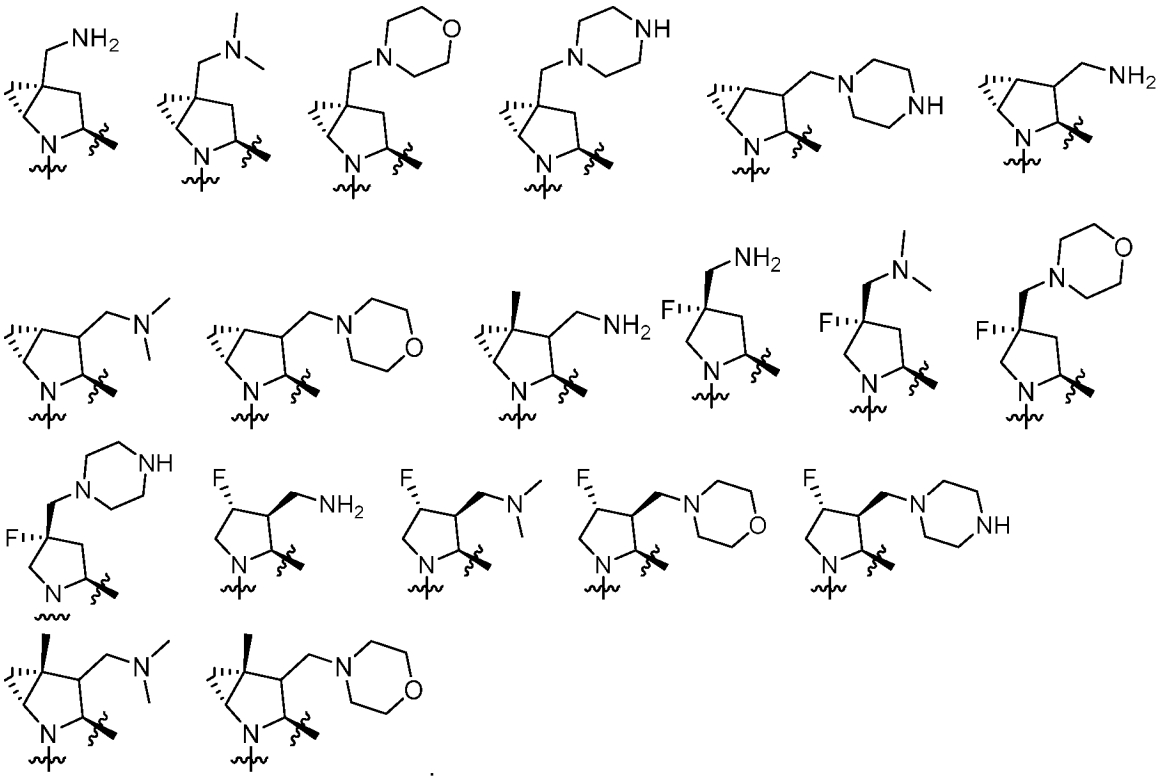
В одном варианте осуществления С4 выбран из:



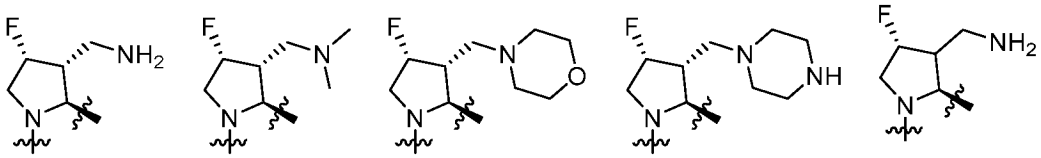
и

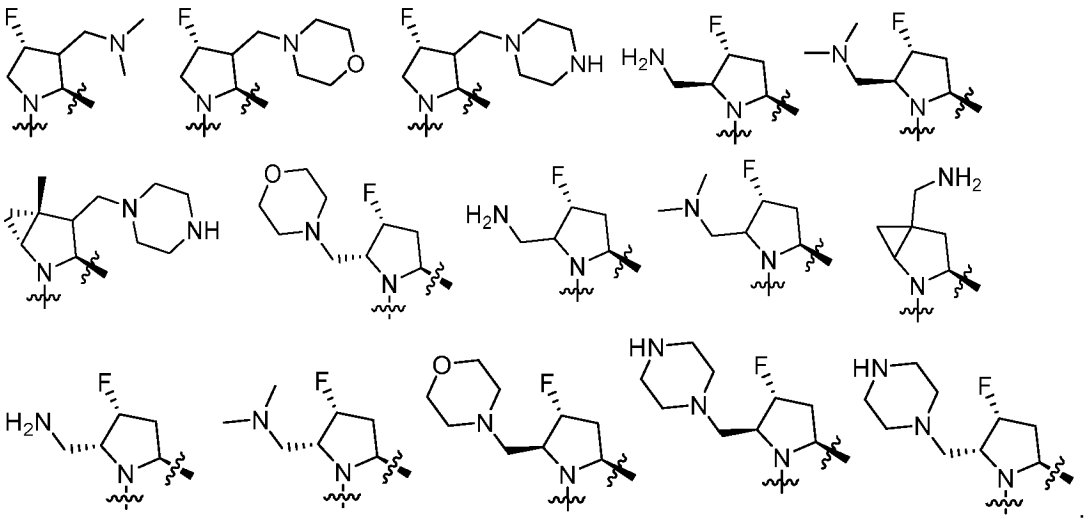


В одном варианте осуществления C4 выбран из:

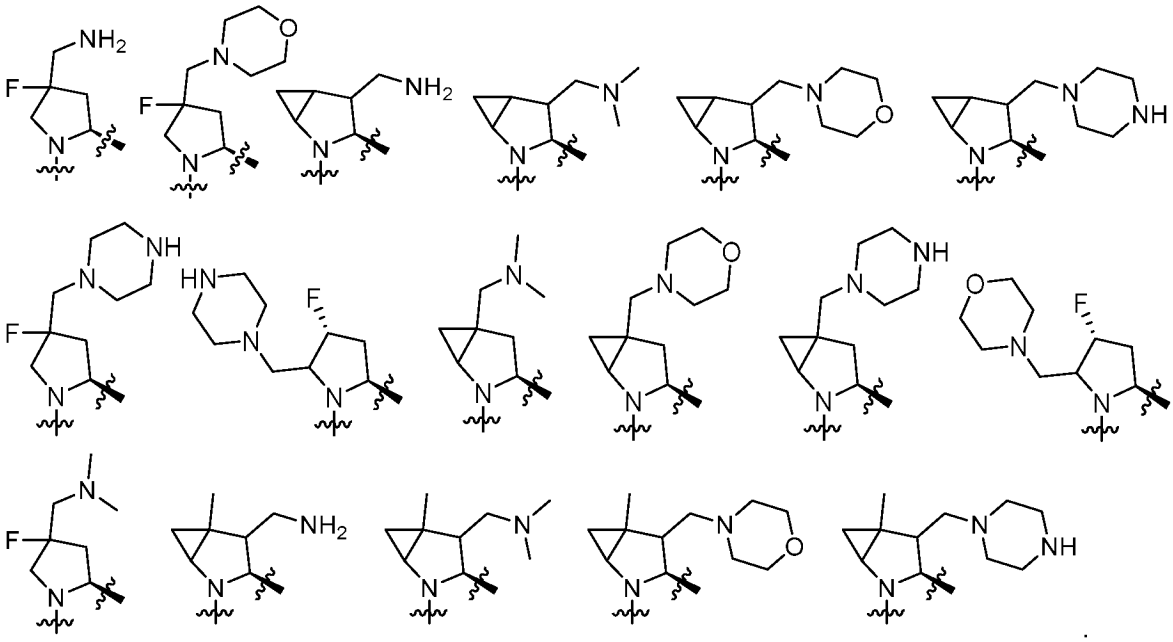


В одном варианте осуществления C4 выбран из:

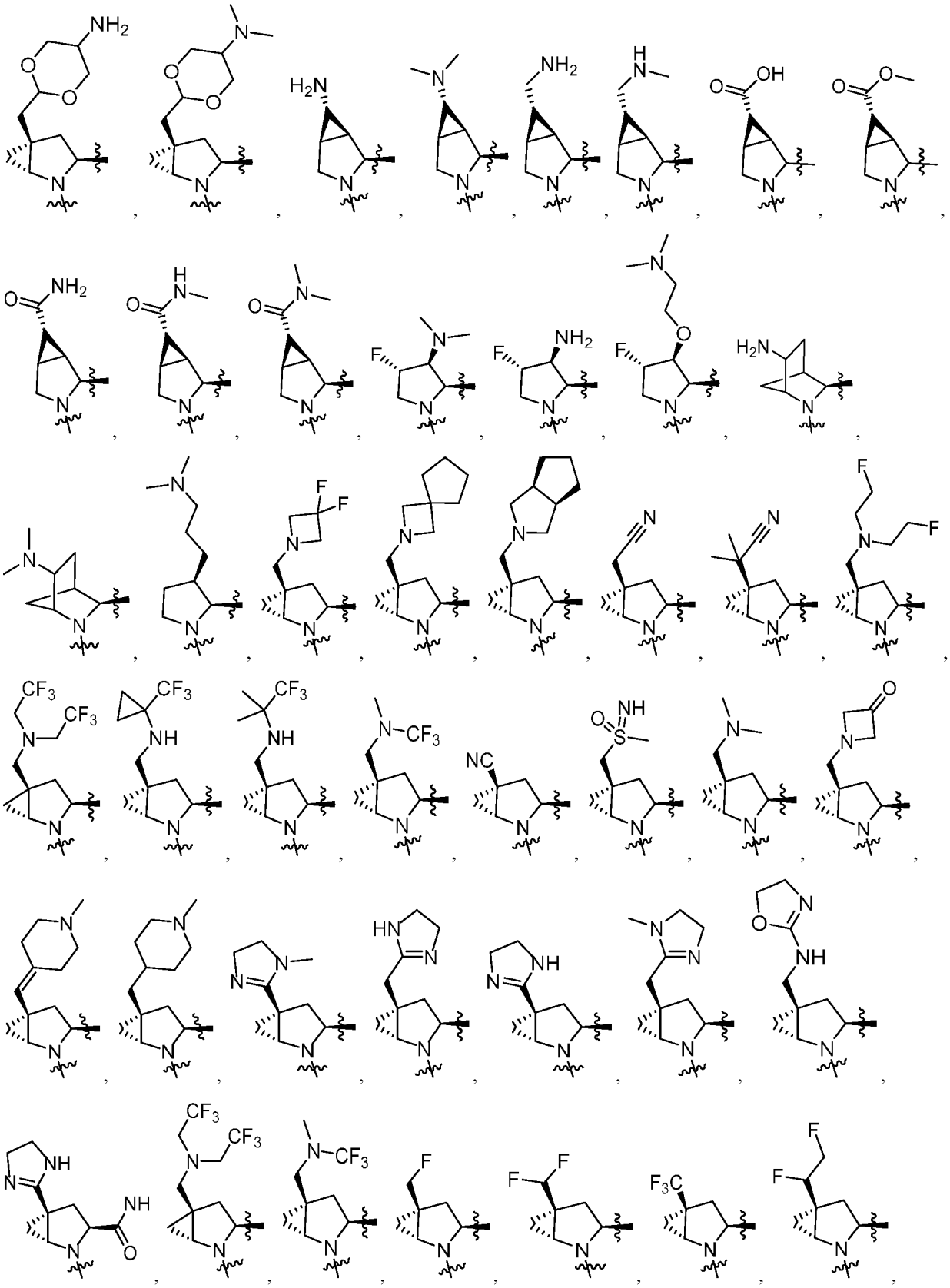


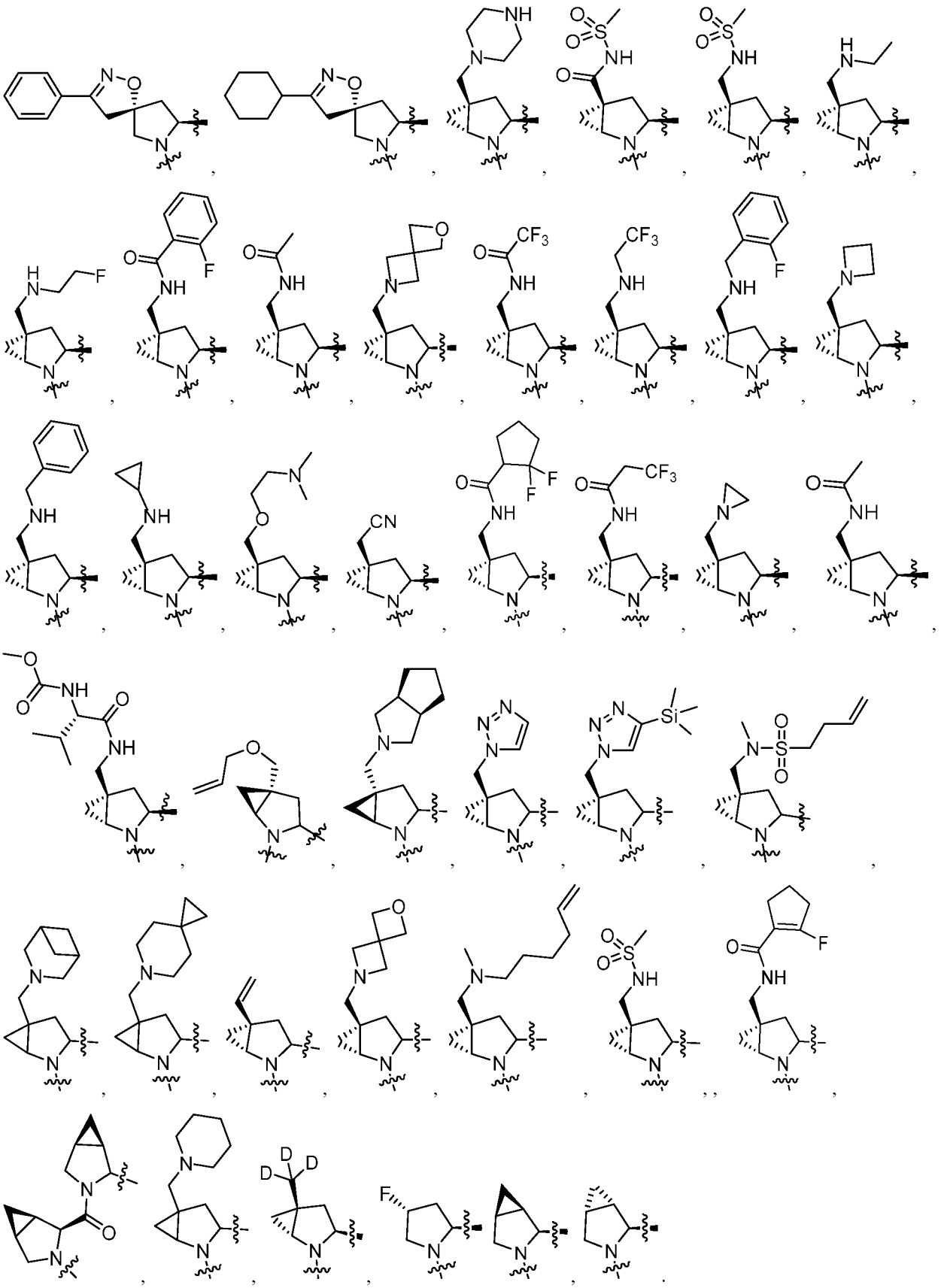


В одном варианте осуществления C4 выбран из:



В одном варианте осуществления C выбран из:



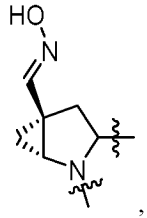
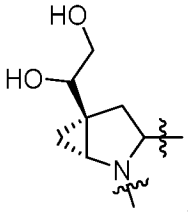
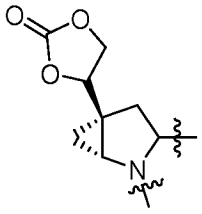
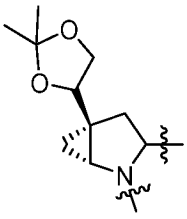


В одном варианте осуществления $R^1$ выбран из F, Cl, Br и $C_1$-$C_6$алкила.

В одном варианте осуществления $R^1$ выбран из гидроксила и $C_1$-$C_6$алкокси.

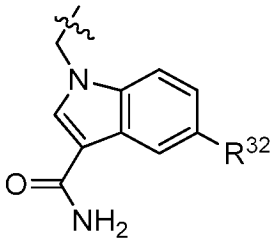
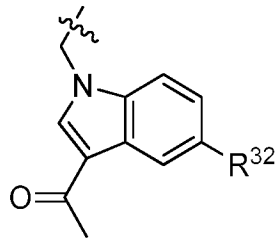
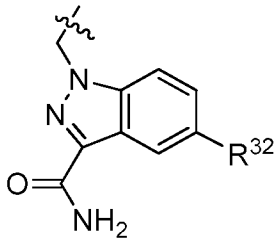
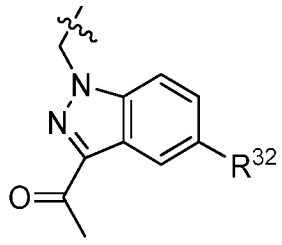
В одном варианте осуществления $R^1$ выбран из $C_2$-$C_6$алкинила, $C_2$-$C_6$алканоила и $C_1$-$C_6$тиоалкила.

В одном варианте осуществления $R^1$ выбран из амино$C_1$-$C_6$алкила и -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$.

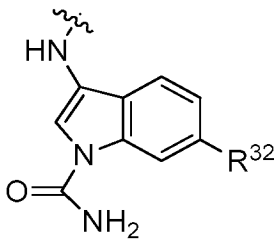
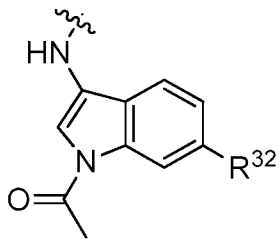
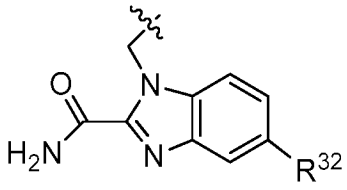
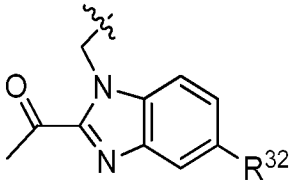
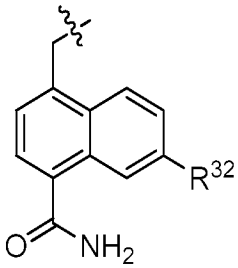
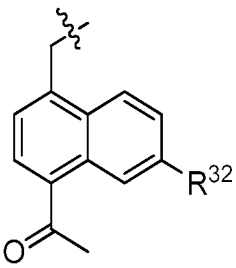
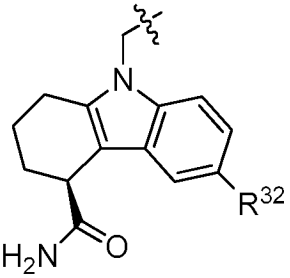
В альтернативном варианте осуществления C выбран из  ,  ,  и  .

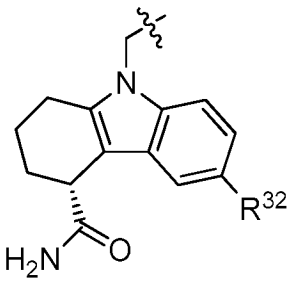
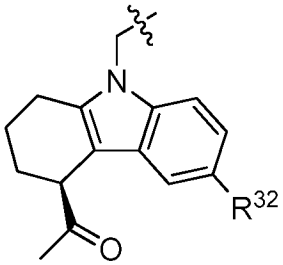
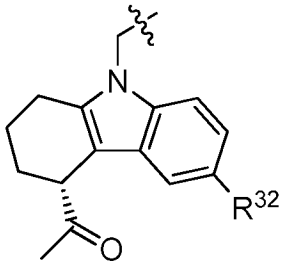
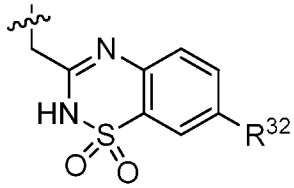
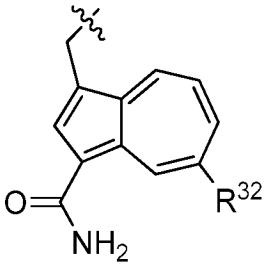
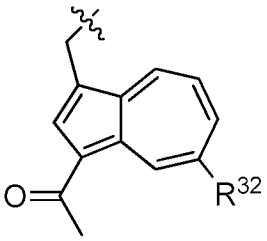
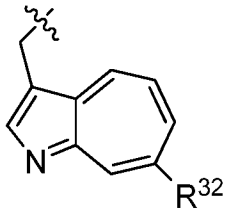
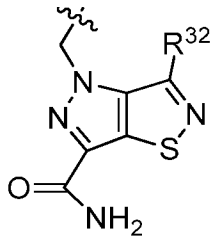
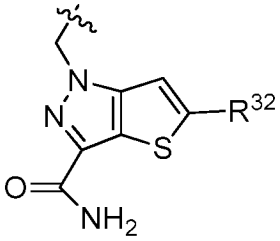
**Варианты осуществления A**

Неограничивающие примеры A1 включают:

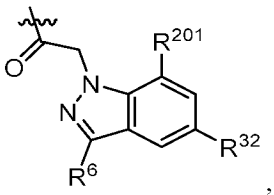
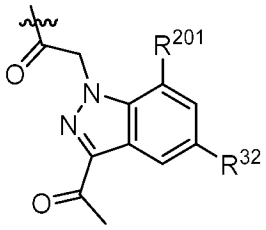
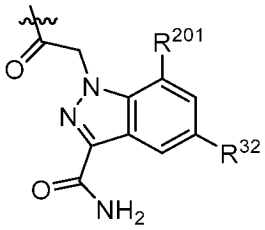
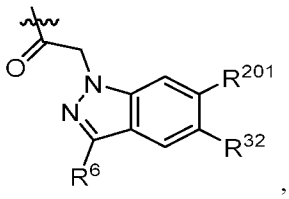
 ,  ,  и  .

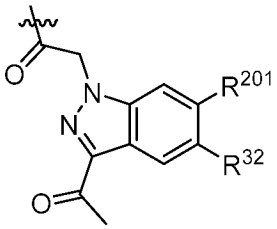
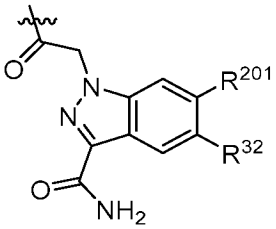
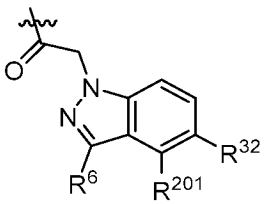
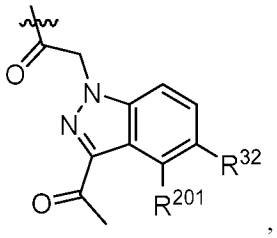
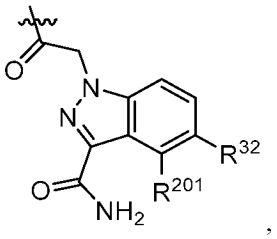
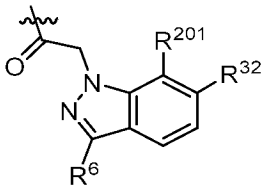
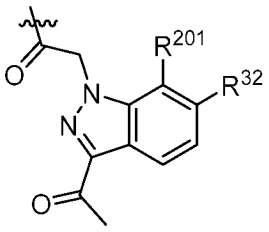
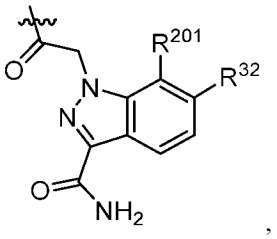
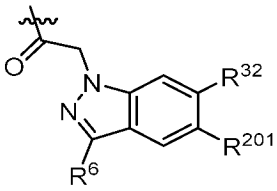
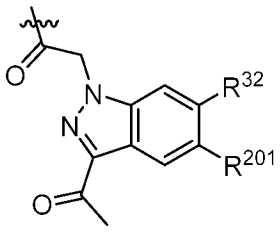
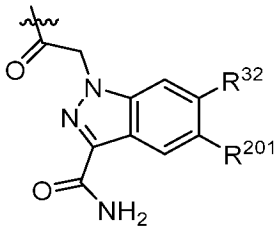
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

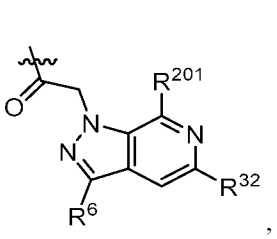
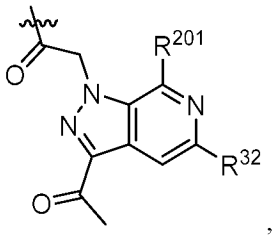
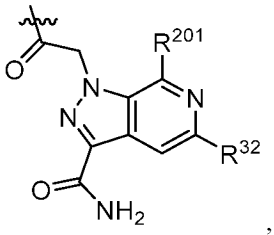
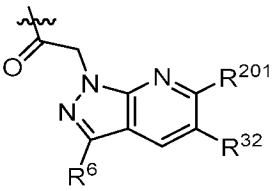
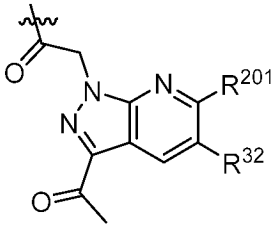
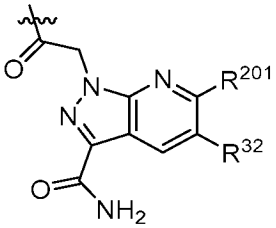
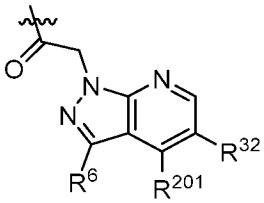
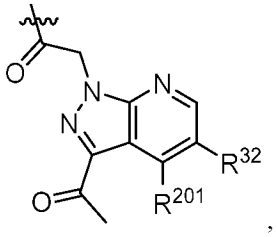
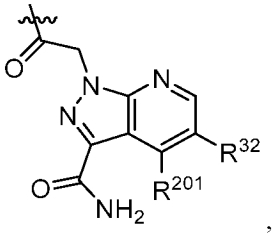
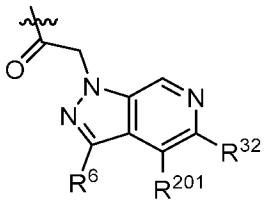
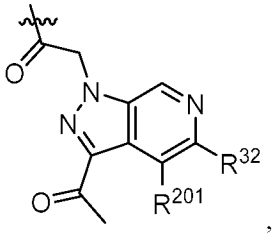
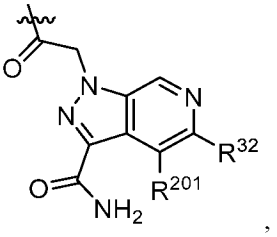
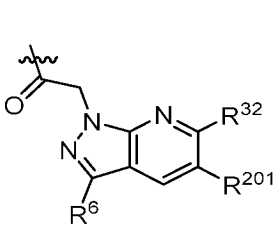
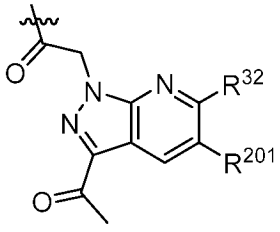
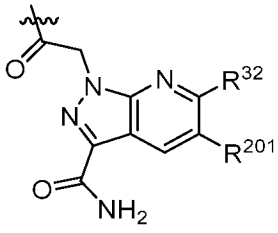








и

.

В одном варианте осуществления A3 выбран из:

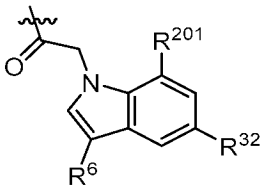
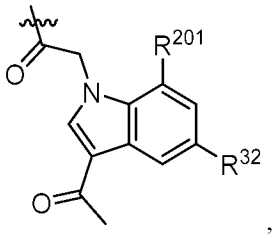
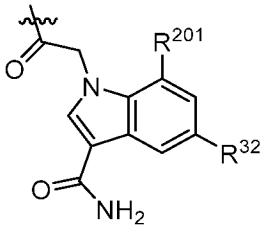
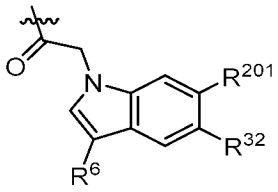

,

,

,

,

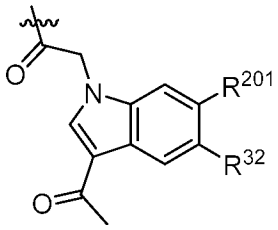
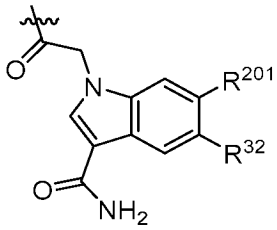
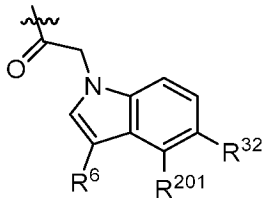
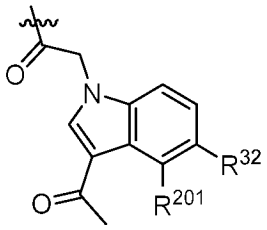











и

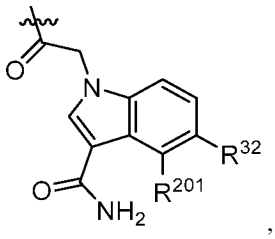
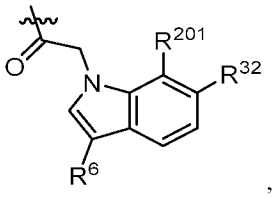
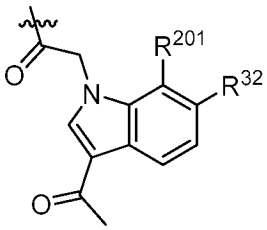
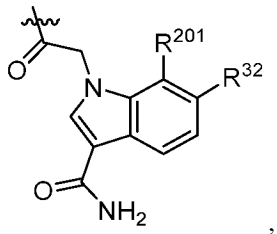
В одном варианте осуществления A3 выбран из:

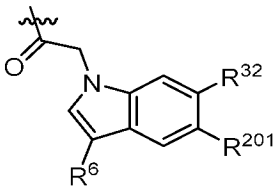
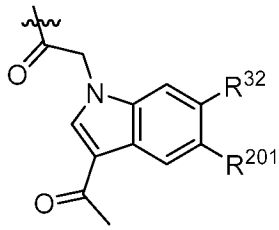
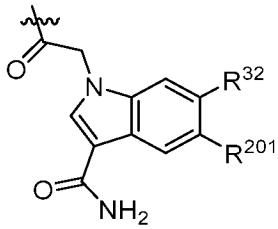















и

В одном варианте осуществления A3 выбран из:

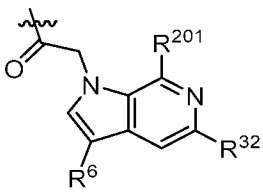
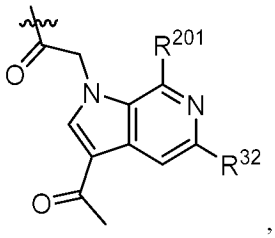
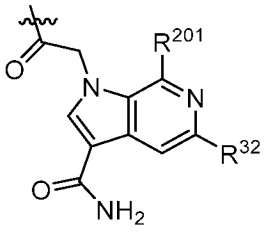
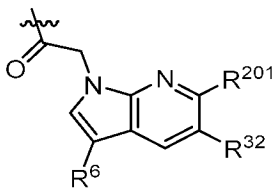
 ,  ,  ,  ,

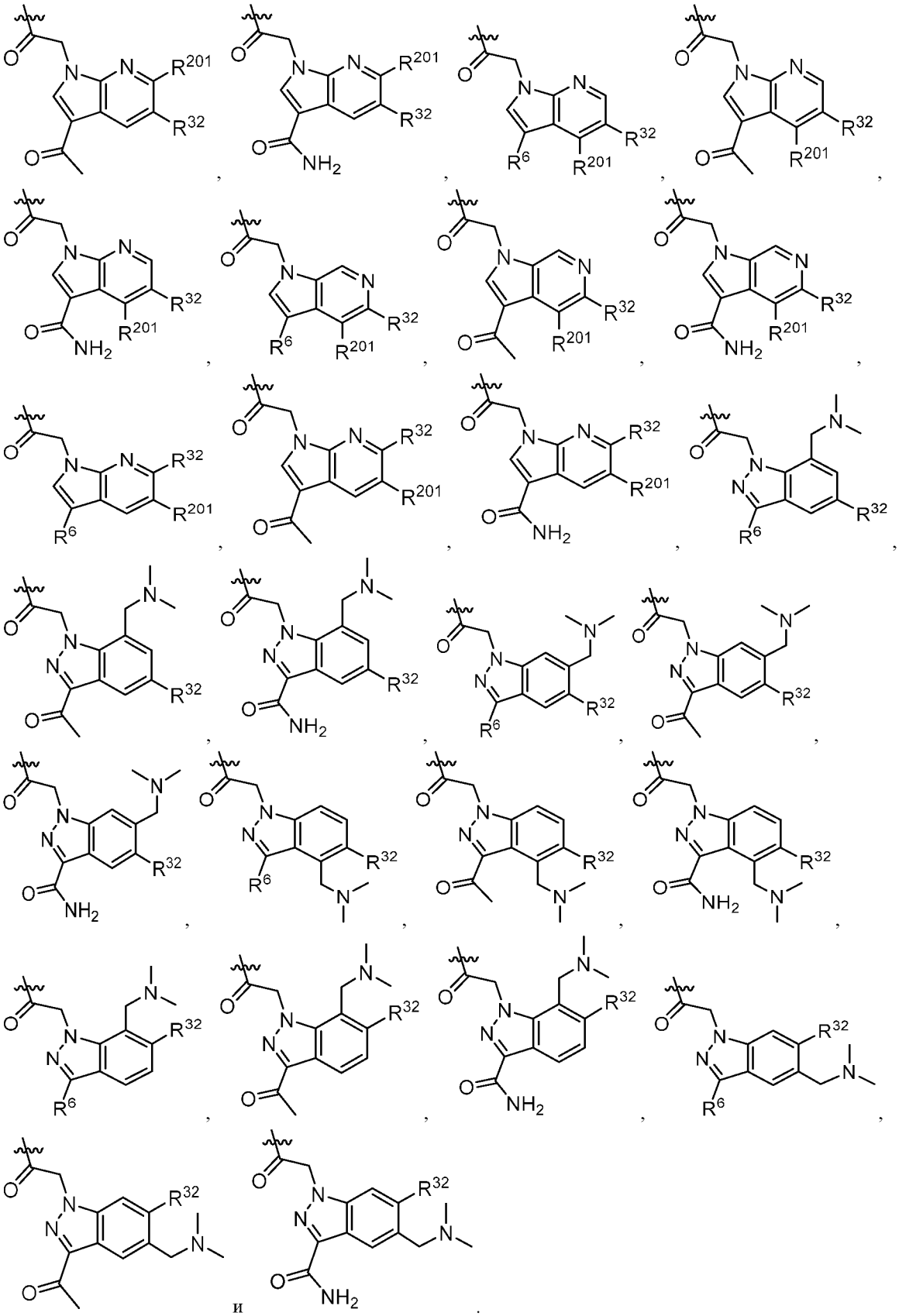
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

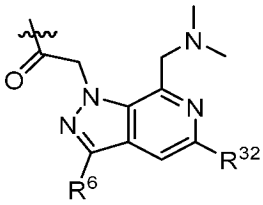
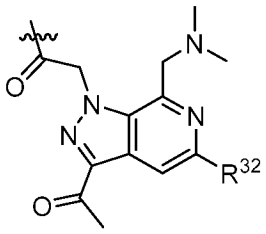
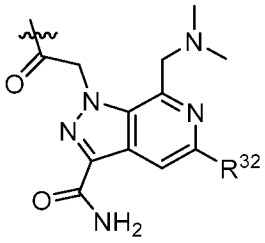
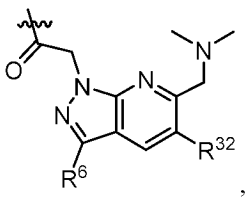
 ,  , и  .

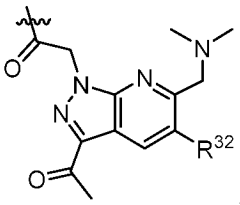
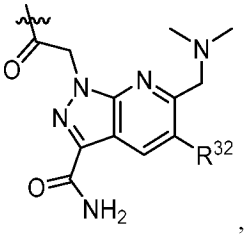
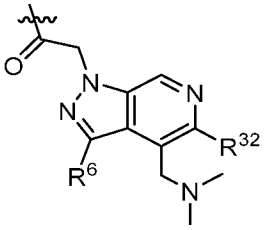
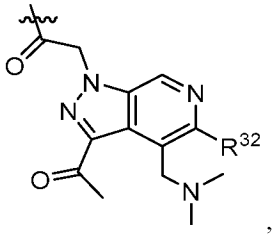
В одном варианте осуществления A3 выбран из:

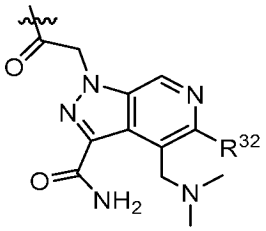
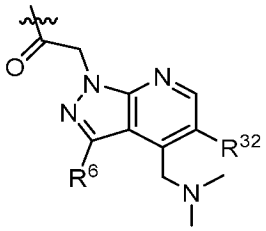
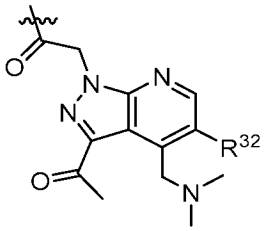
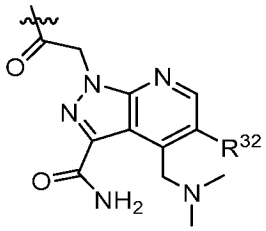
 ,  ,  ,  ,

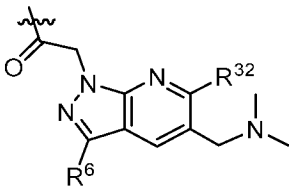
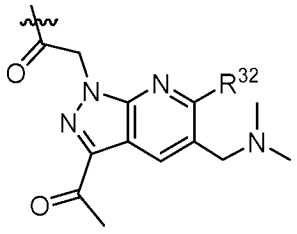
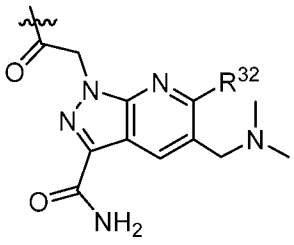


В одном варианте осуществления A3 выбран из:

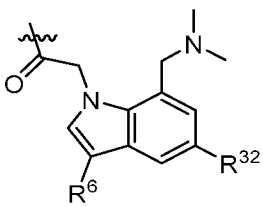
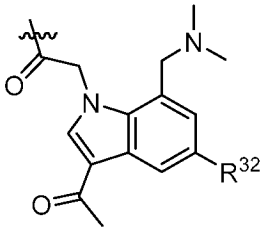
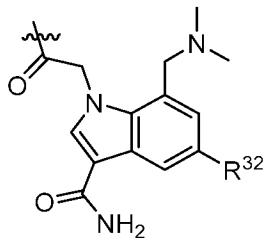
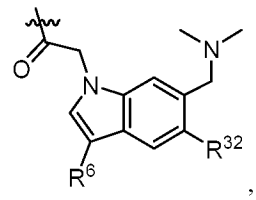
 ,  ,  ,  ,

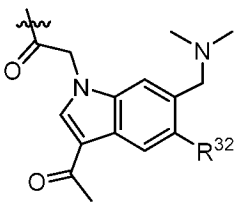
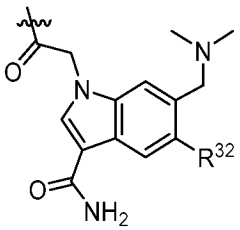
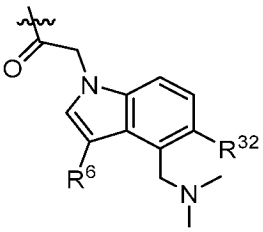
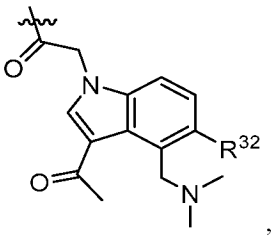
 ,  ,  ,  ,

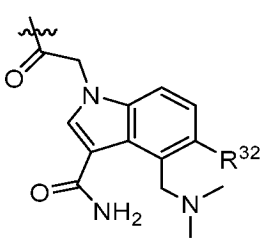
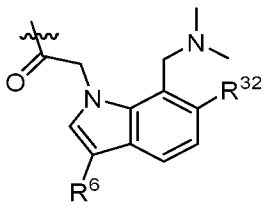
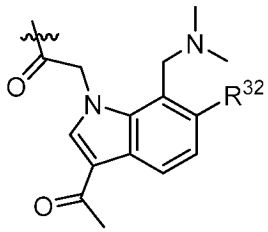
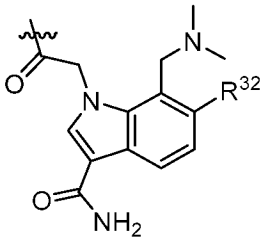
 ,  ,  ,  ,

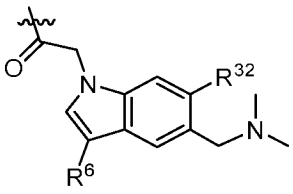
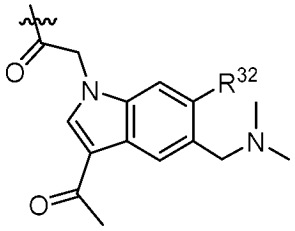
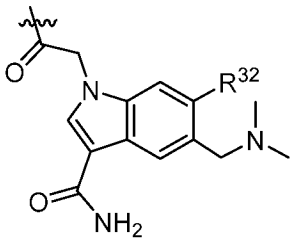
 ,  , и  .

В одном варианте осуществления A3 выбран из:

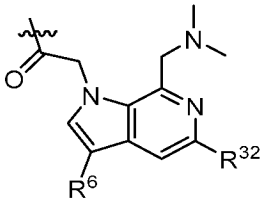
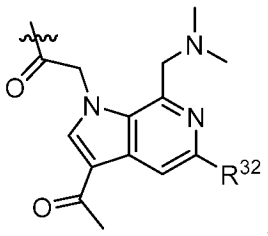
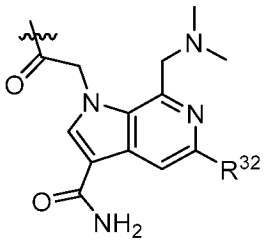
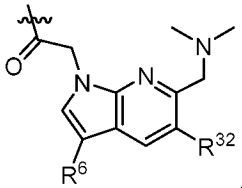
 ,  ,  ,  ,

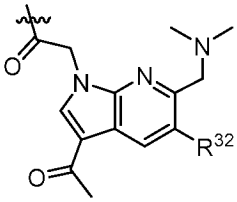
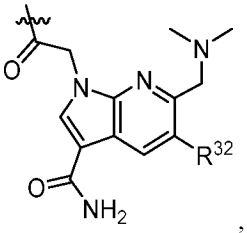
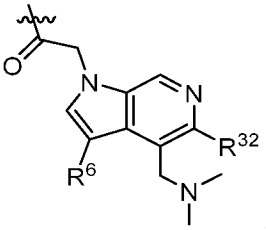
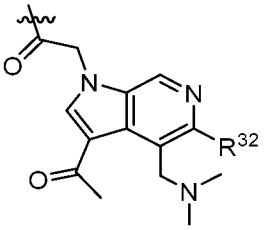
 ,  ,  ,  ,

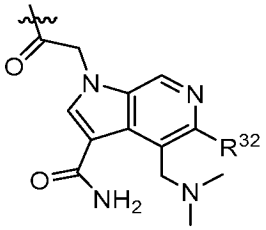
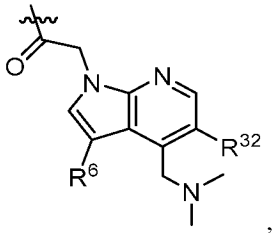
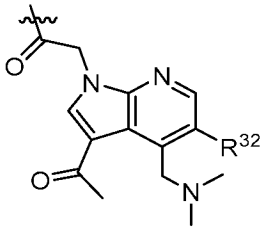
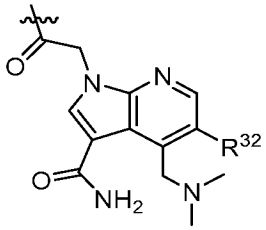
 ,  ,  ,  ,

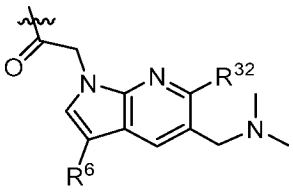
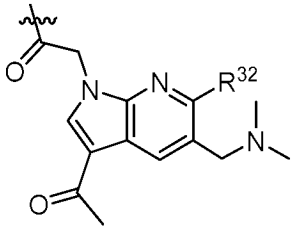
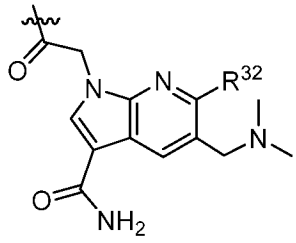
 ,  и  .

В одном варианте осуществления A3 выбран из:

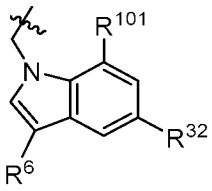
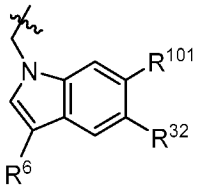
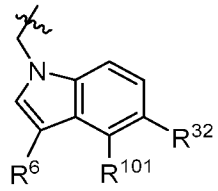
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

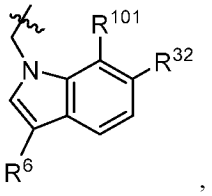
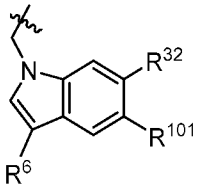
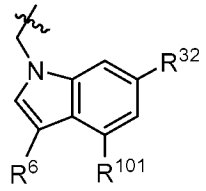
 ,  ,  ,  ,

 ,  и  .

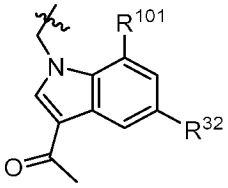
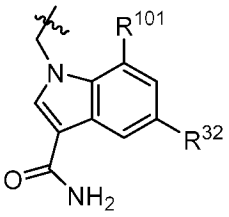
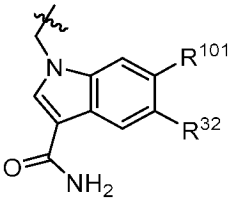
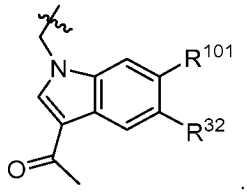
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

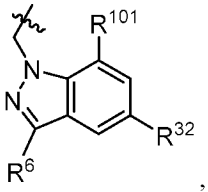
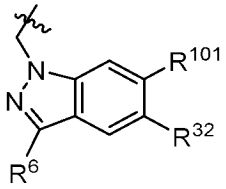
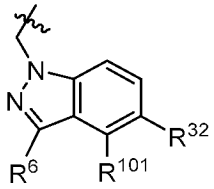
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

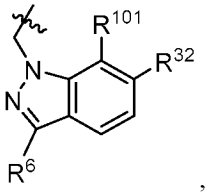
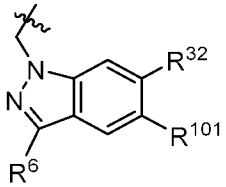
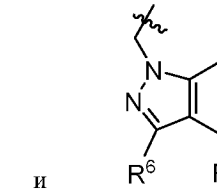
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

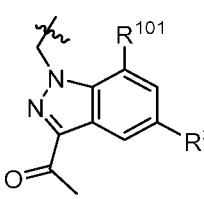
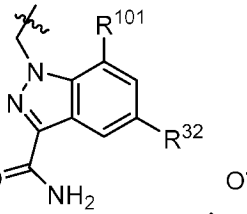
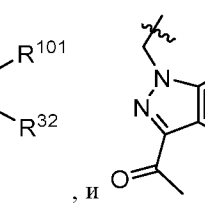
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

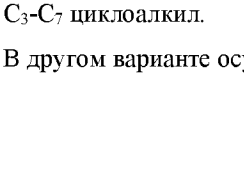
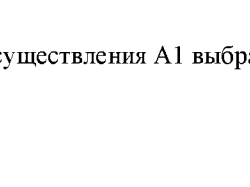
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

В одном варианте осуществления A1 выбран из:

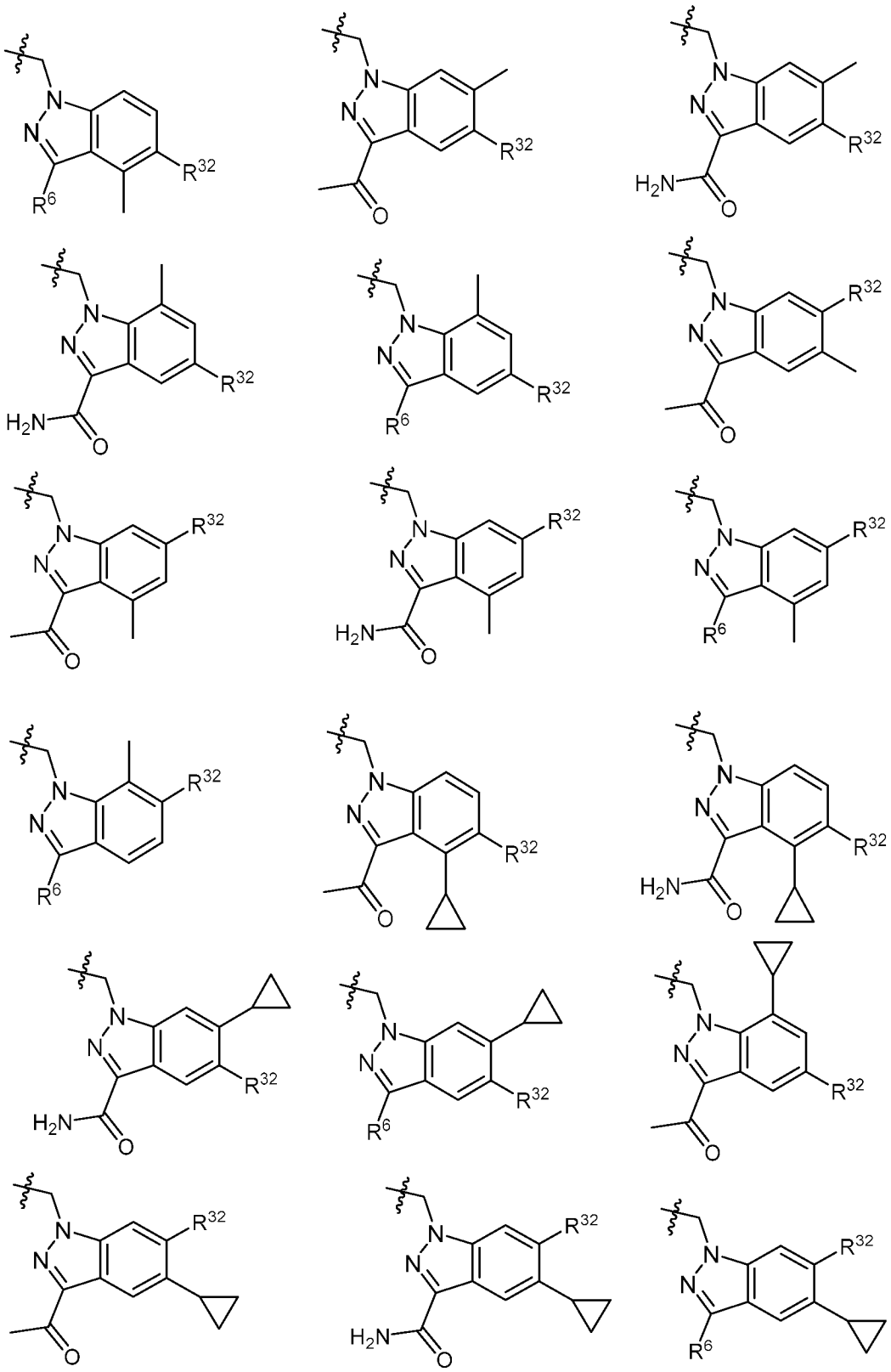
В одном варианте осуществления A1 выбран из:

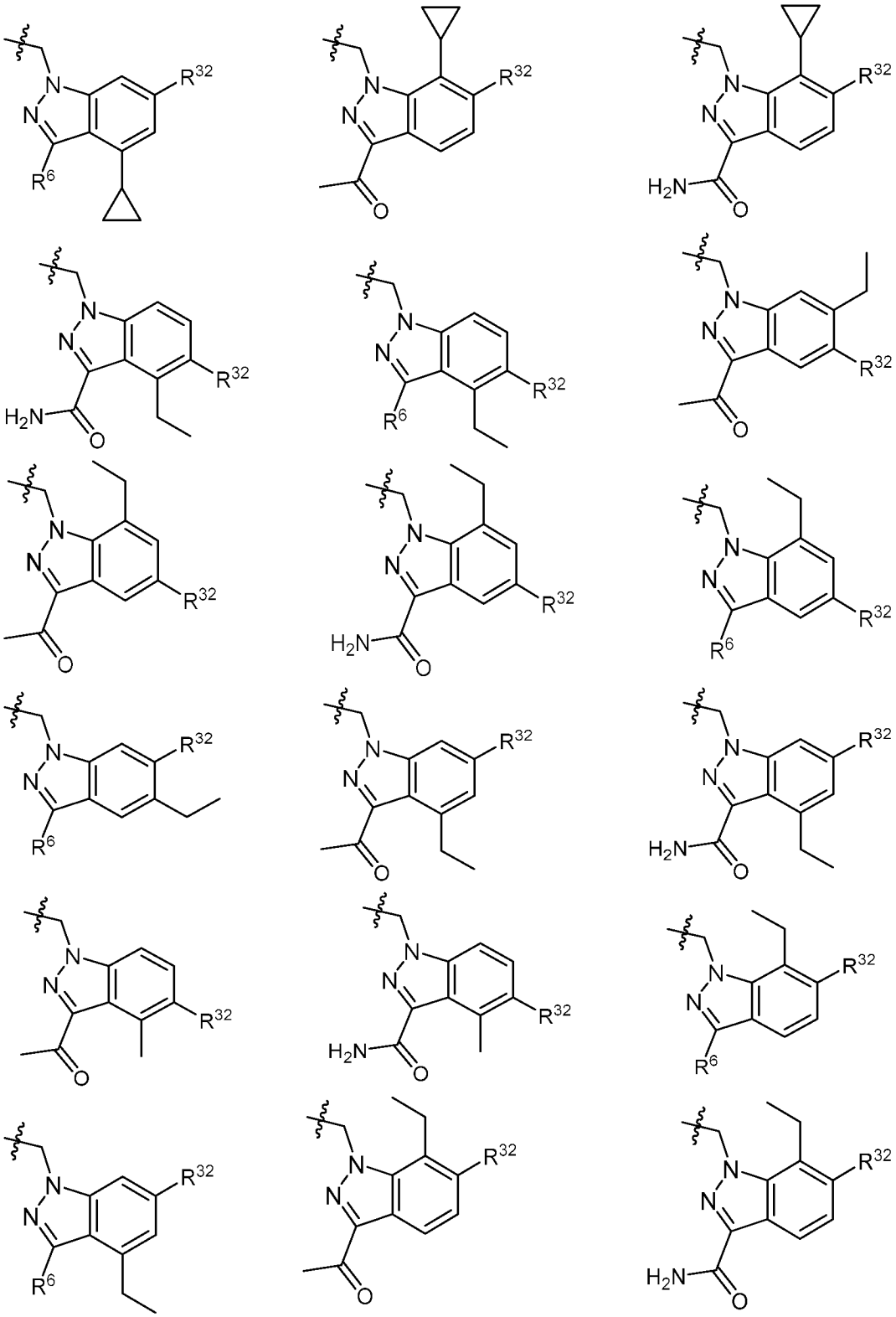



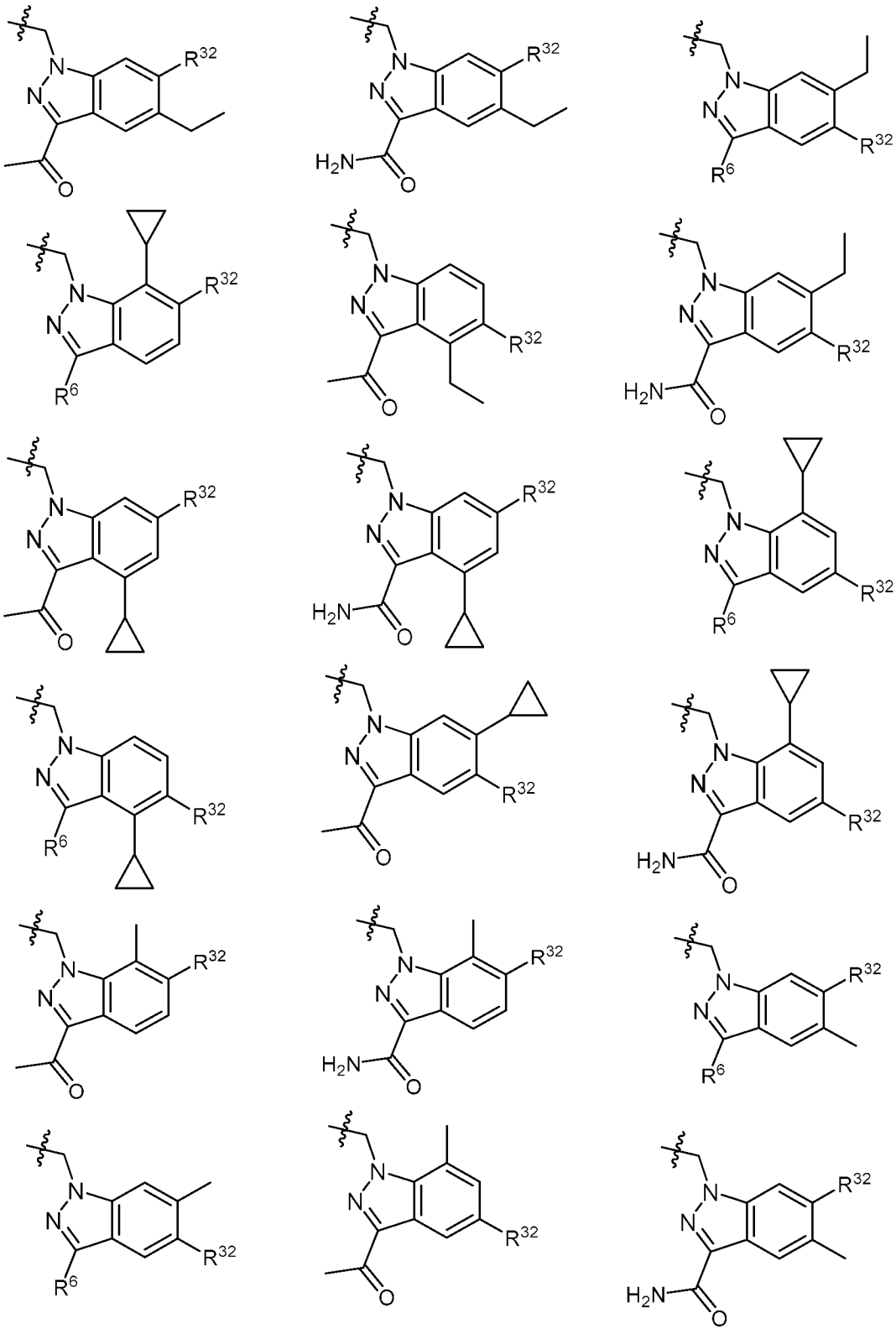


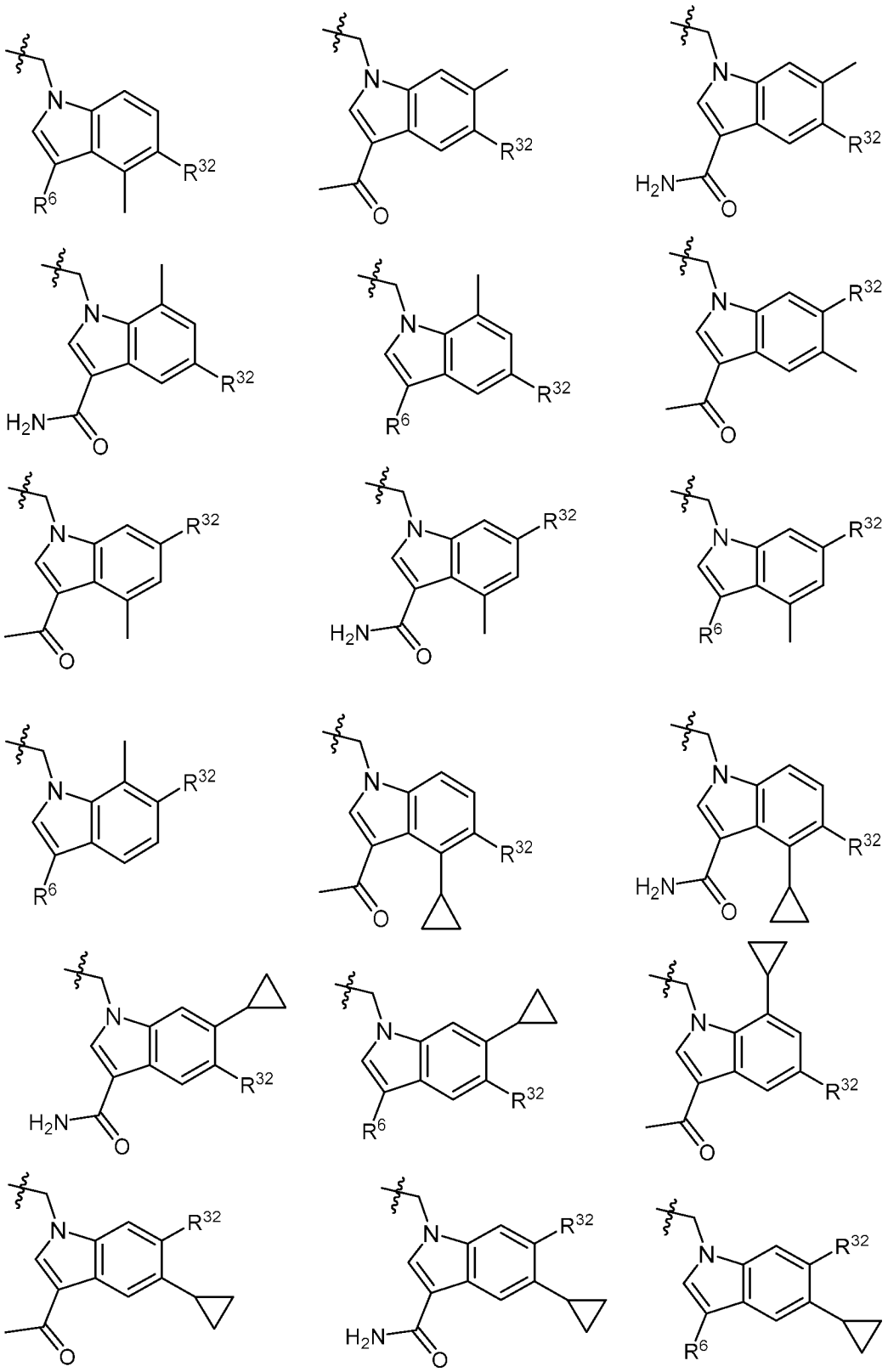
В приведенных выше вариантах осуществления и во всем этом описании $R^{101}$ представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил или $C_3$-$C_7$ циклоалкил.

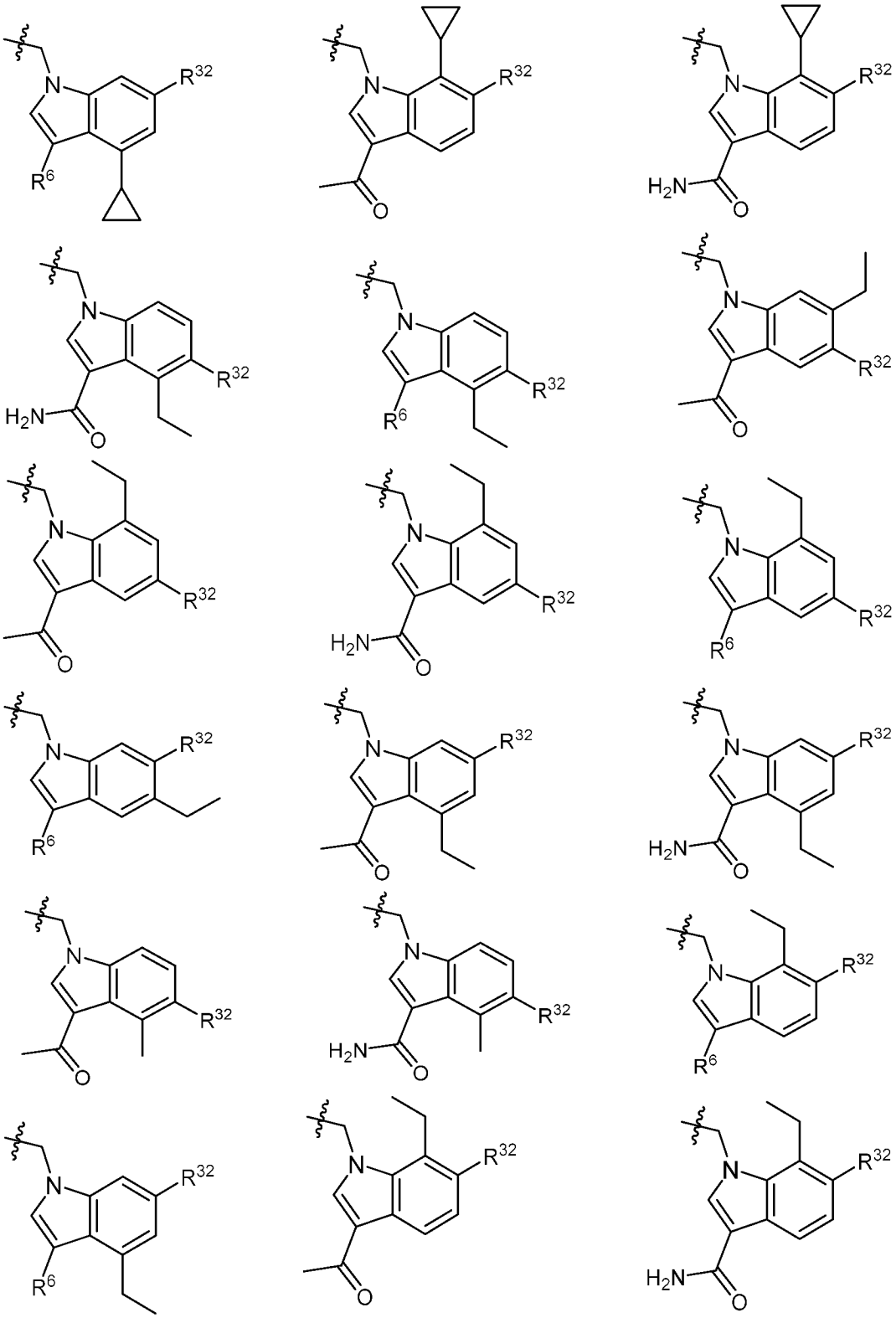
В другом варианте осуществления A1 выбран из:

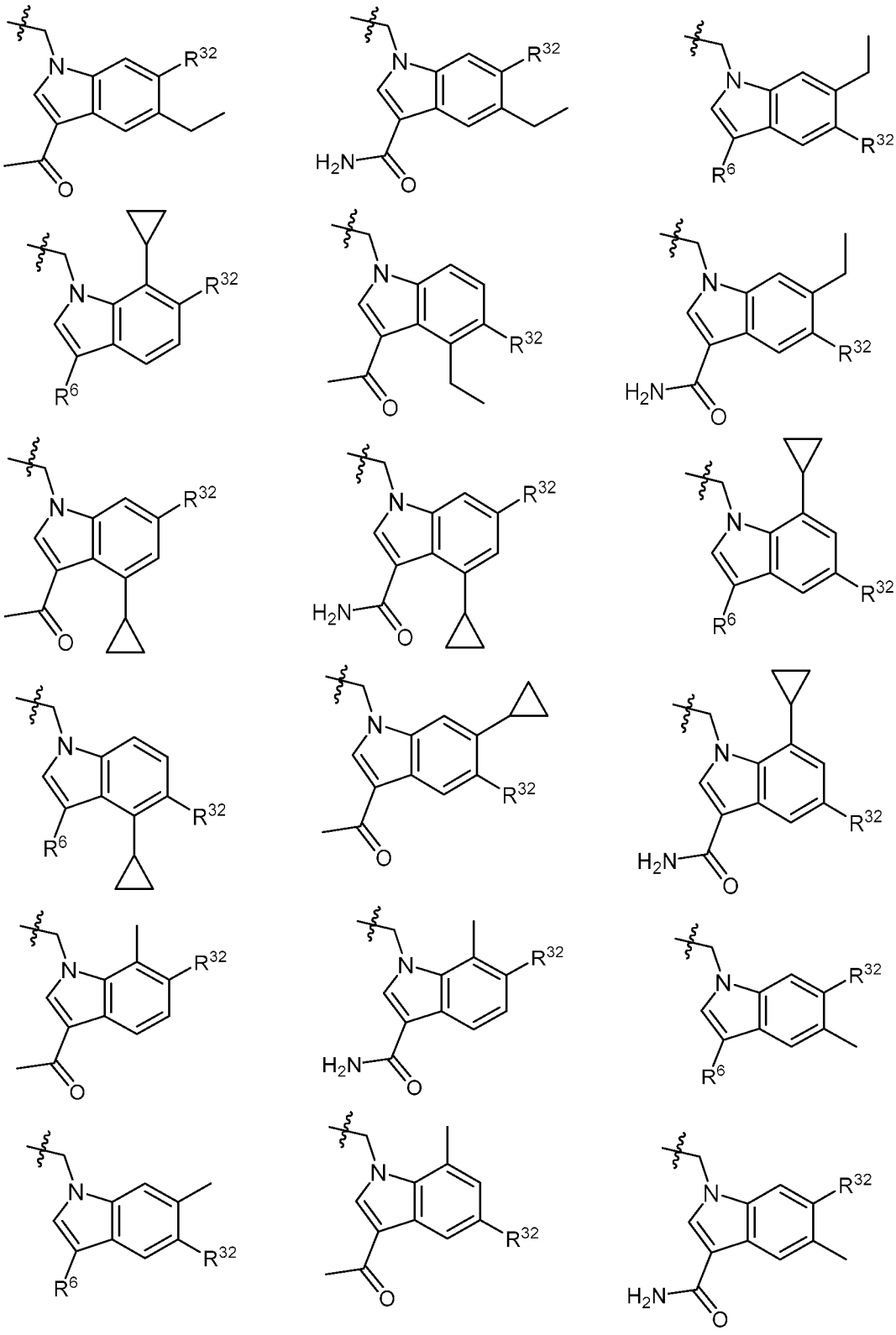


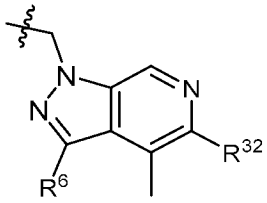
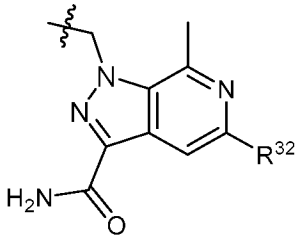
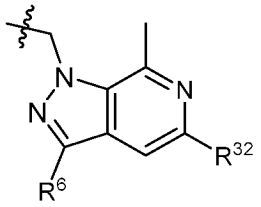


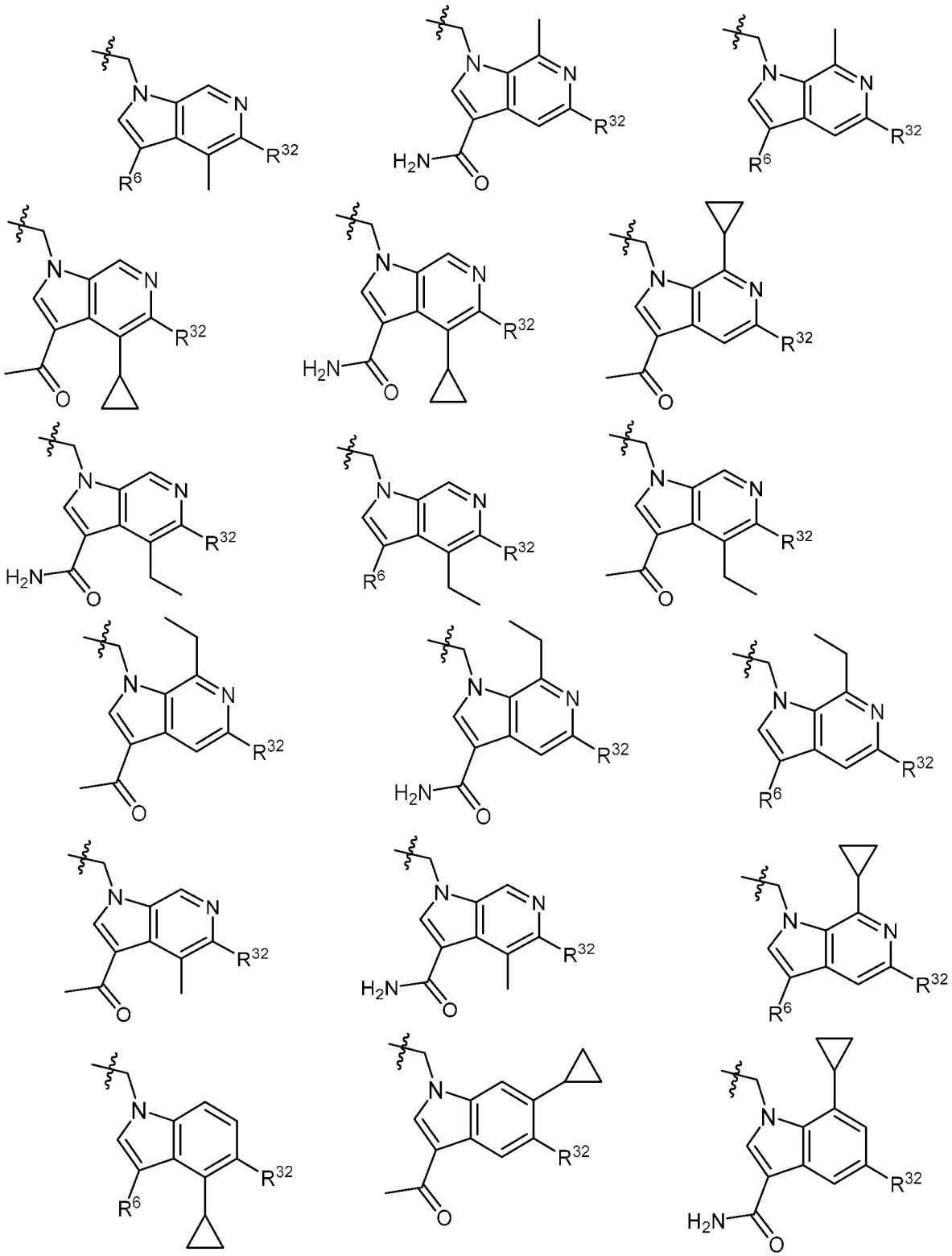




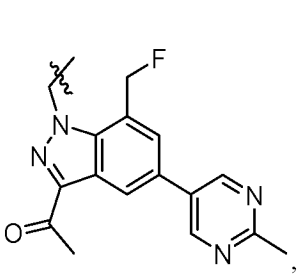
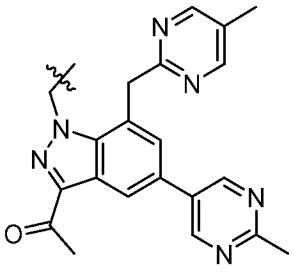
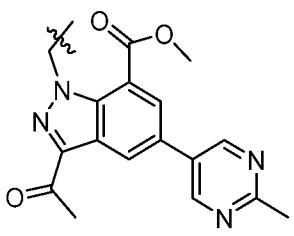
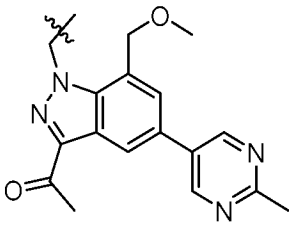
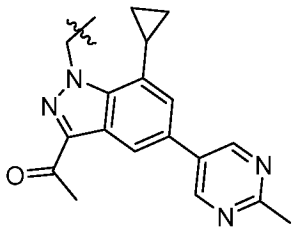
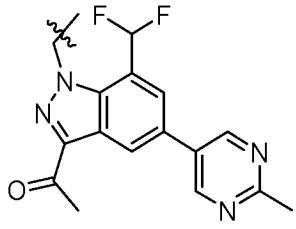
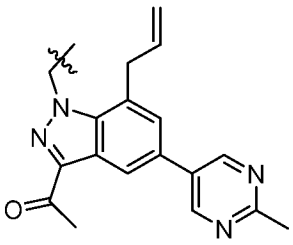
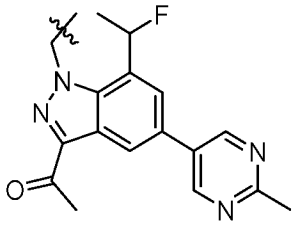
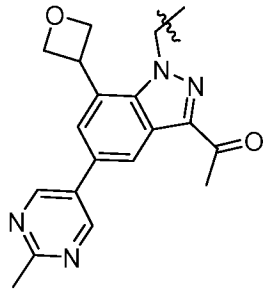
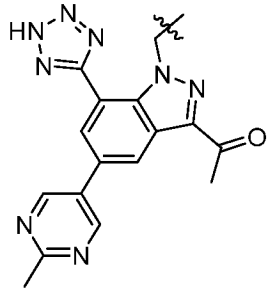
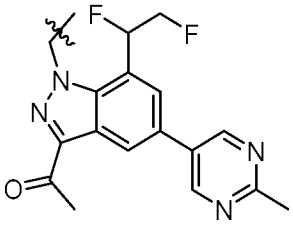
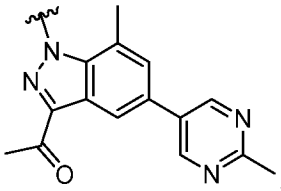
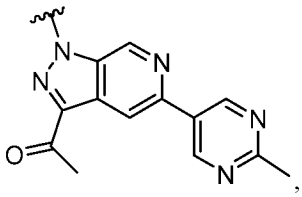
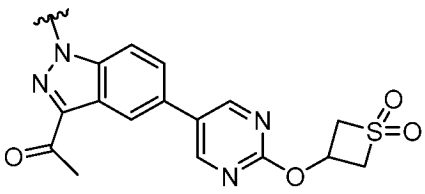
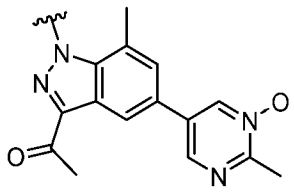
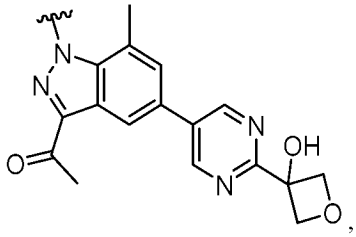
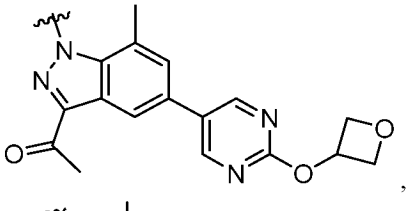
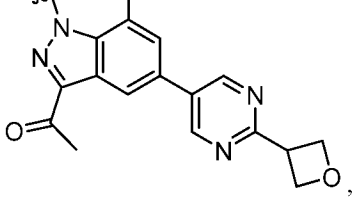
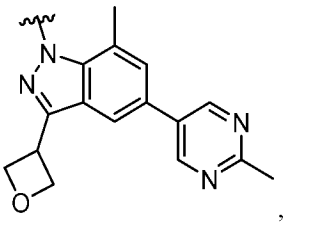
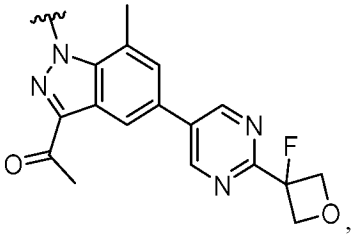


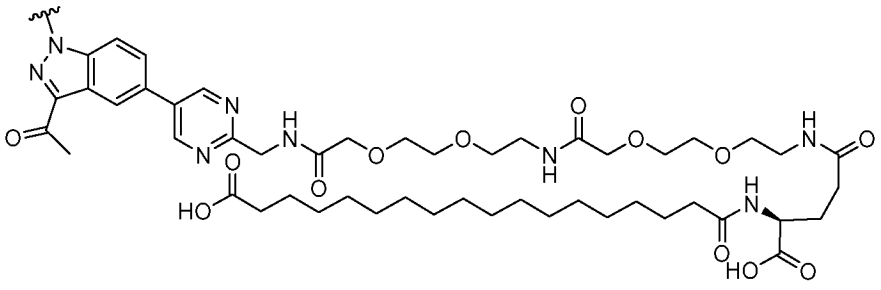




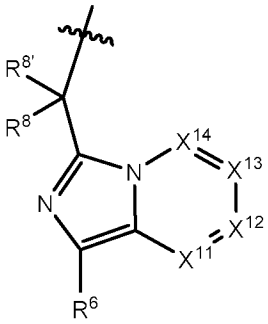
В другом варианте осуществления A выбран из:

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 , и

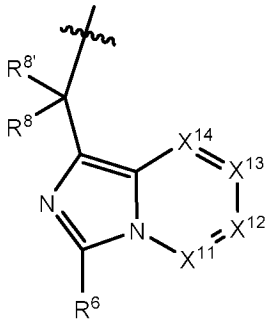


.

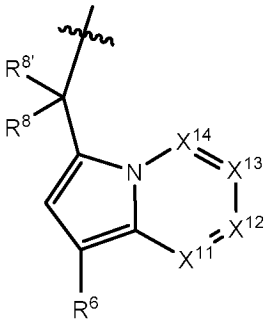
В одном варианте осуществления A4 выбран из:



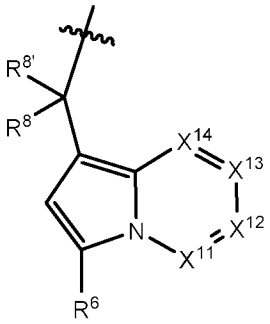
,



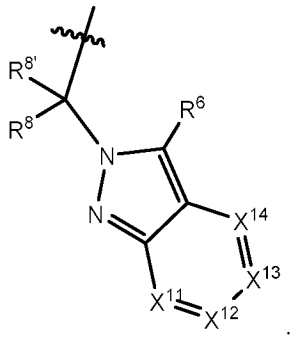
,



и



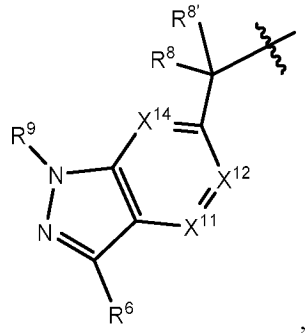
.

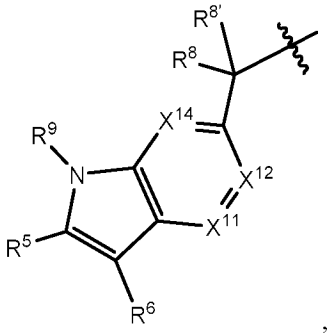


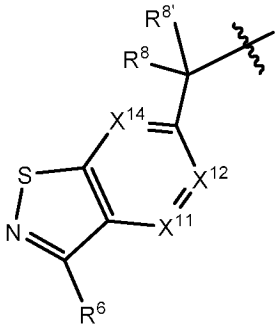
.

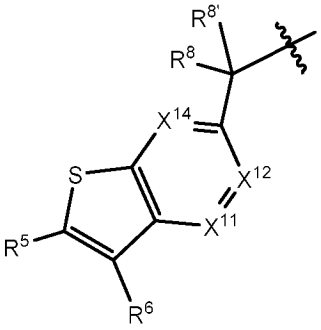
В одном варианте осуществления A4 представляет собой

В одном варианте осуществления A4 выбран из:



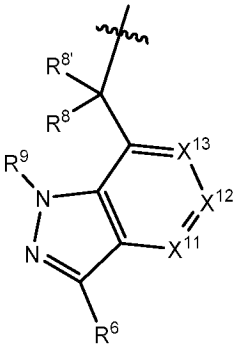
,


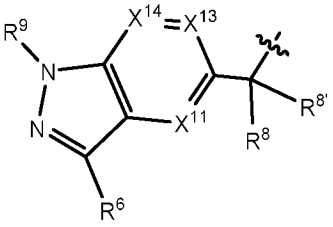
,


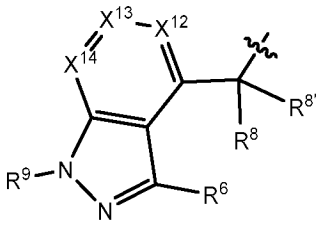
, и


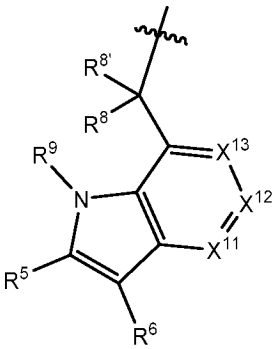
.

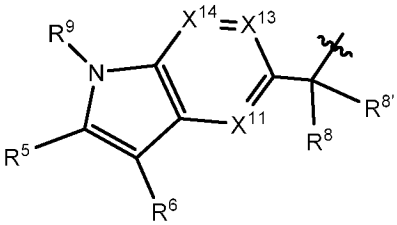
В одном варианте осуществления A4 выбран из:

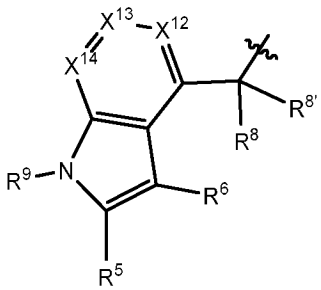


,


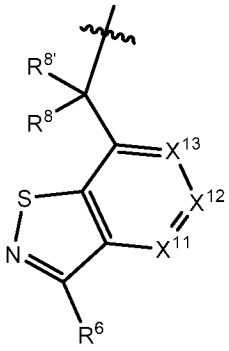
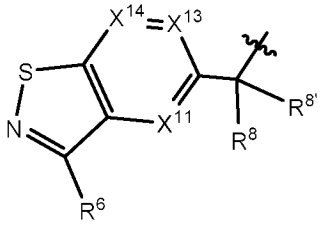
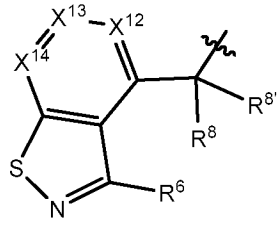
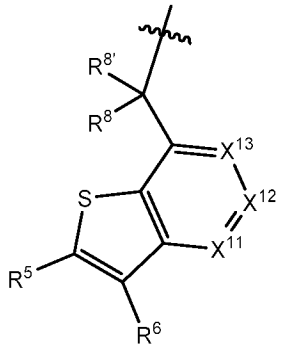
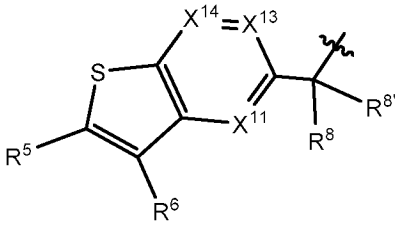
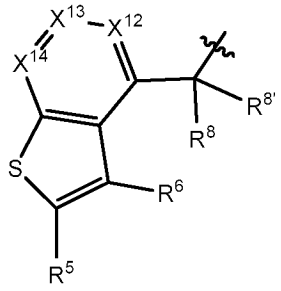
,


,


,


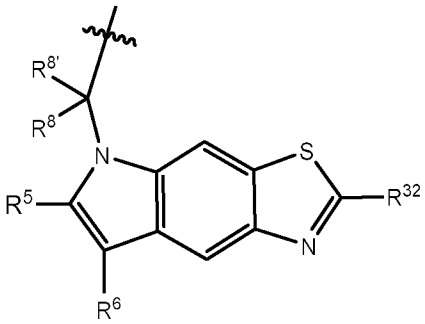
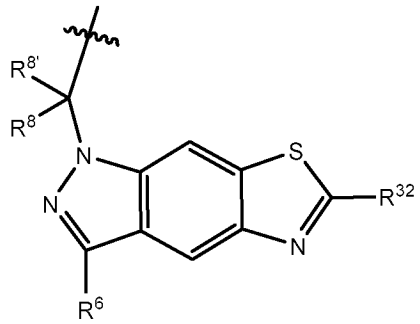
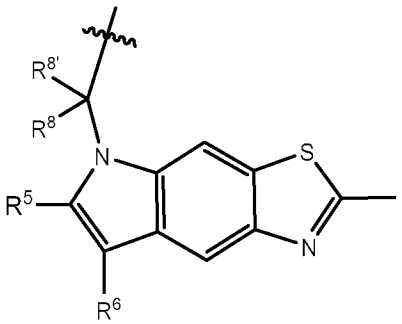
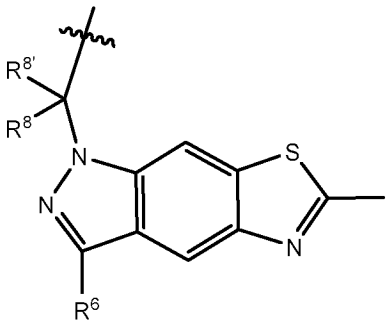
,


,

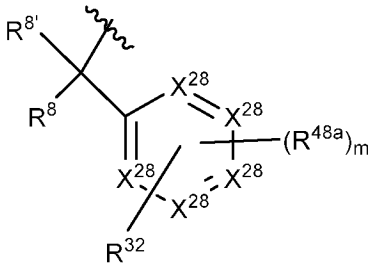







и

В одном варианте осуществления A4 выбран из:

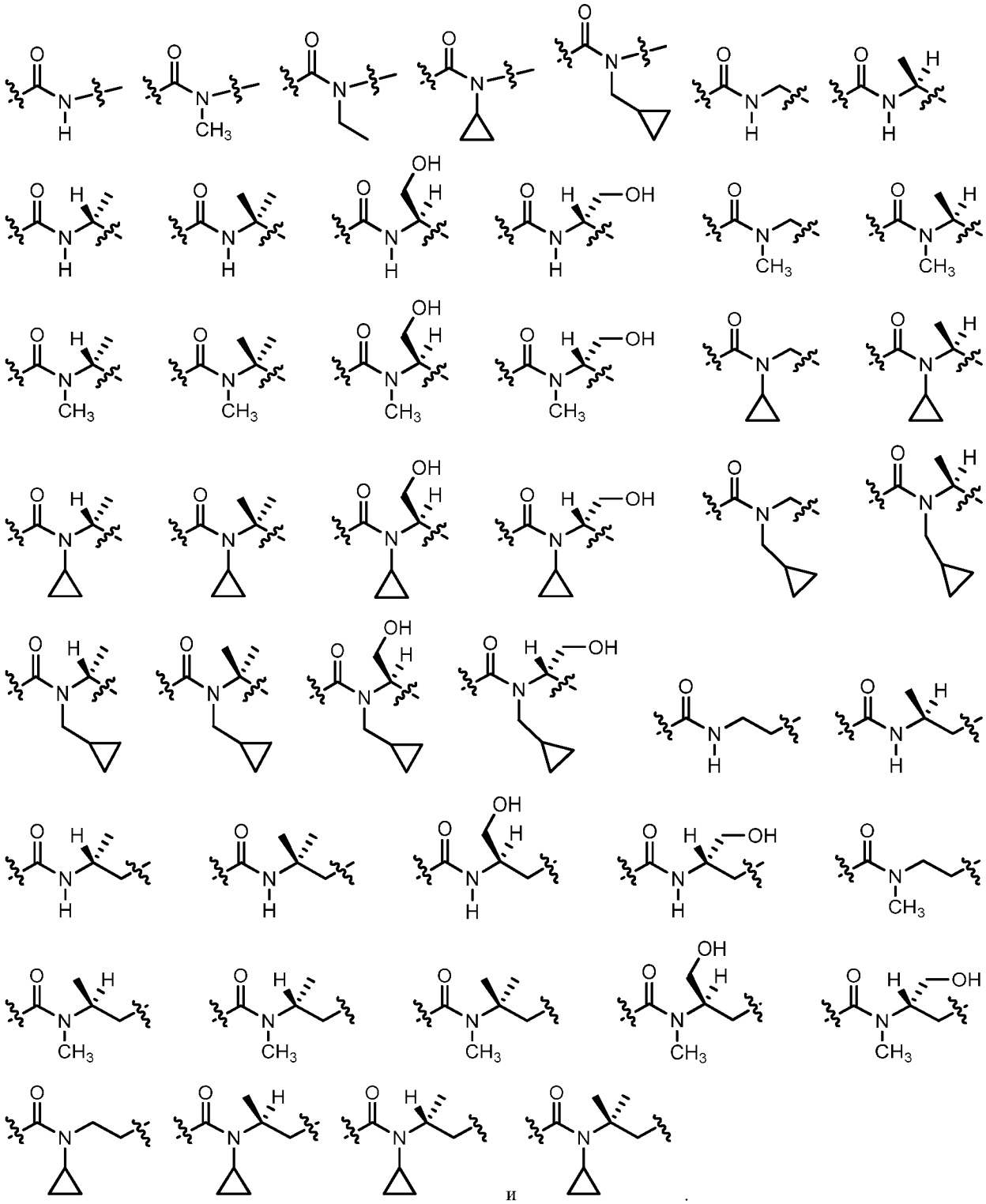
и



В одном варианте осуществления A4 представляет собой

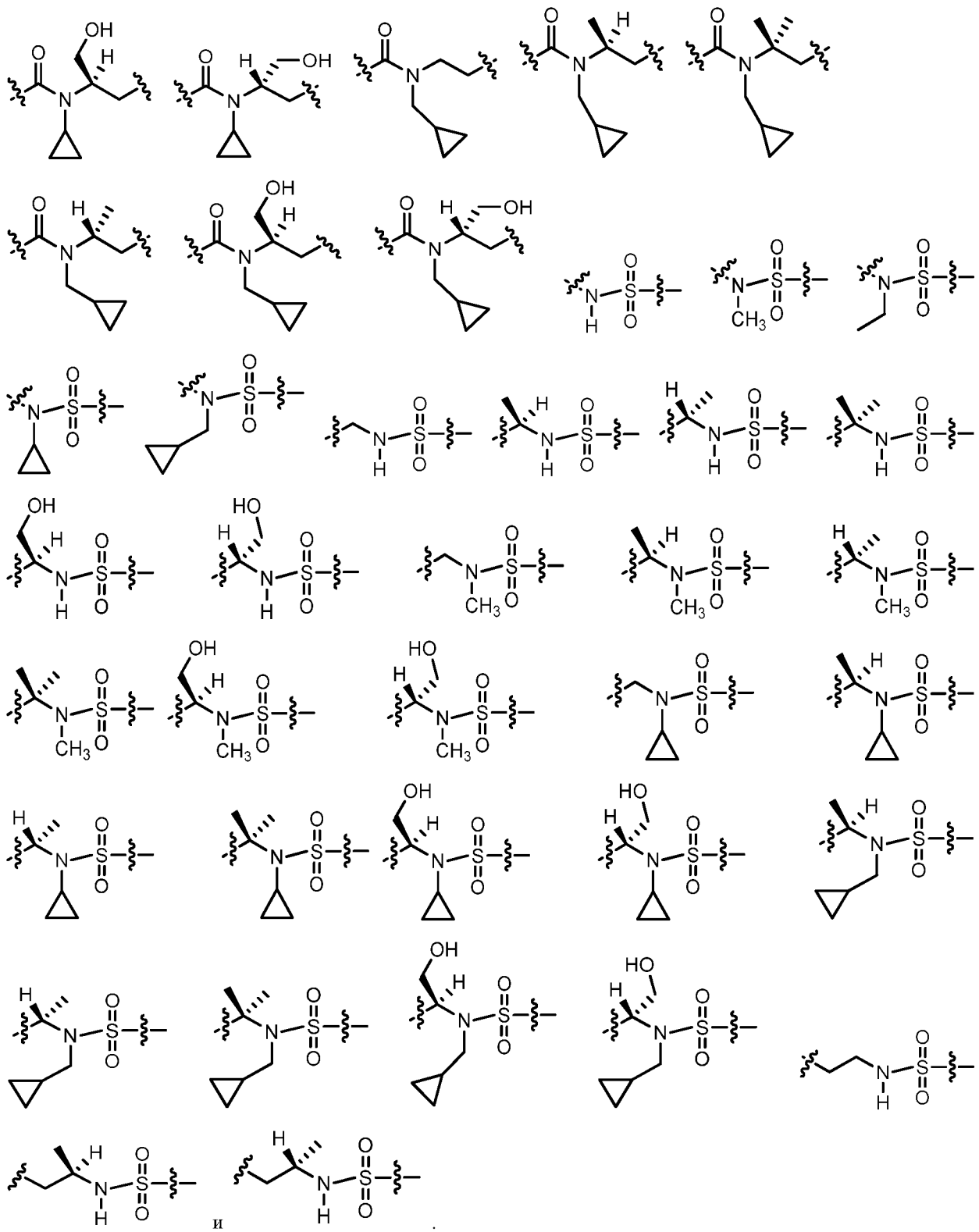
**Варианты осуществления L**

В одном варианте осуществления L1 выбран из:



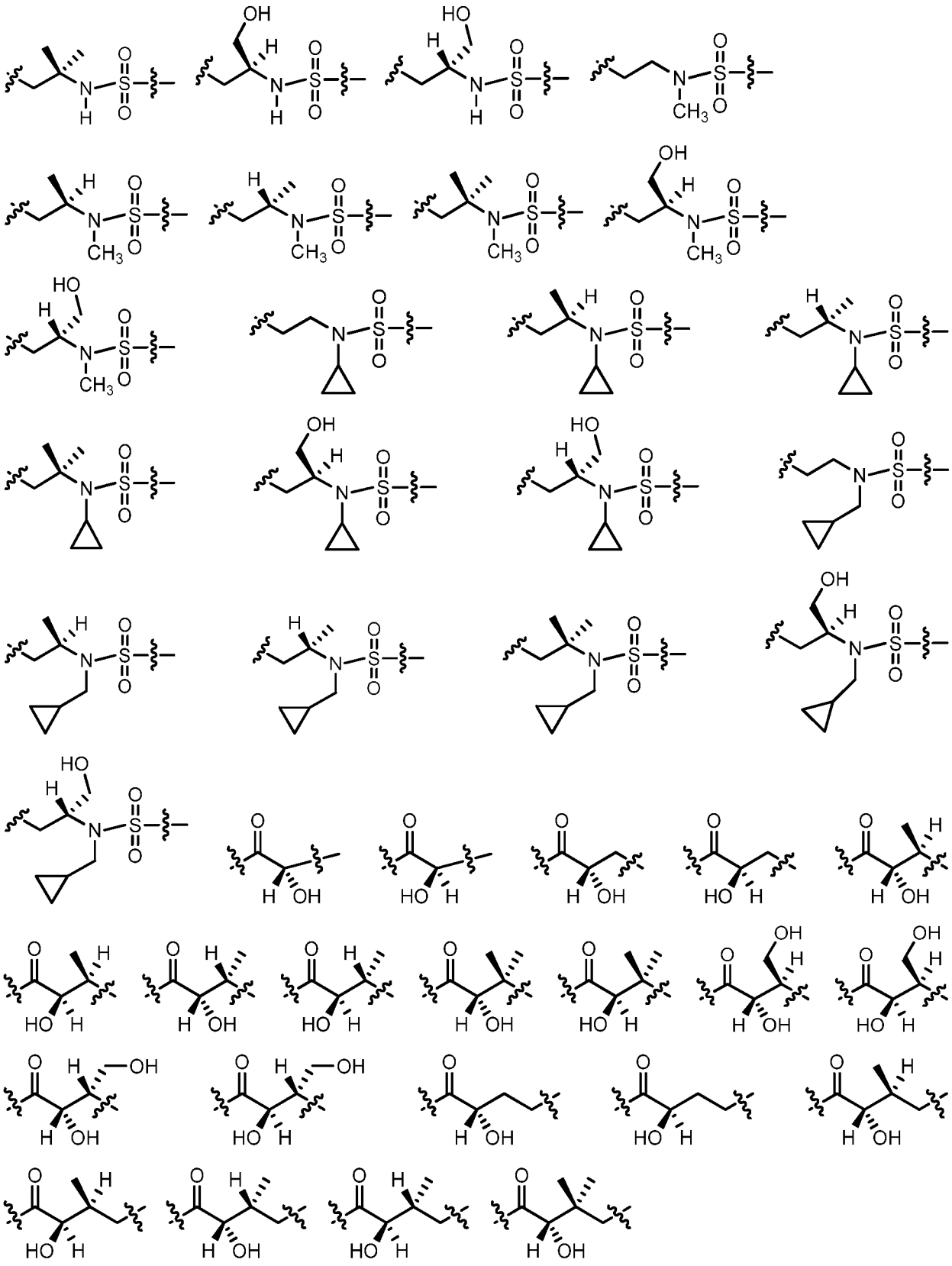
и .

В одном варианте осуществления L1 выбран из:

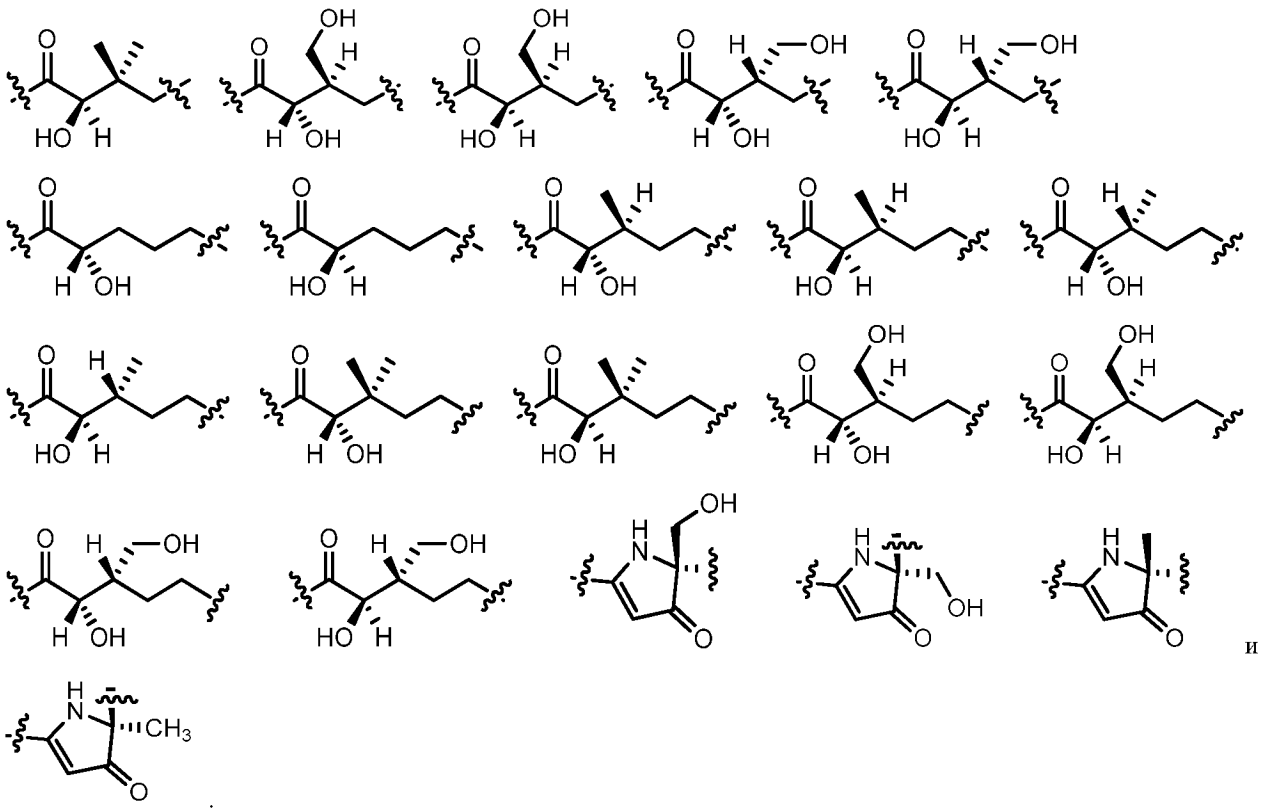


и .

В одном варианте осуществления L1 выбран из:

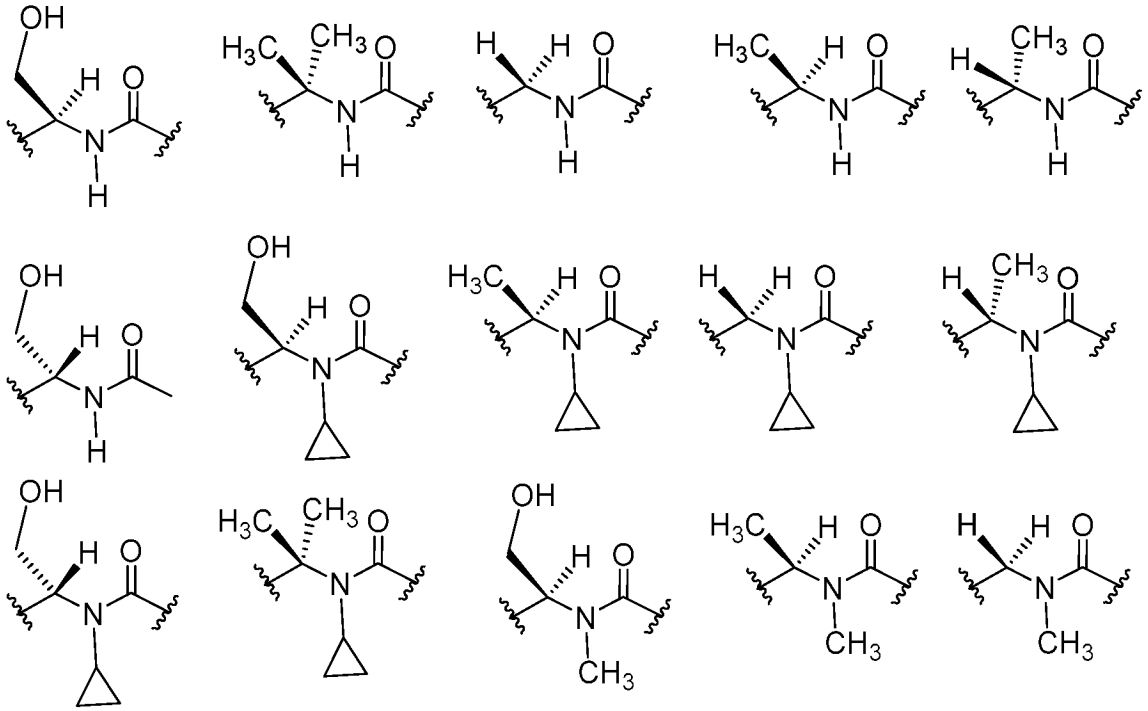


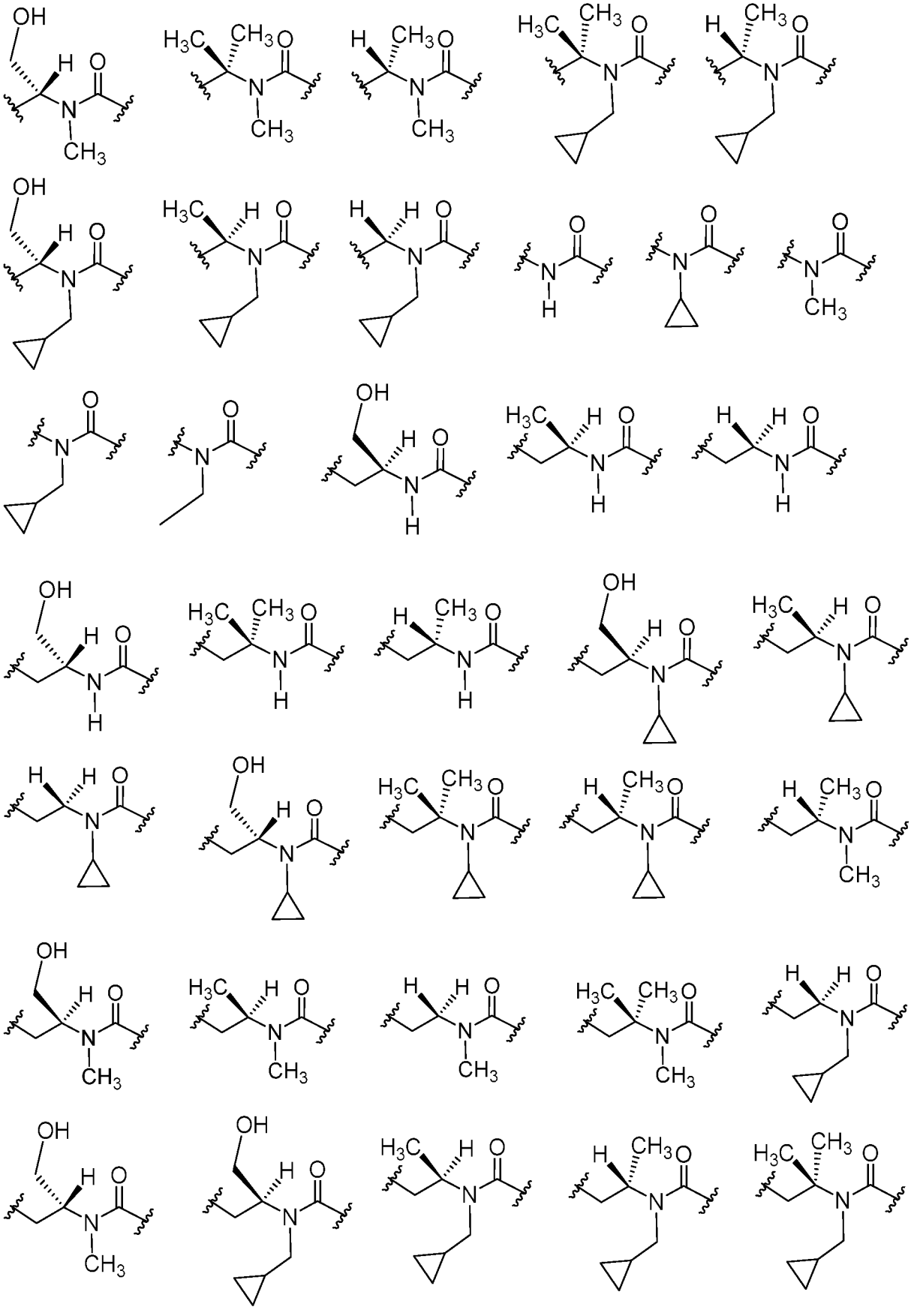
В одном варианте осуществления L1 выбран из:

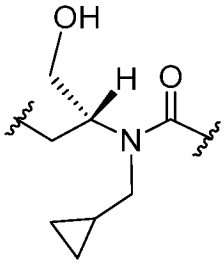


и

В одном варианте осуществления L1 выбран из:

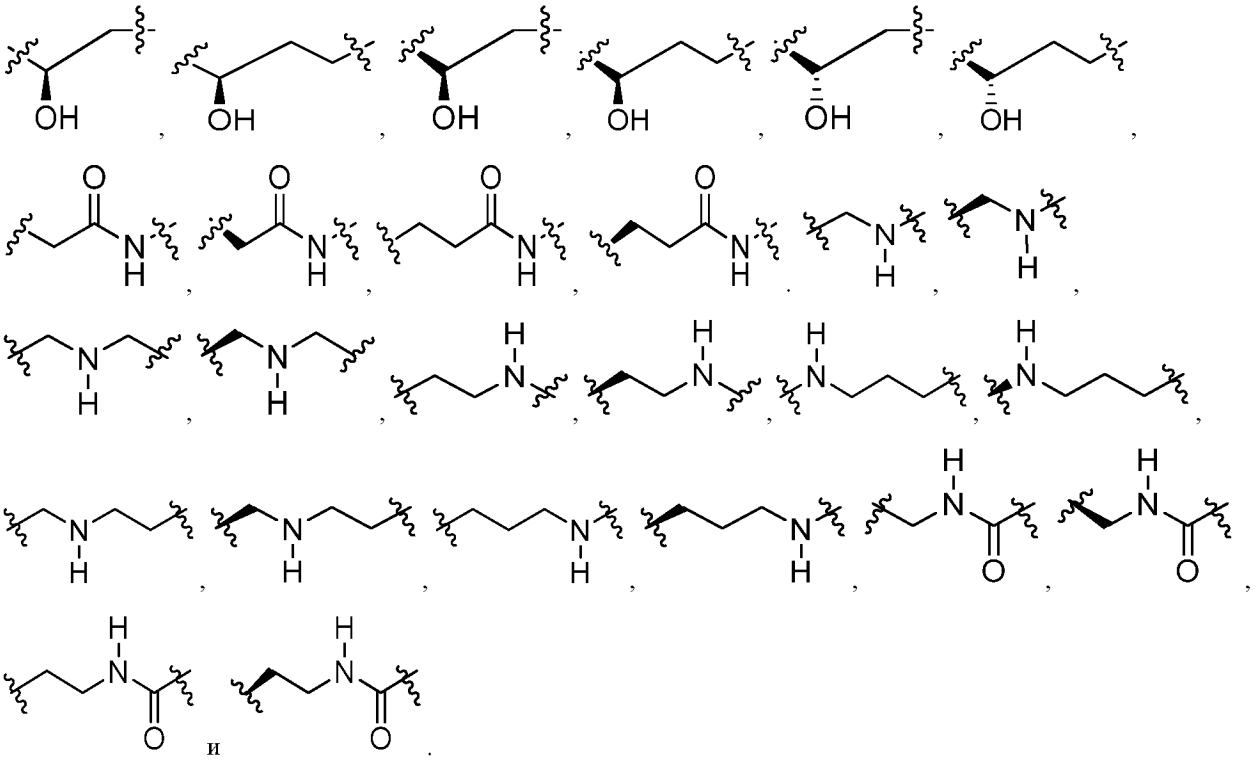




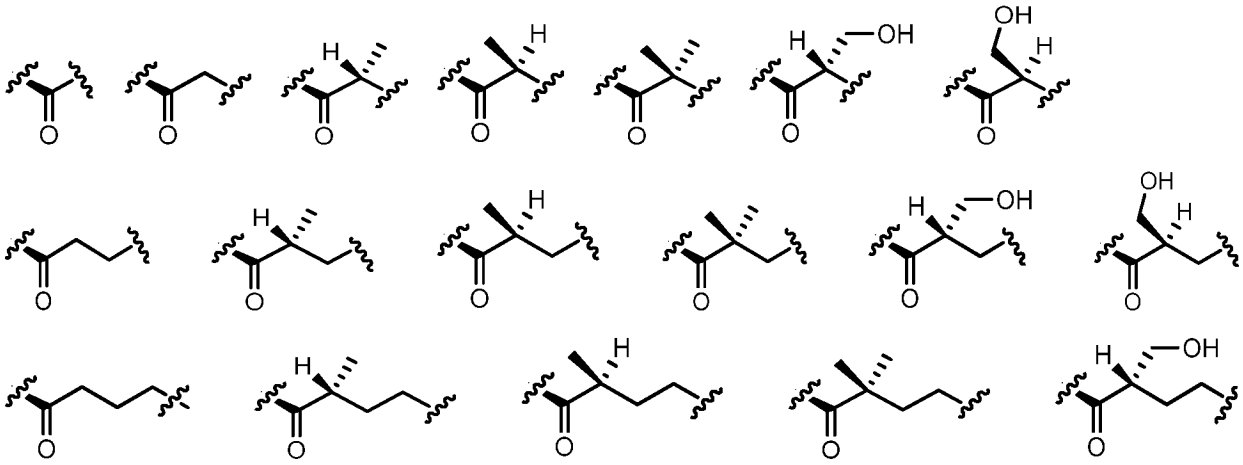


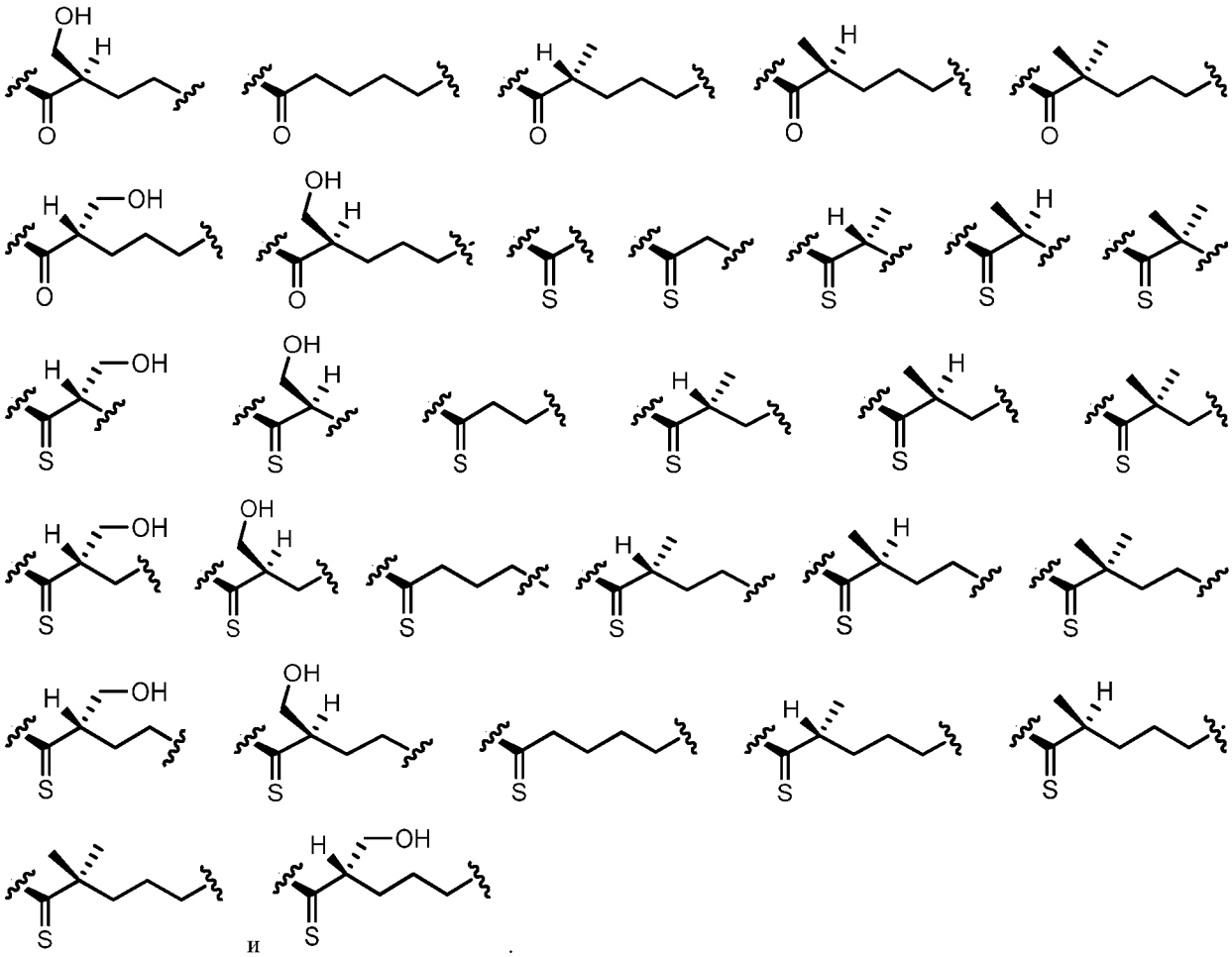
В одном варианте осуществления метильные группы в приведенных выше структурах могут быть заменены другой алкильной группой, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления L2 выбран из:



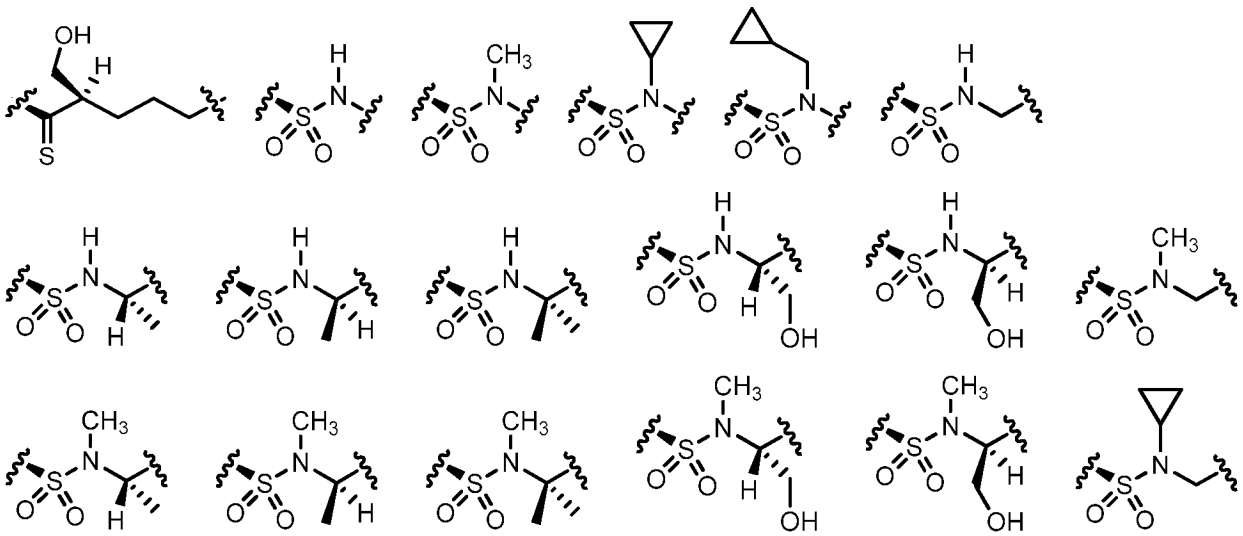
Неограничивающие примеры L2 включают:





и .

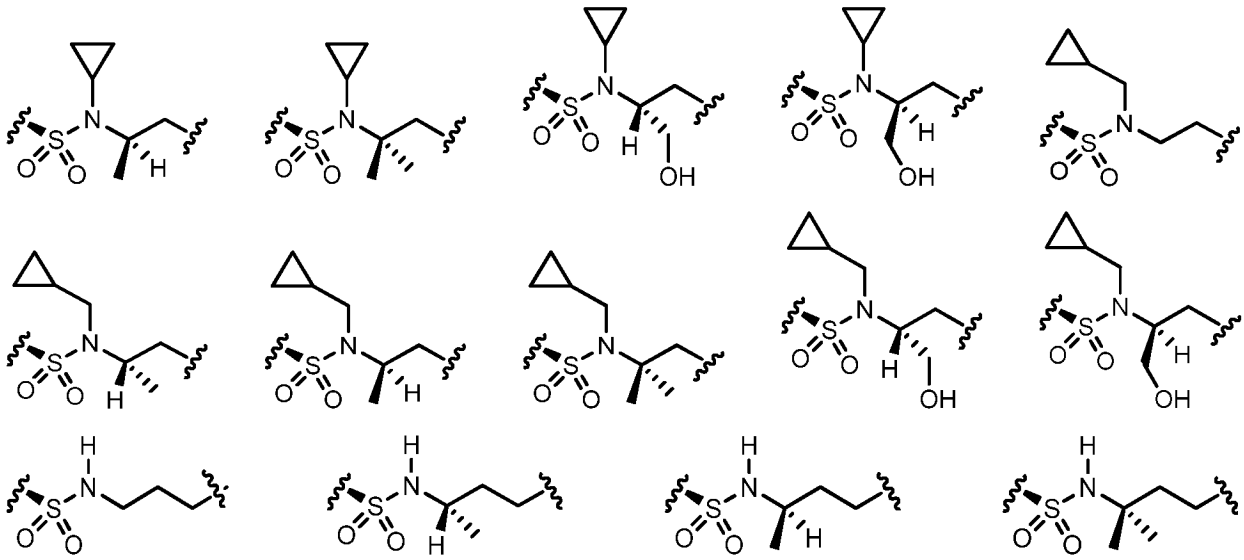
Неограничивающие примеры L2 включают:

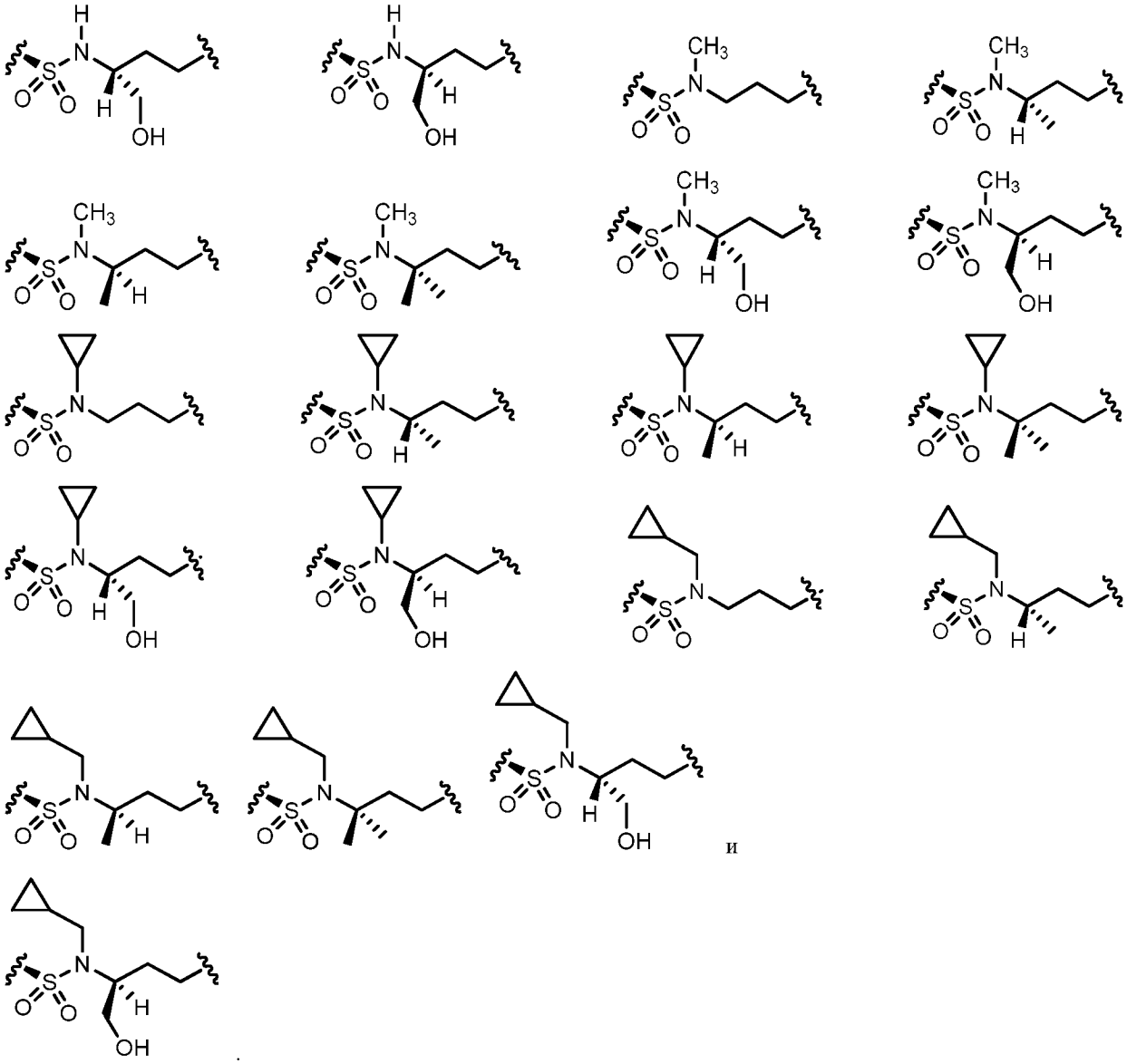




и .

Неограничивающие примеры L2 включают:

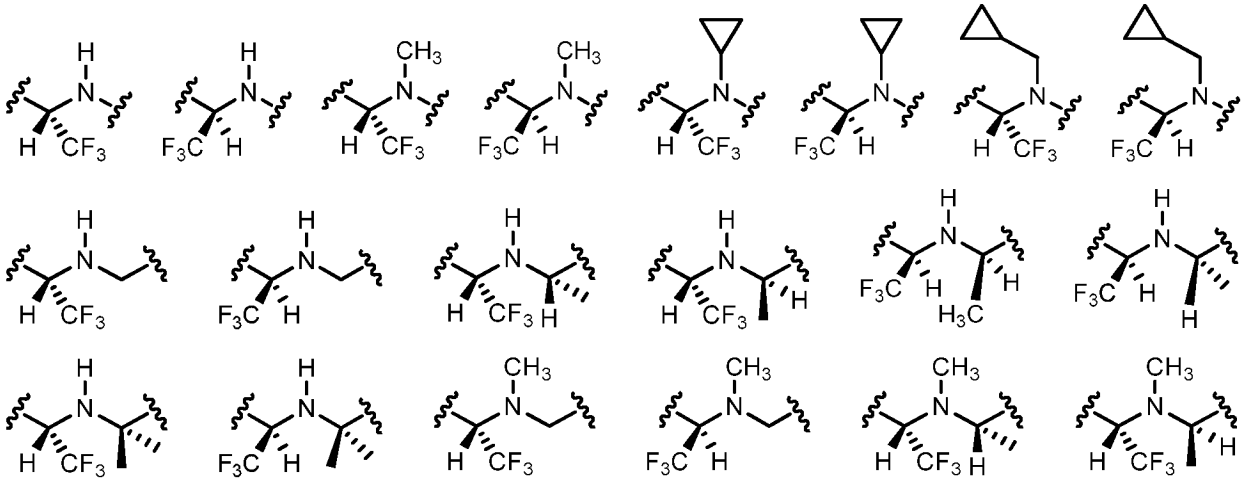


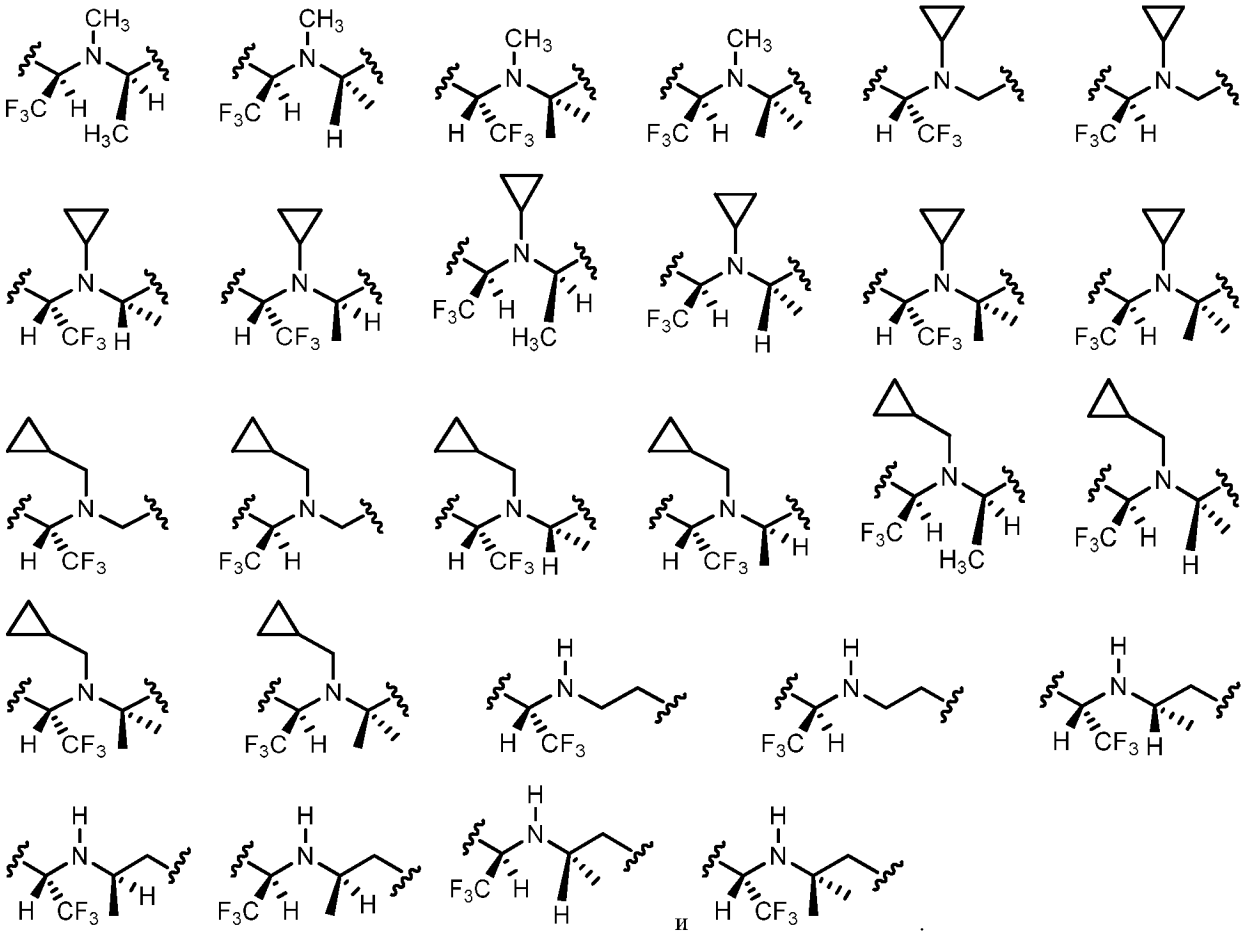


и



Неограничивающие примеры L2 включают:

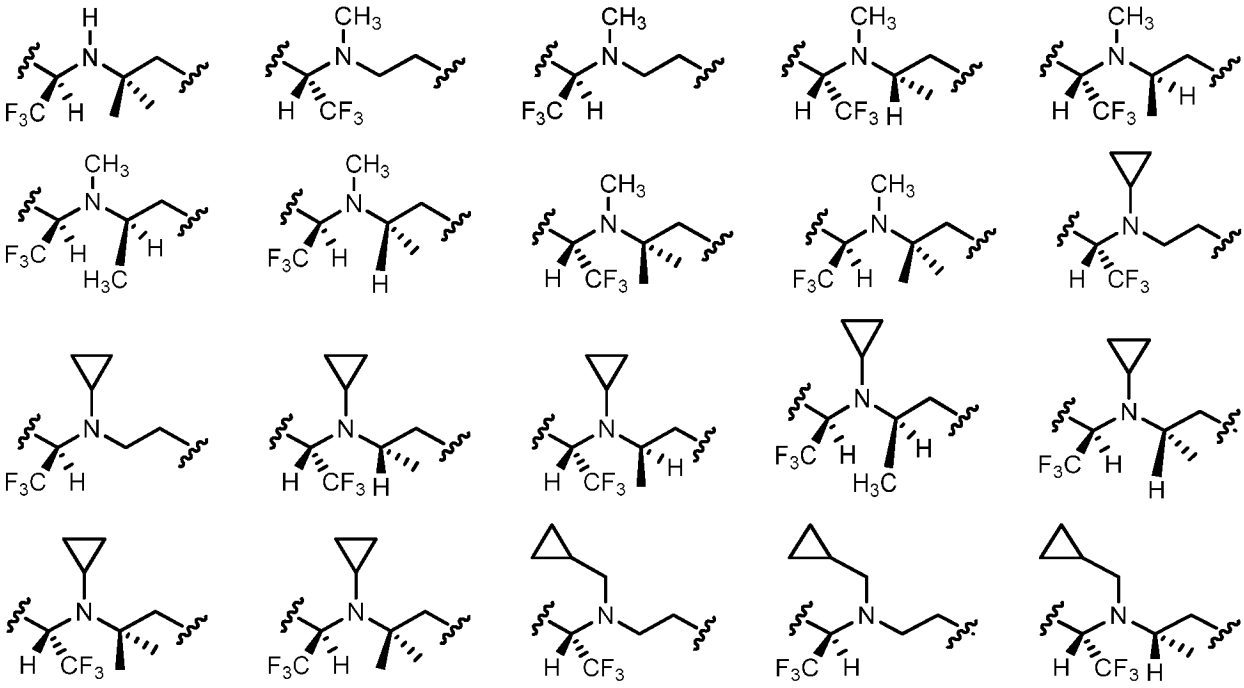


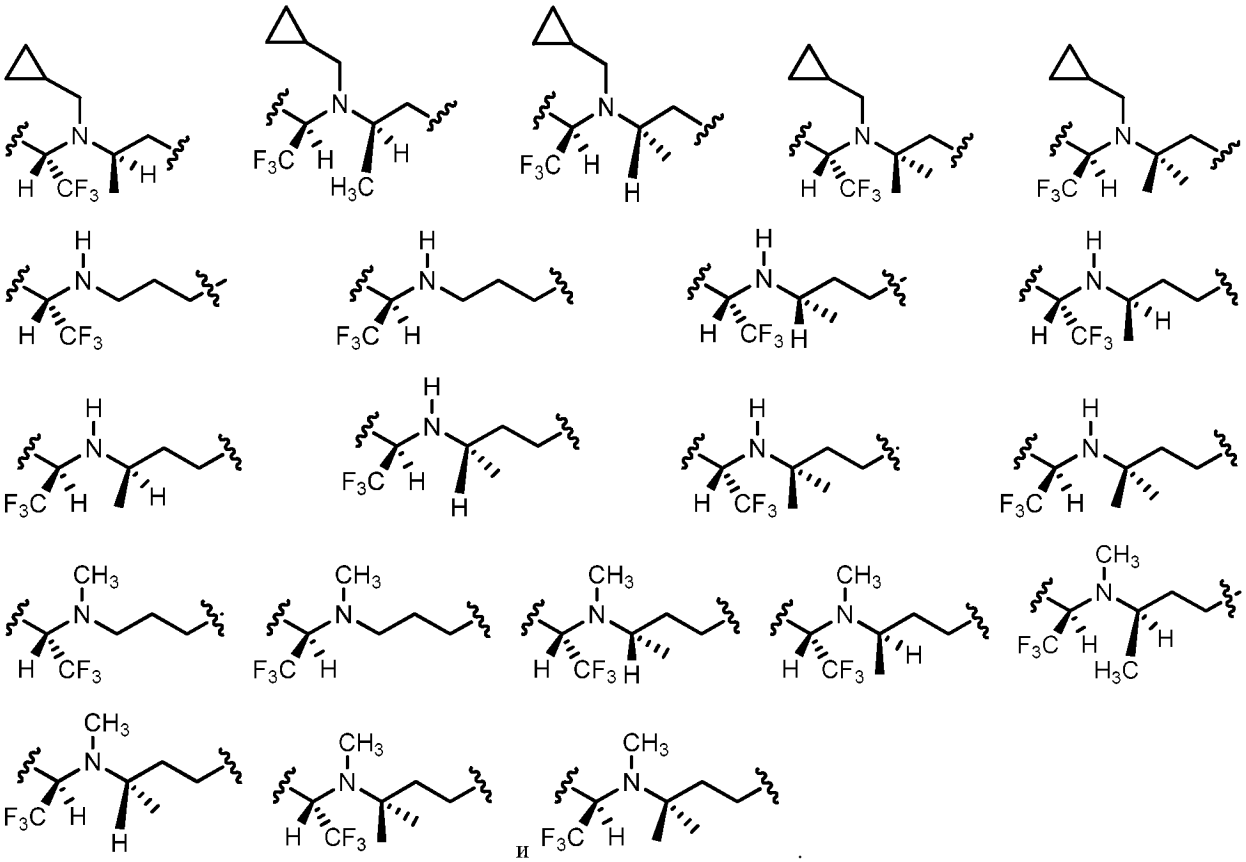


и

.

Неограничивающие примеры L2 включают:





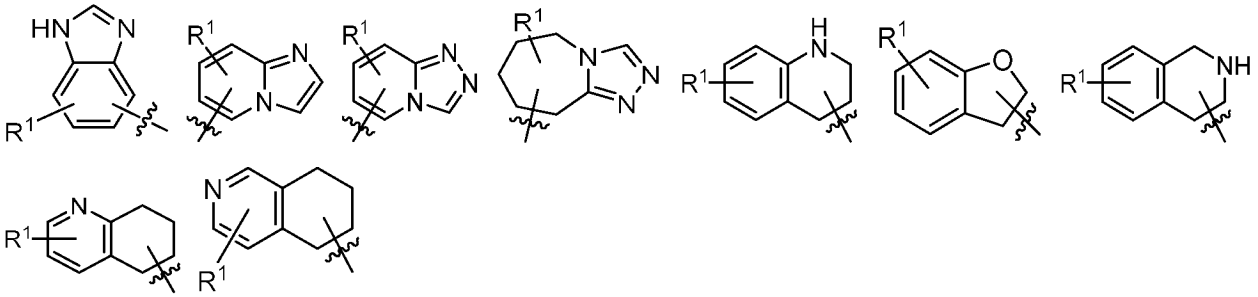
и

В одном варианте осуществления метильные группы в приведенных выше структурах могут быть заменены другим алкилом или ацилом, как определено здесь. В другом варианте осуществления карбоциклические, гетероциклические, арильные или гетероарильные кольца могут быть необязательно замещены. Как указано выше, любая из структур, показанных выше или ниже, может быть необязательно заменена 0, 1, 2, 3 или 4, при необходимости и независимо, заместителем $R^{48}$.

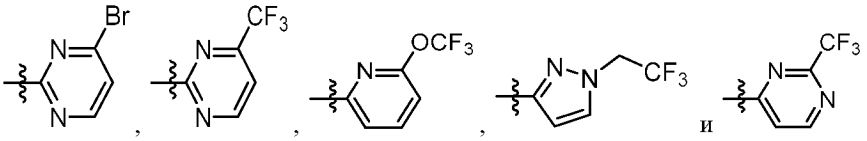
В определенном варианте осуществления L2 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления если L2 является гетероциклическим или гетероарильным, тогда B может быть водородом.

**Варианты осуществления B**

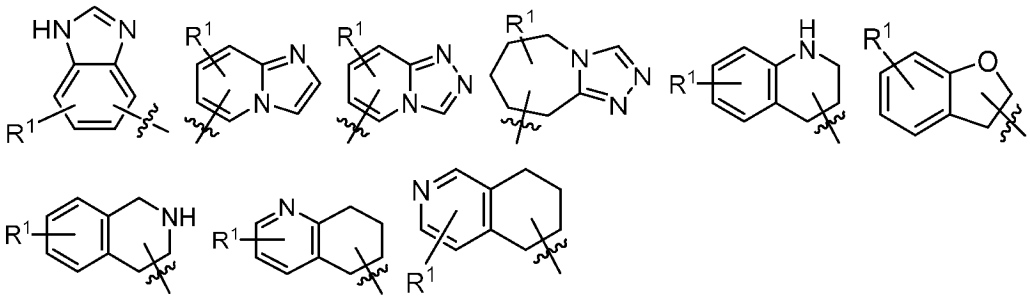
В одном дополнительном альтернативном варианте осуществления B выбран из:



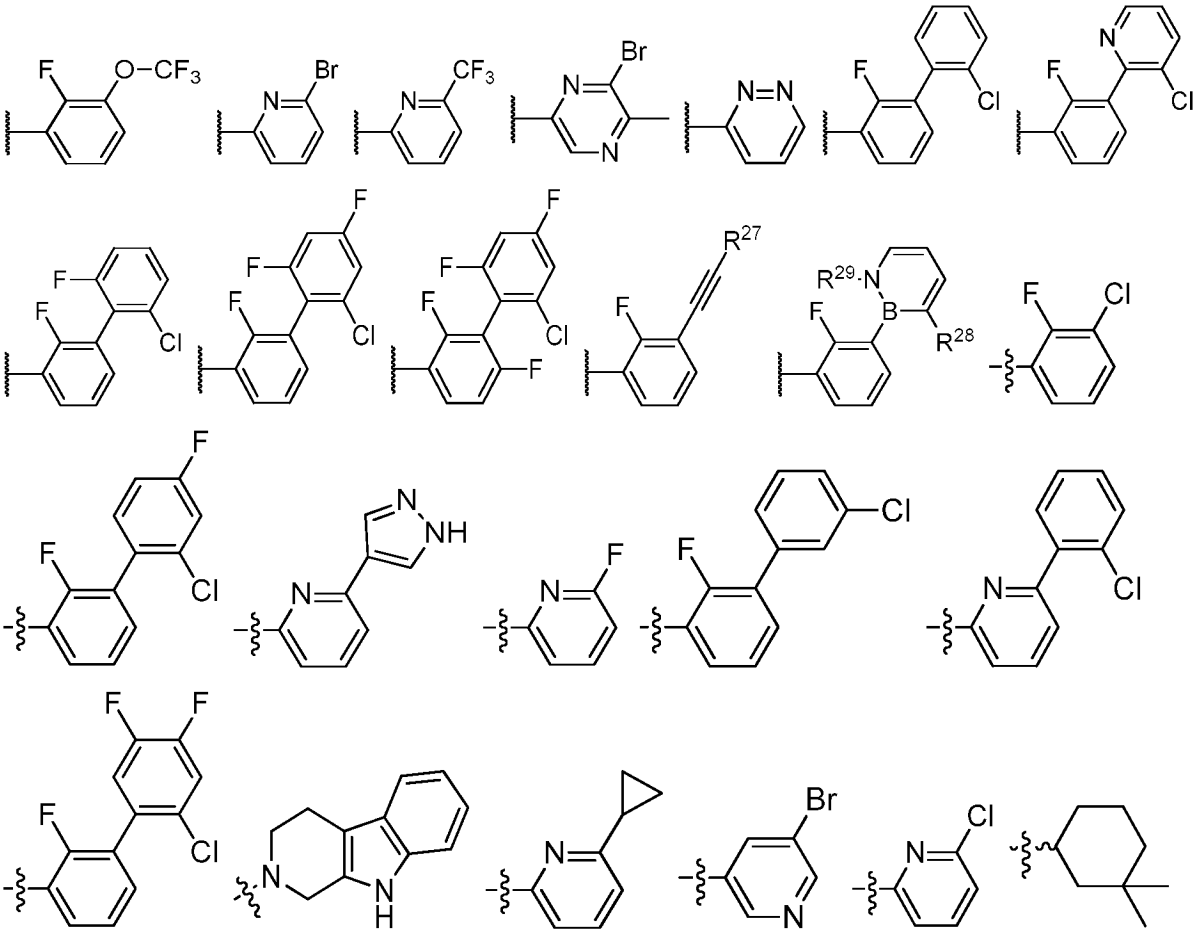
В другом варианте осуществления B1 выбран из:

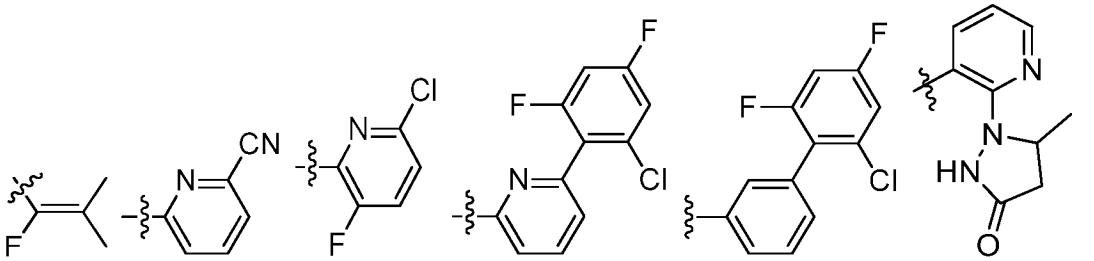


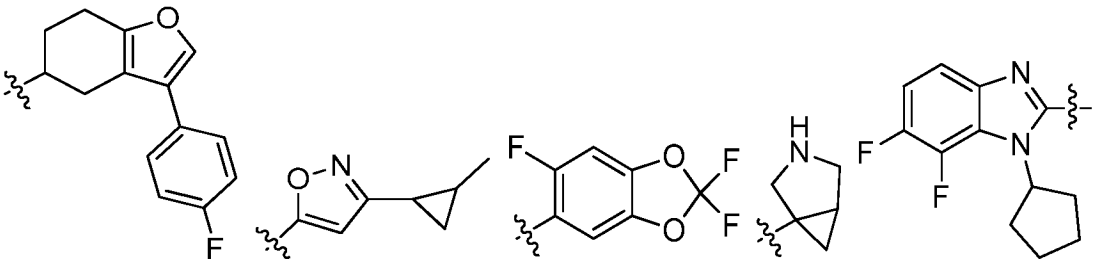
В одном дополнительном альтернативном варианте осуществления $R^{36}$ выбран из:

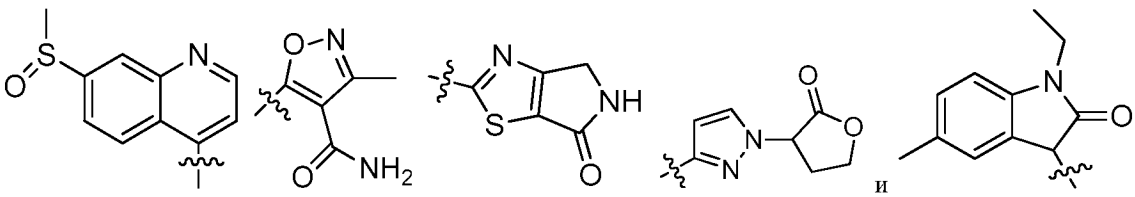


В одном варианте осуществления B выбран из:





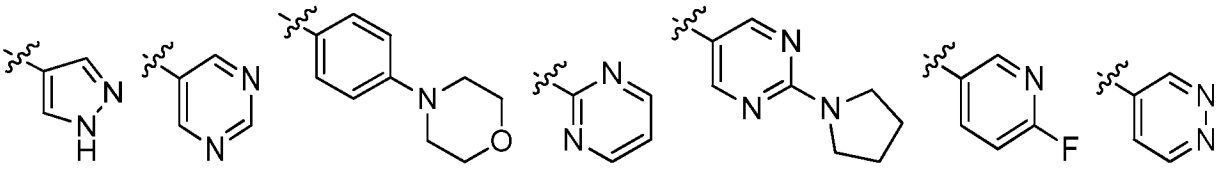


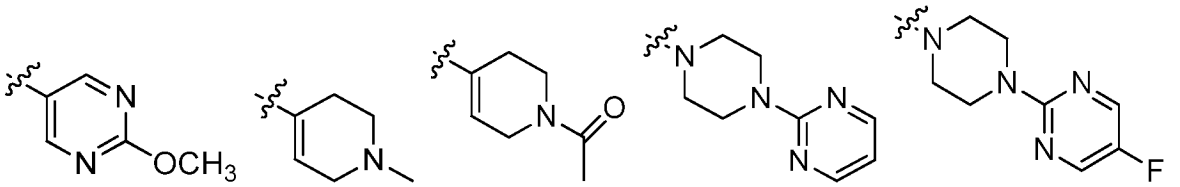


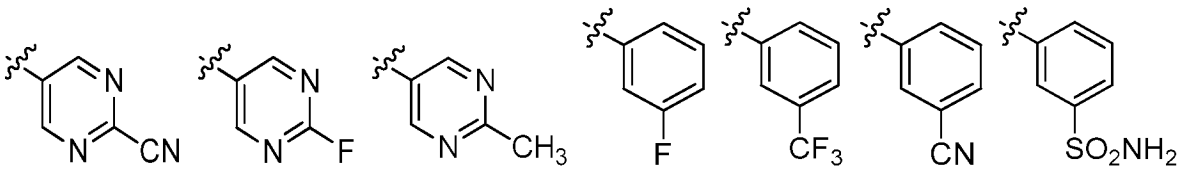
и ;

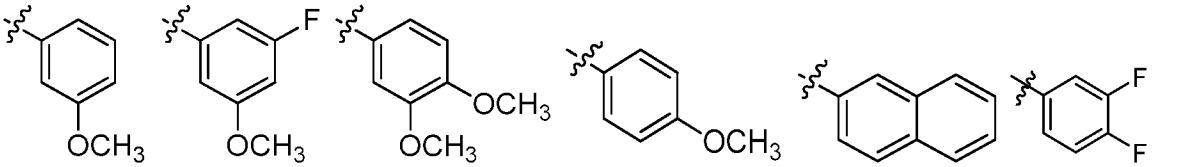
где $R^{27}$ представляет собой водород, метил или трифторметил; $R^{28}$ представляет собой водород или галоген; и $R^{29}$ представляет собой водород, метил, трифторметил или $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$.

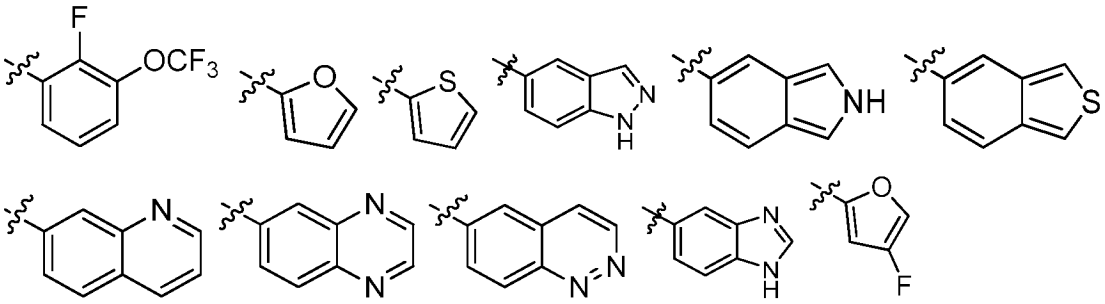
В одном варианте осуществления B выбран из:



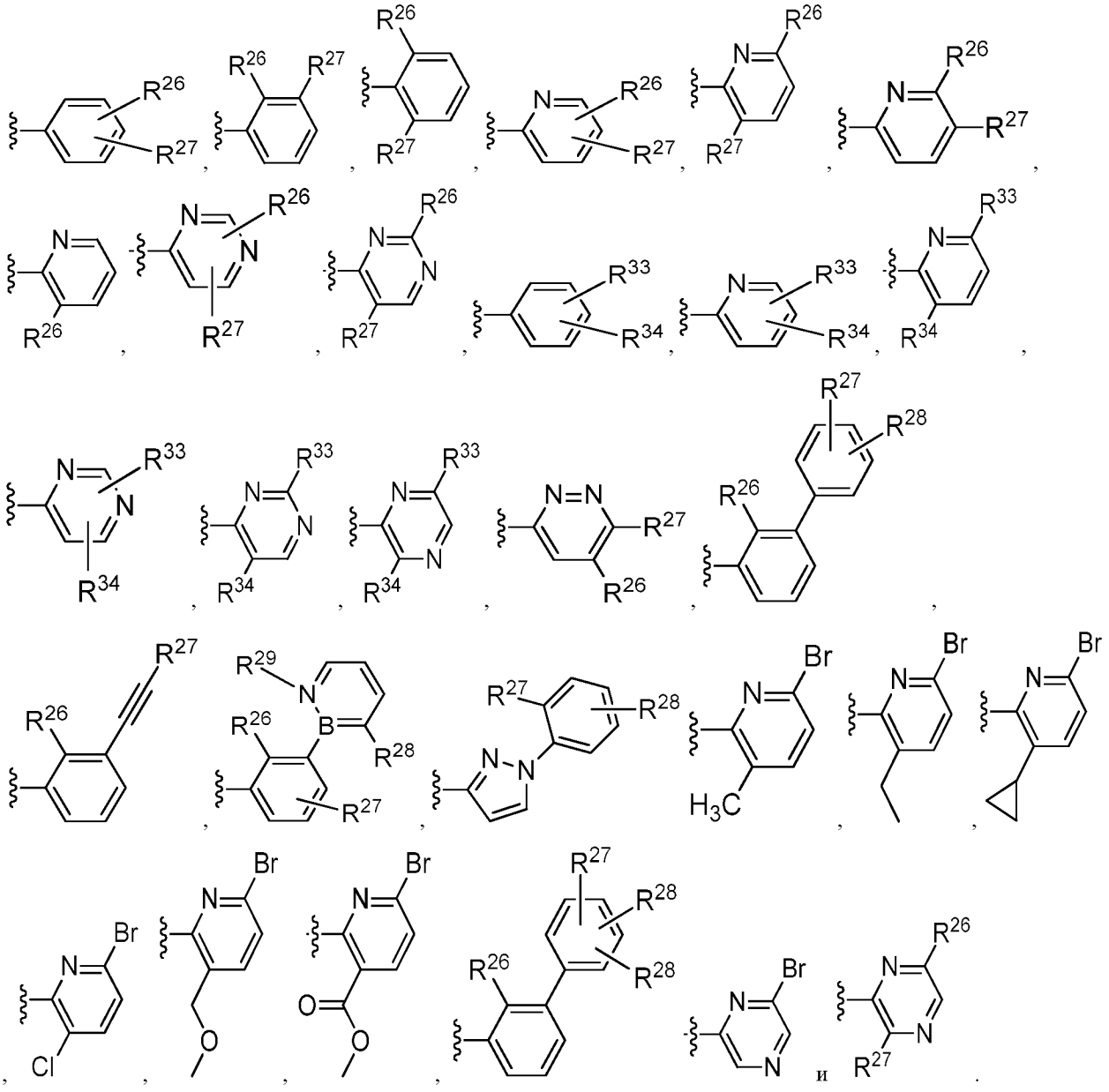




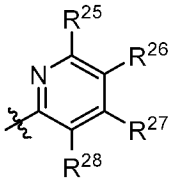


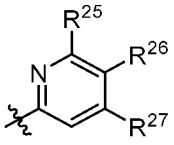


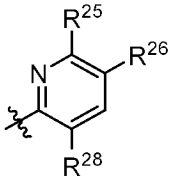
Примеры фрагментов B включают, но не ограничиваются ими:

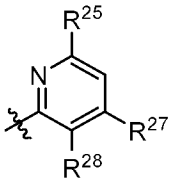


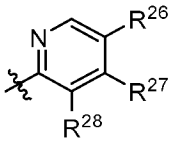
и

В одном варианте осуществления B4 представляет собой  .

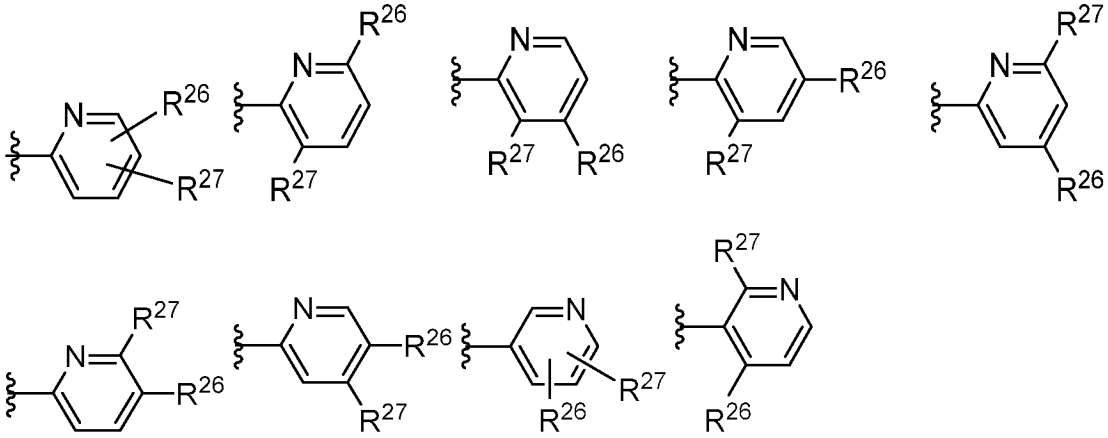
В одном варианте осуществления B4 представляет собой  .

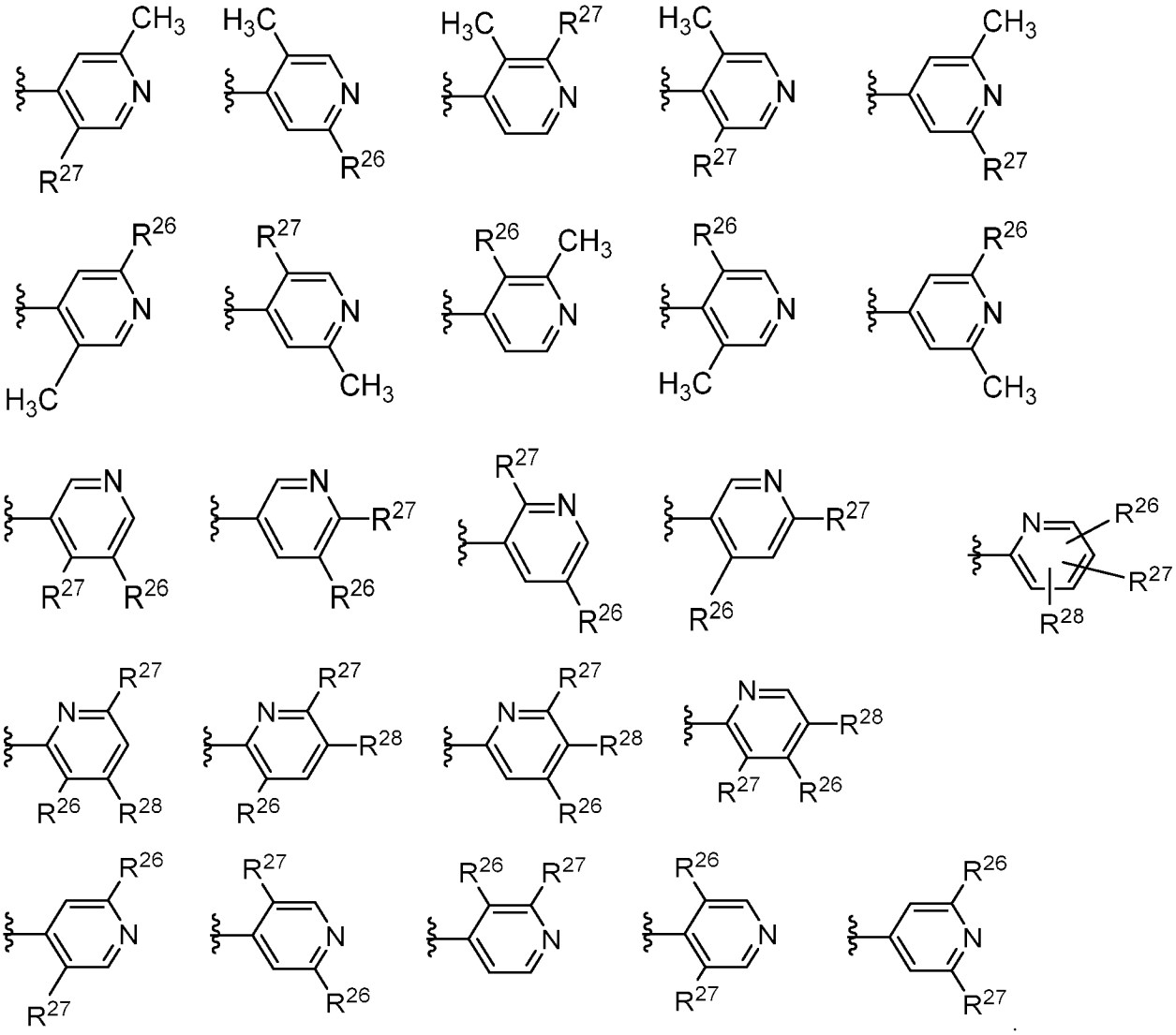
В одном варианте осуществления B4 представляет собой  .

В одном варианте осуществления B4 представляет собой  .

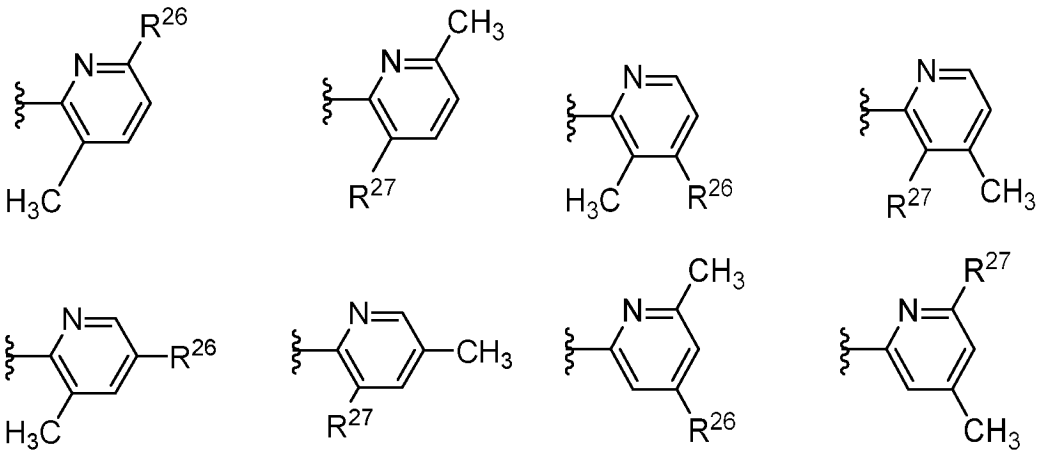
В одном варианте осуществления B4 представляет собой  .

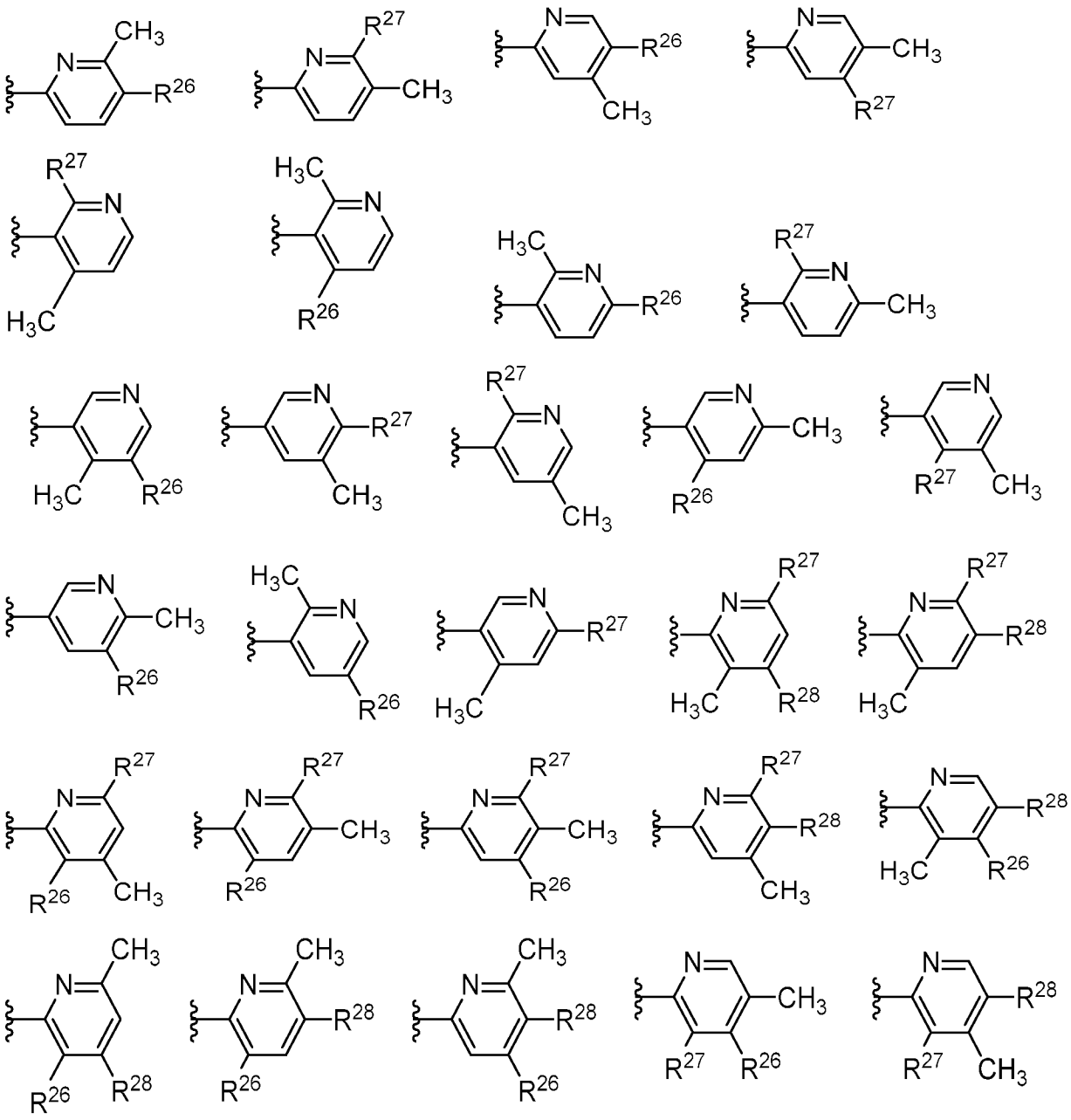
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



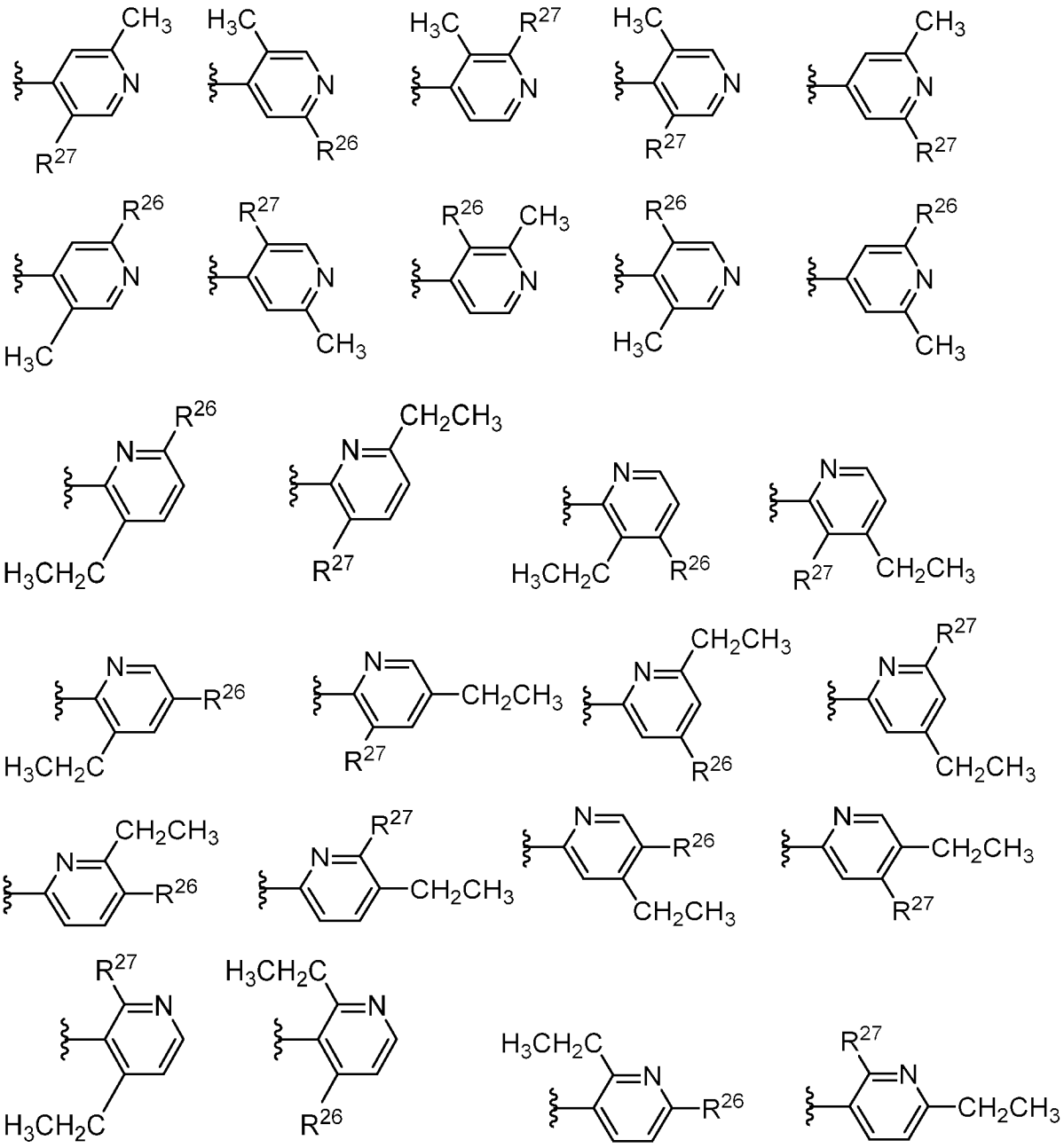


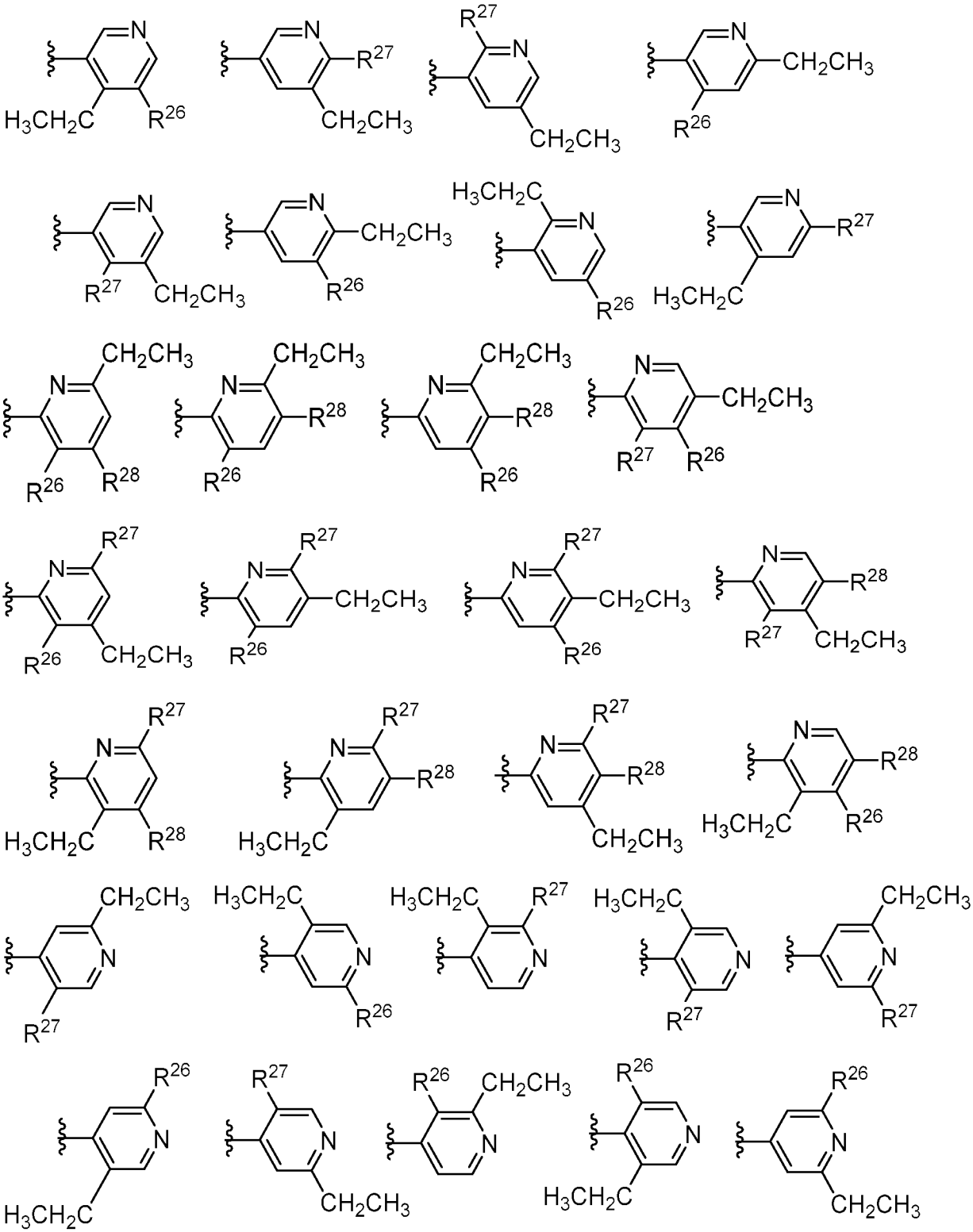
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



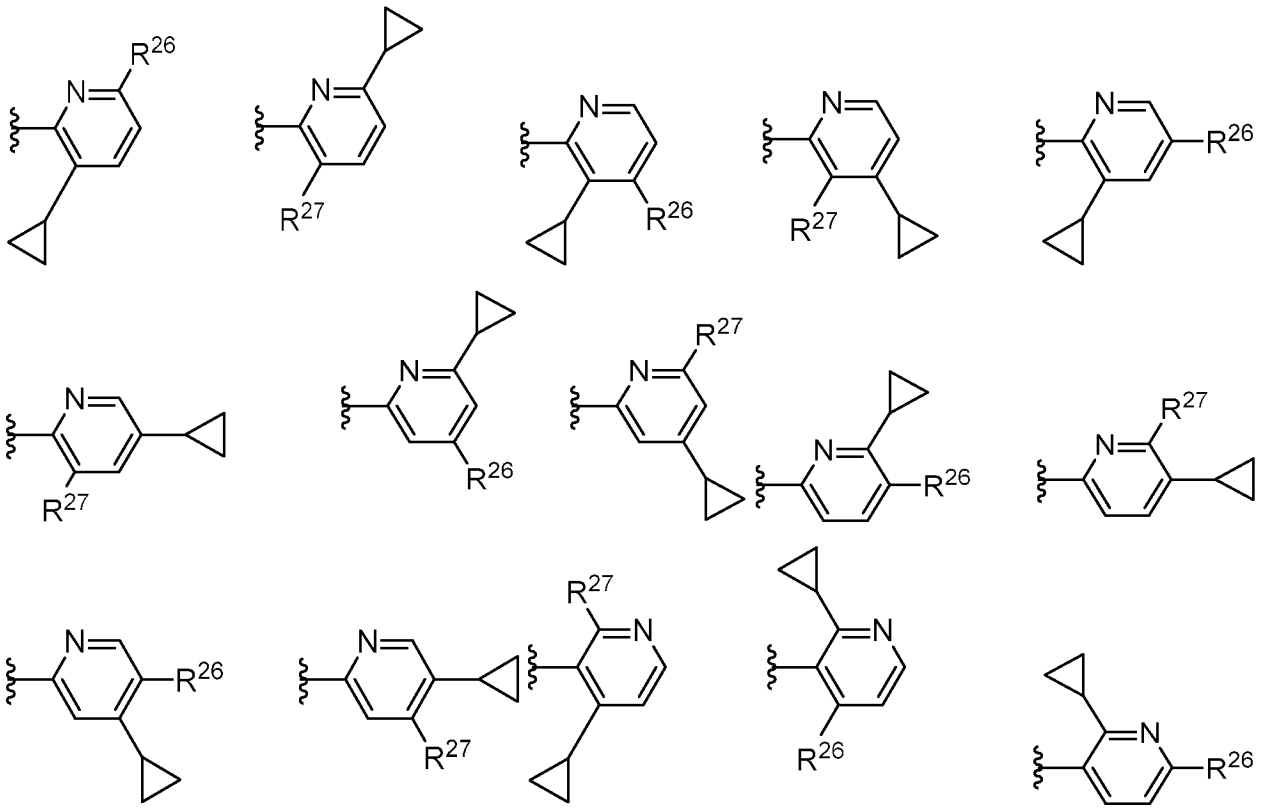


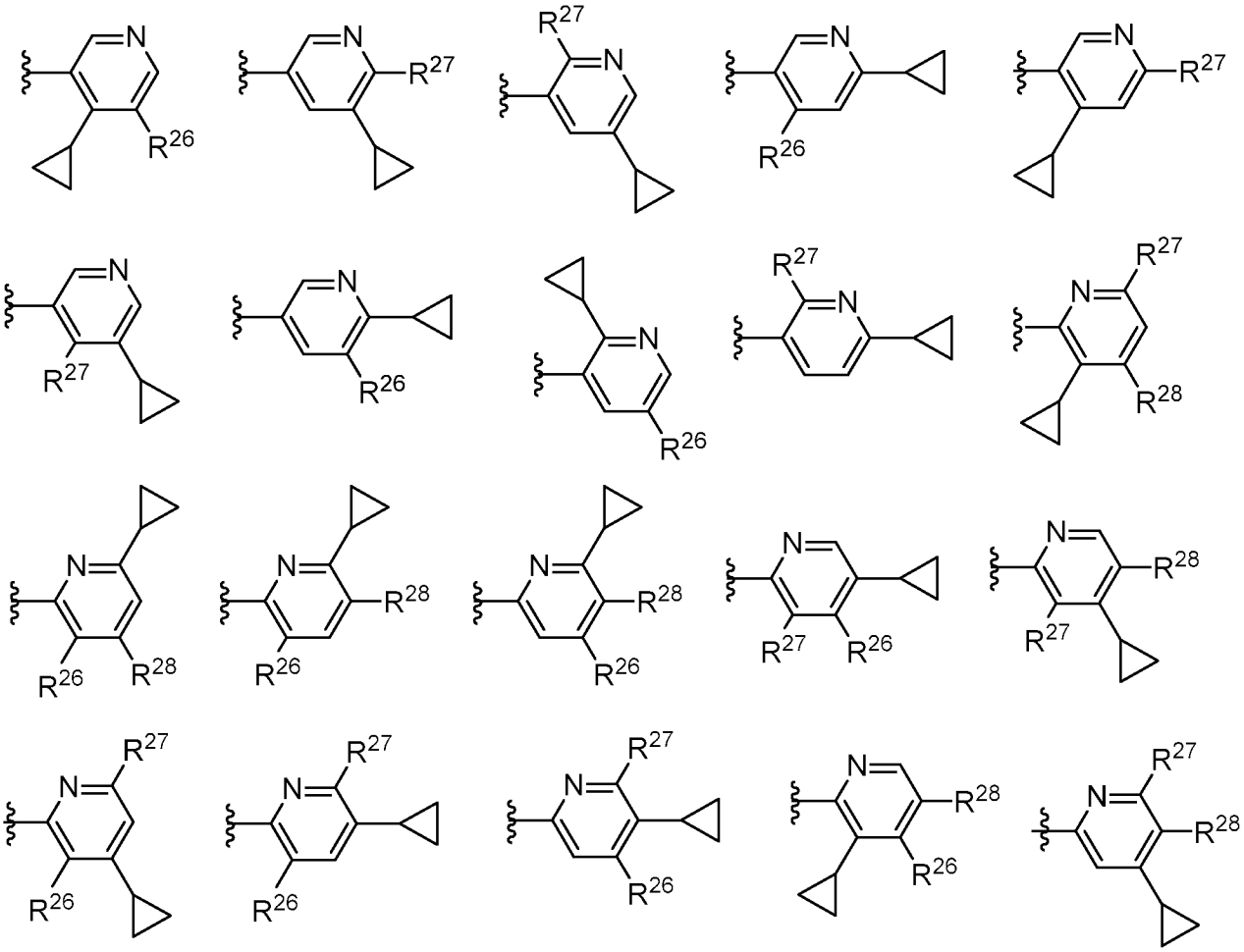
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



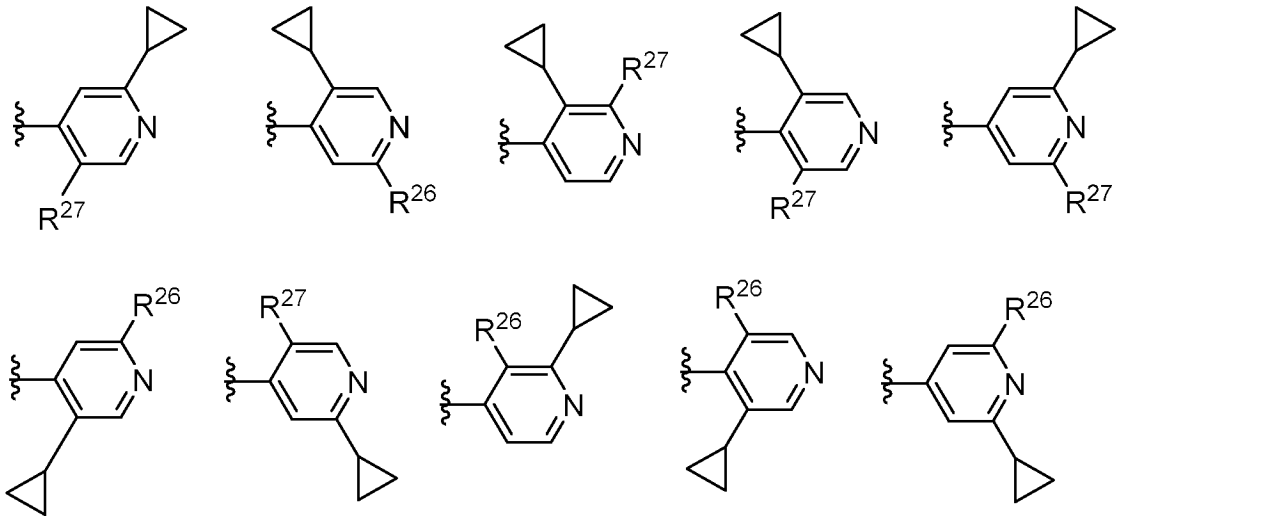


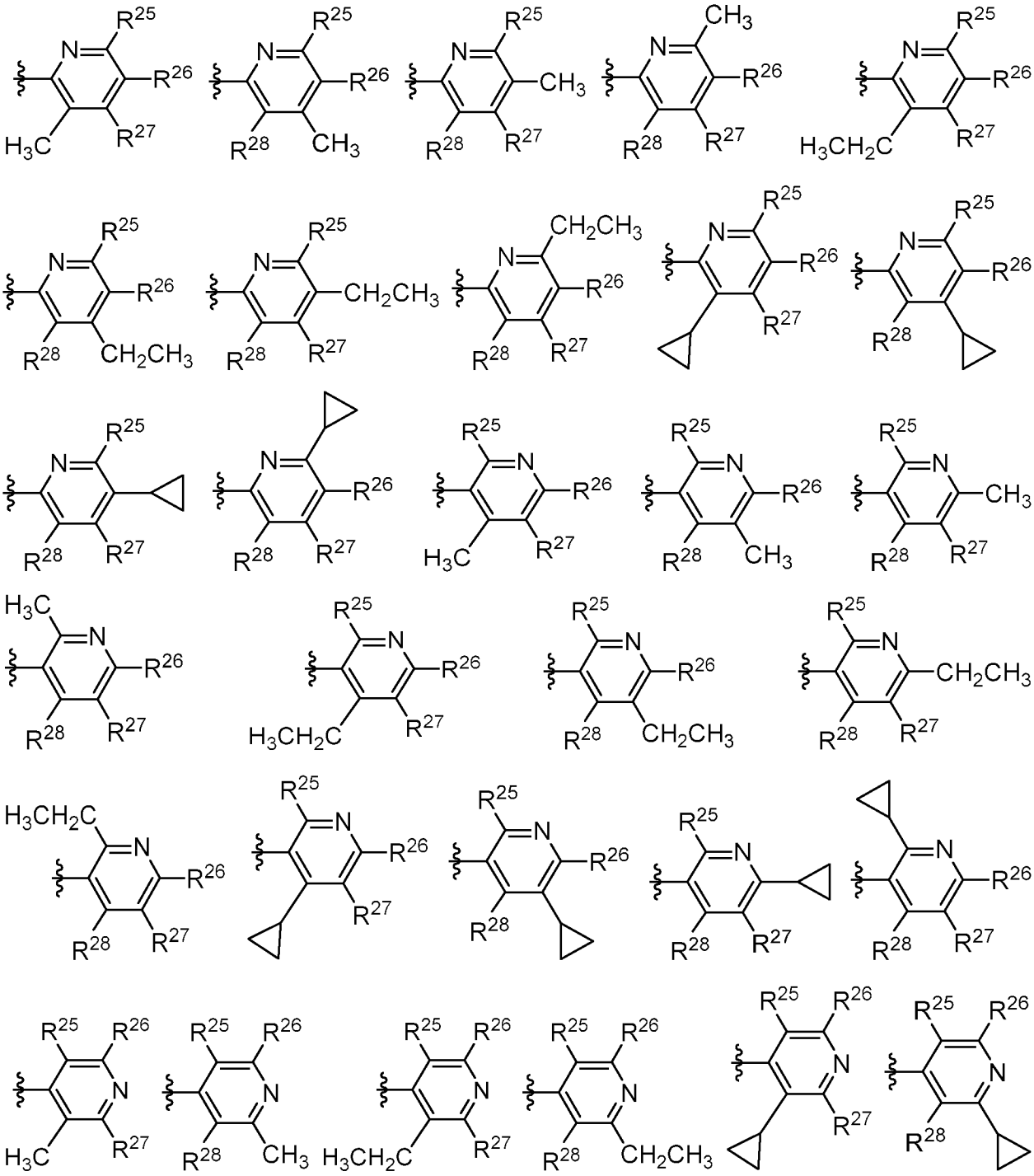
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

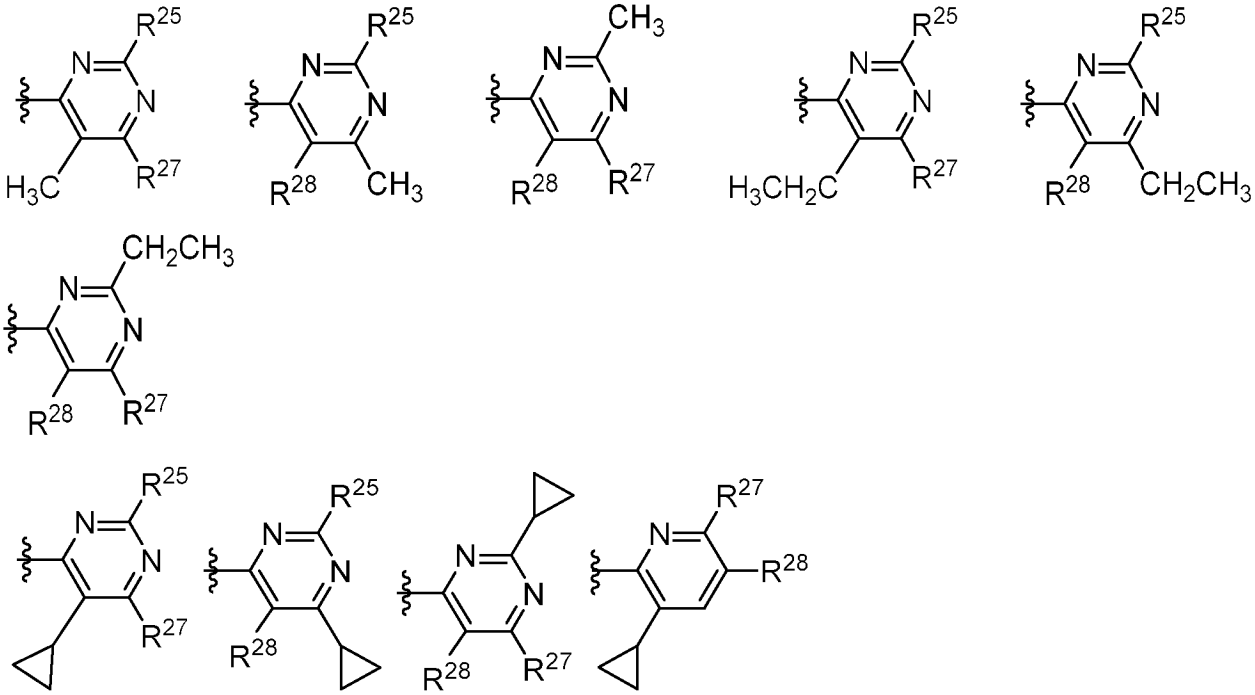




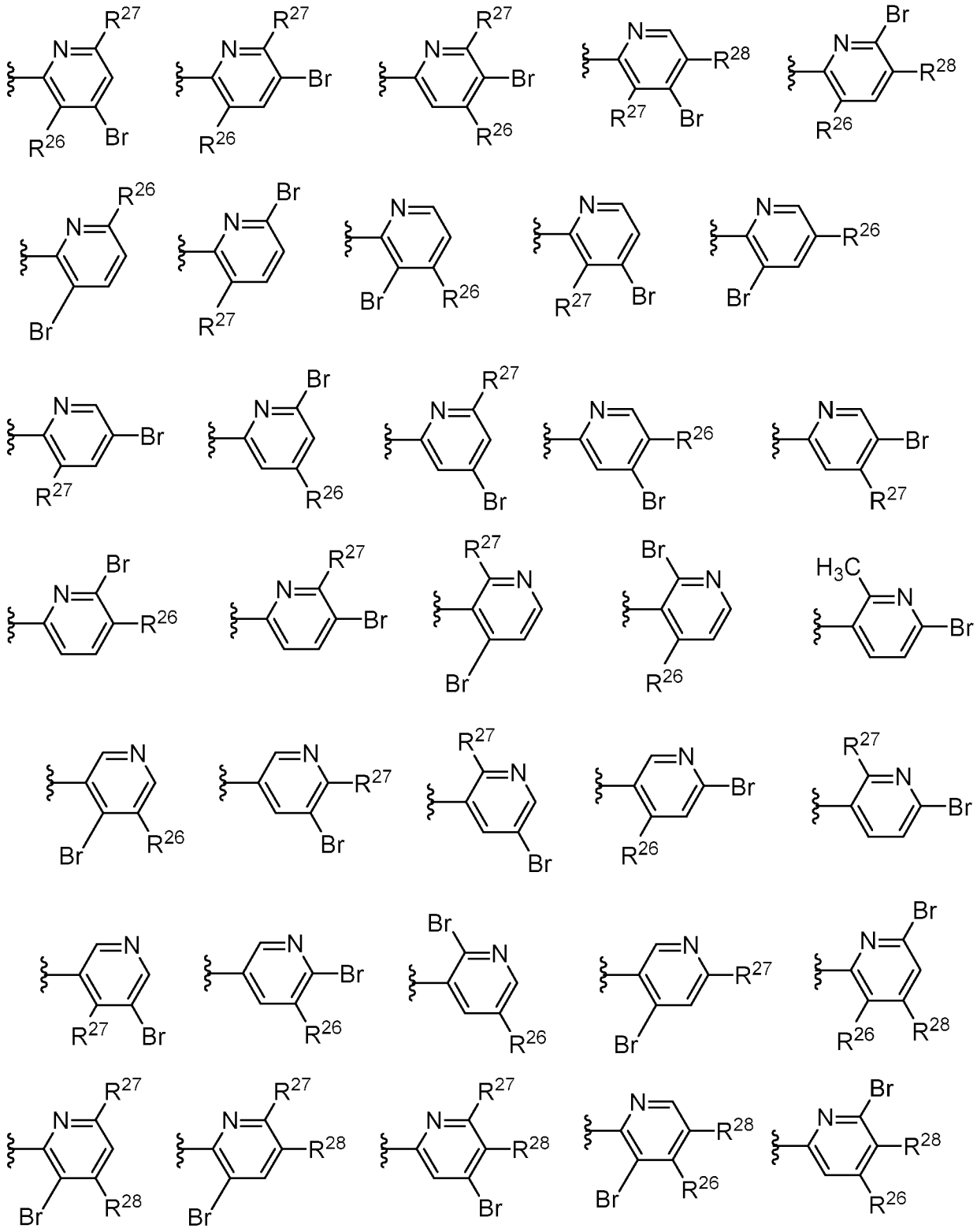
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

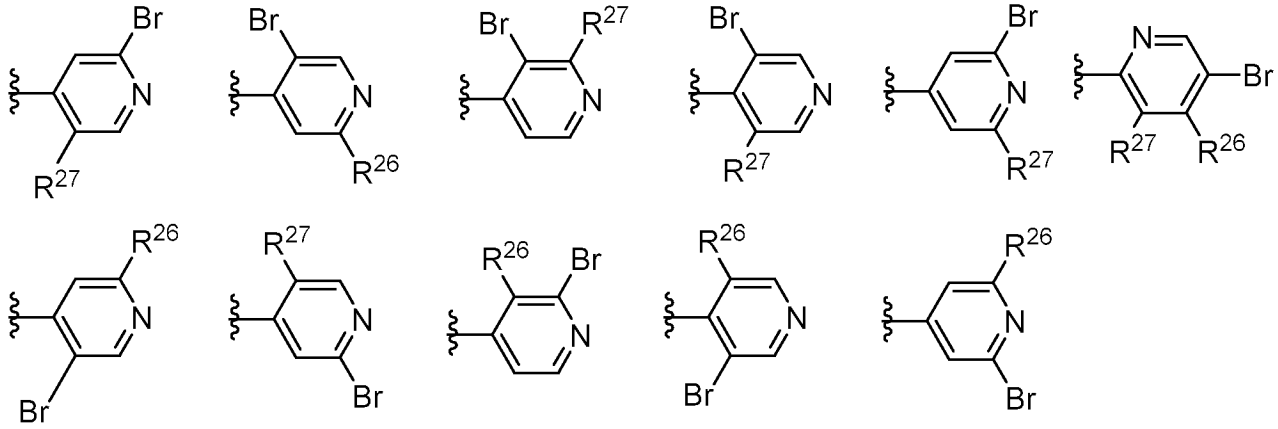




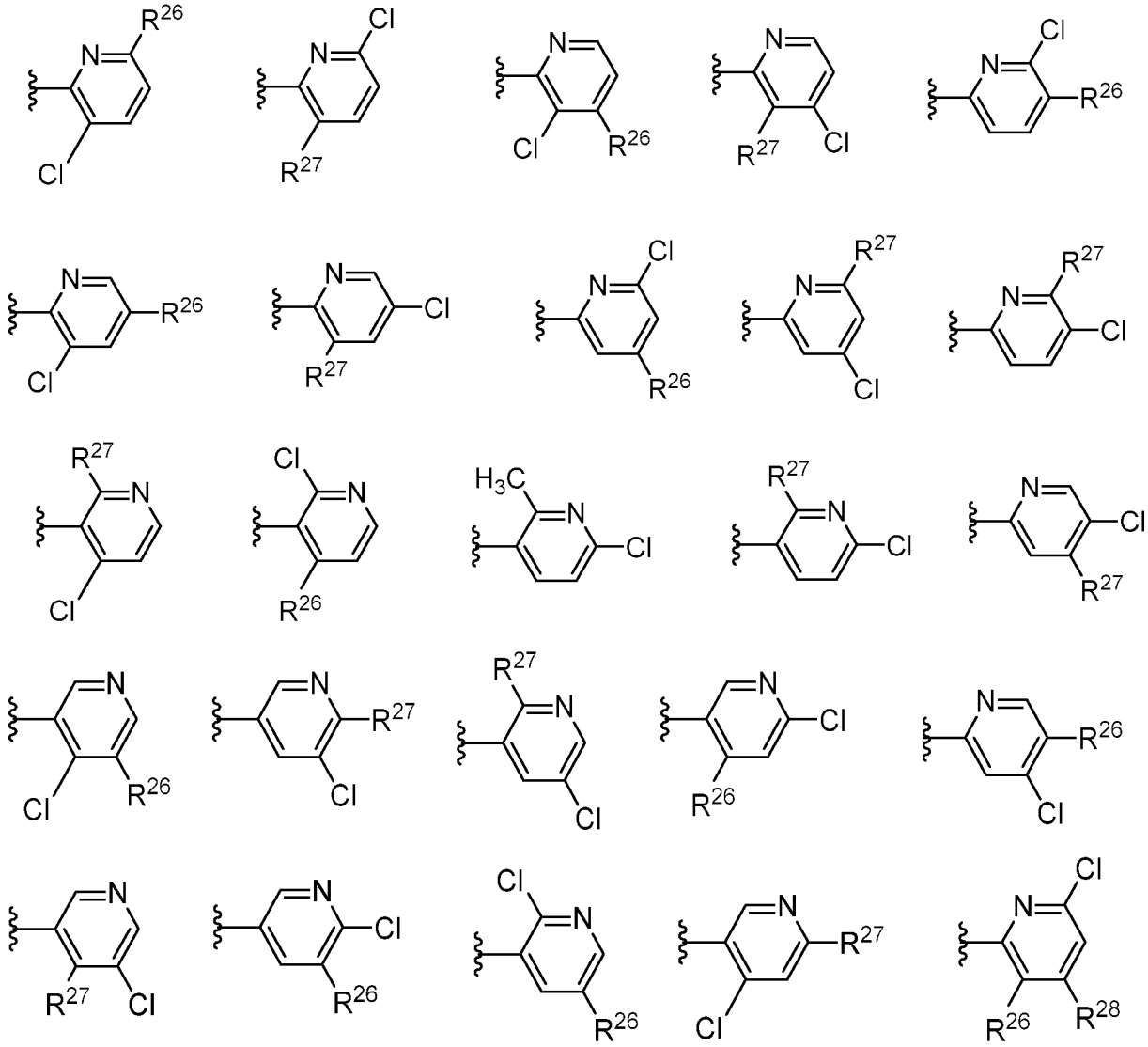


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

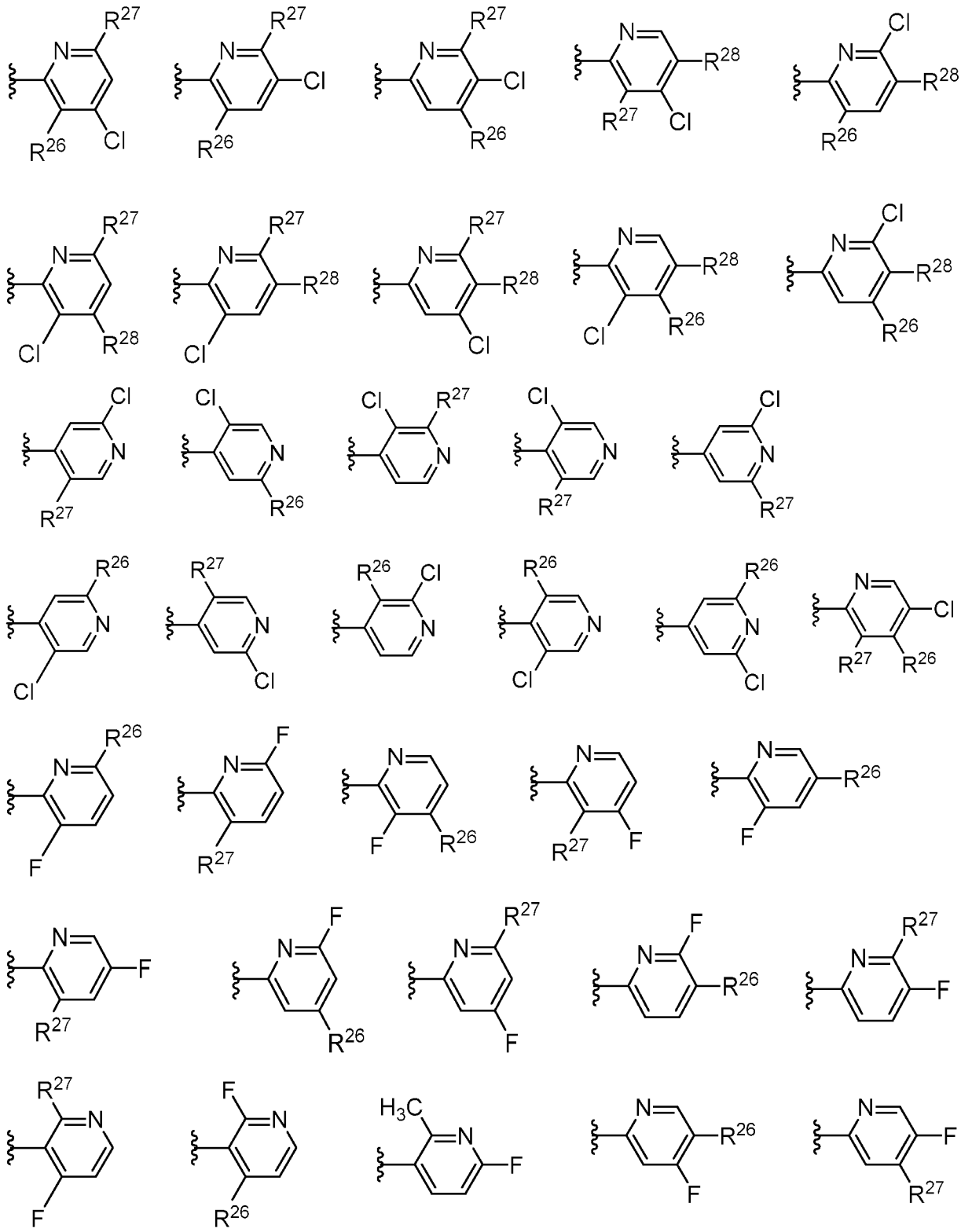




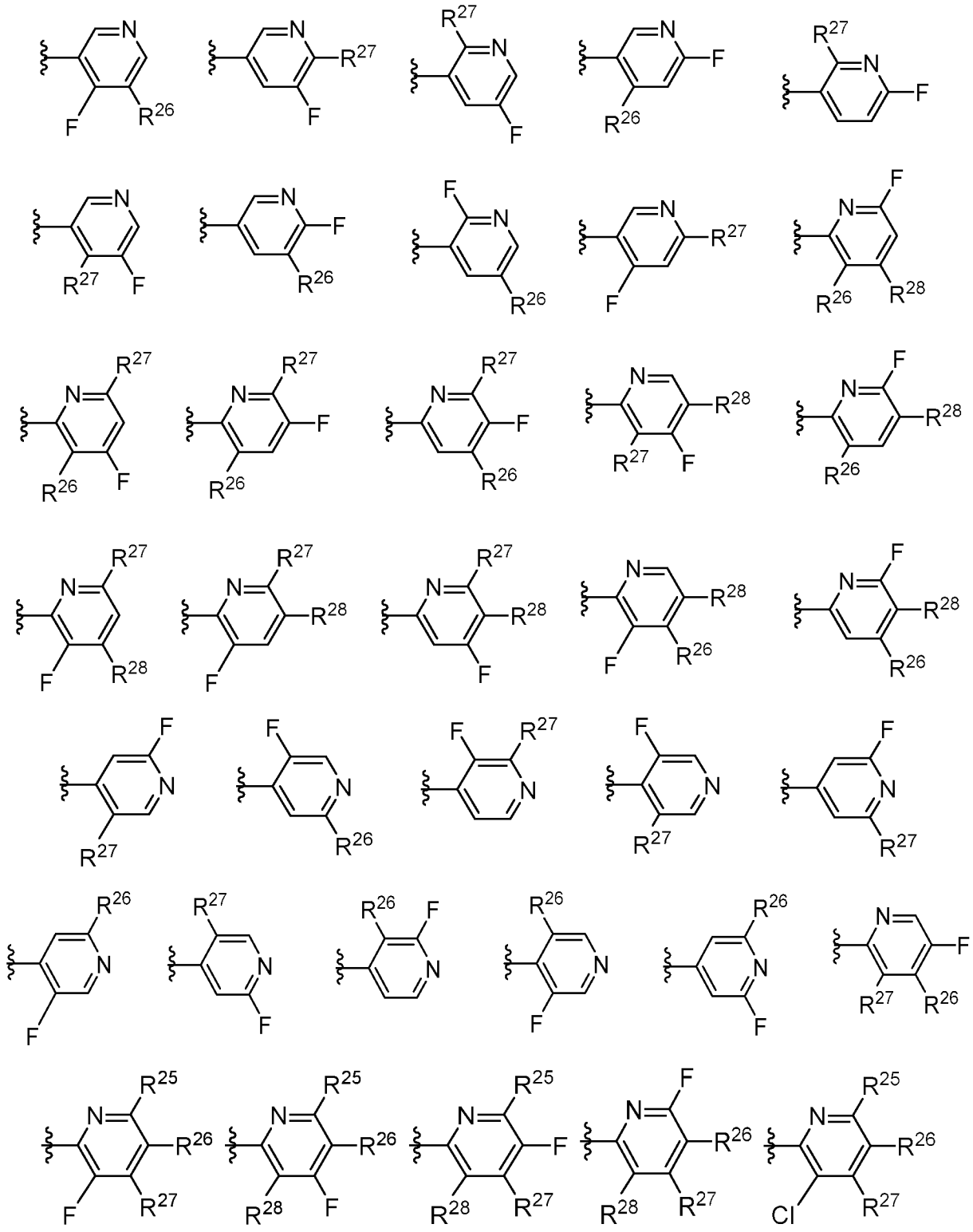
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



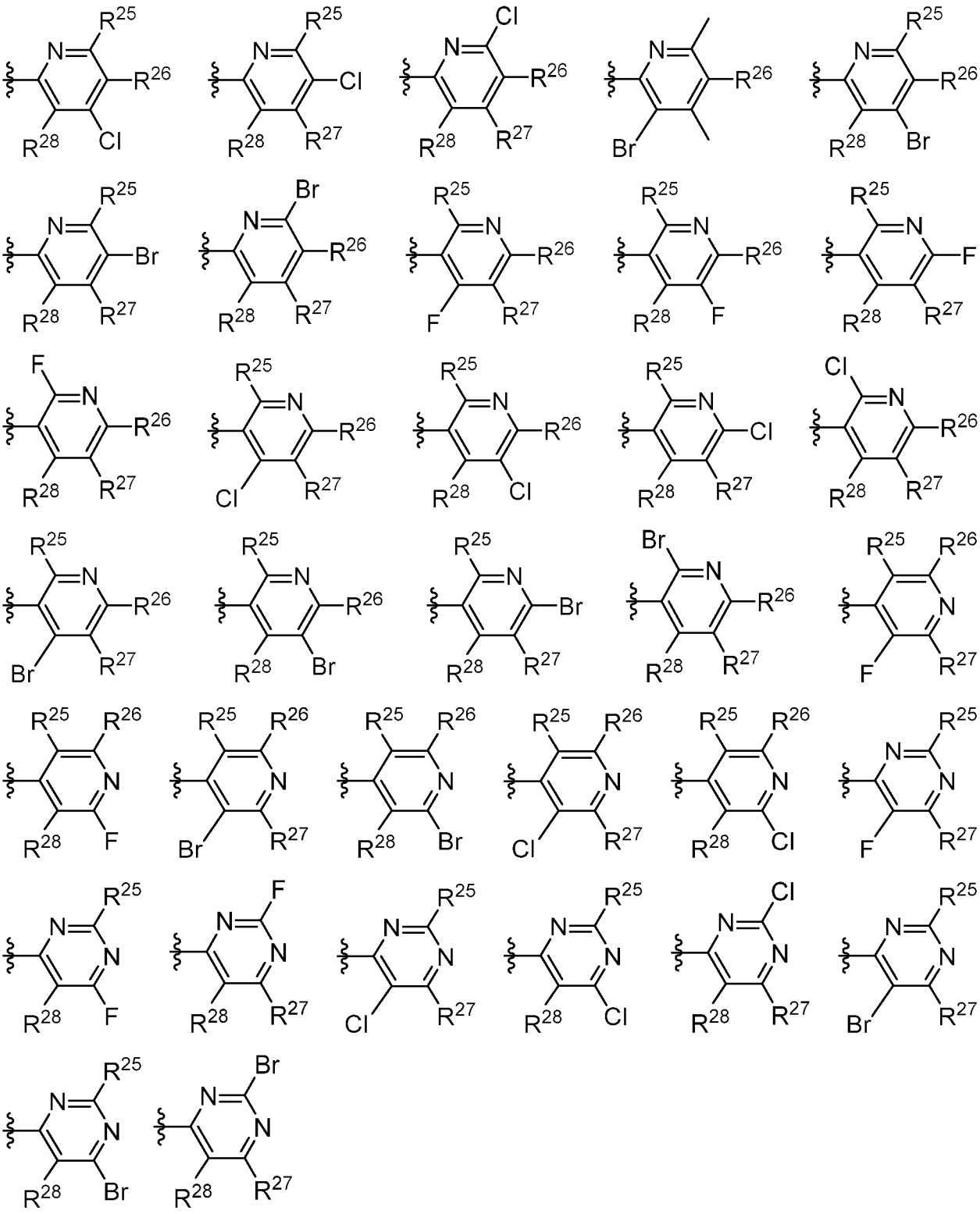
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



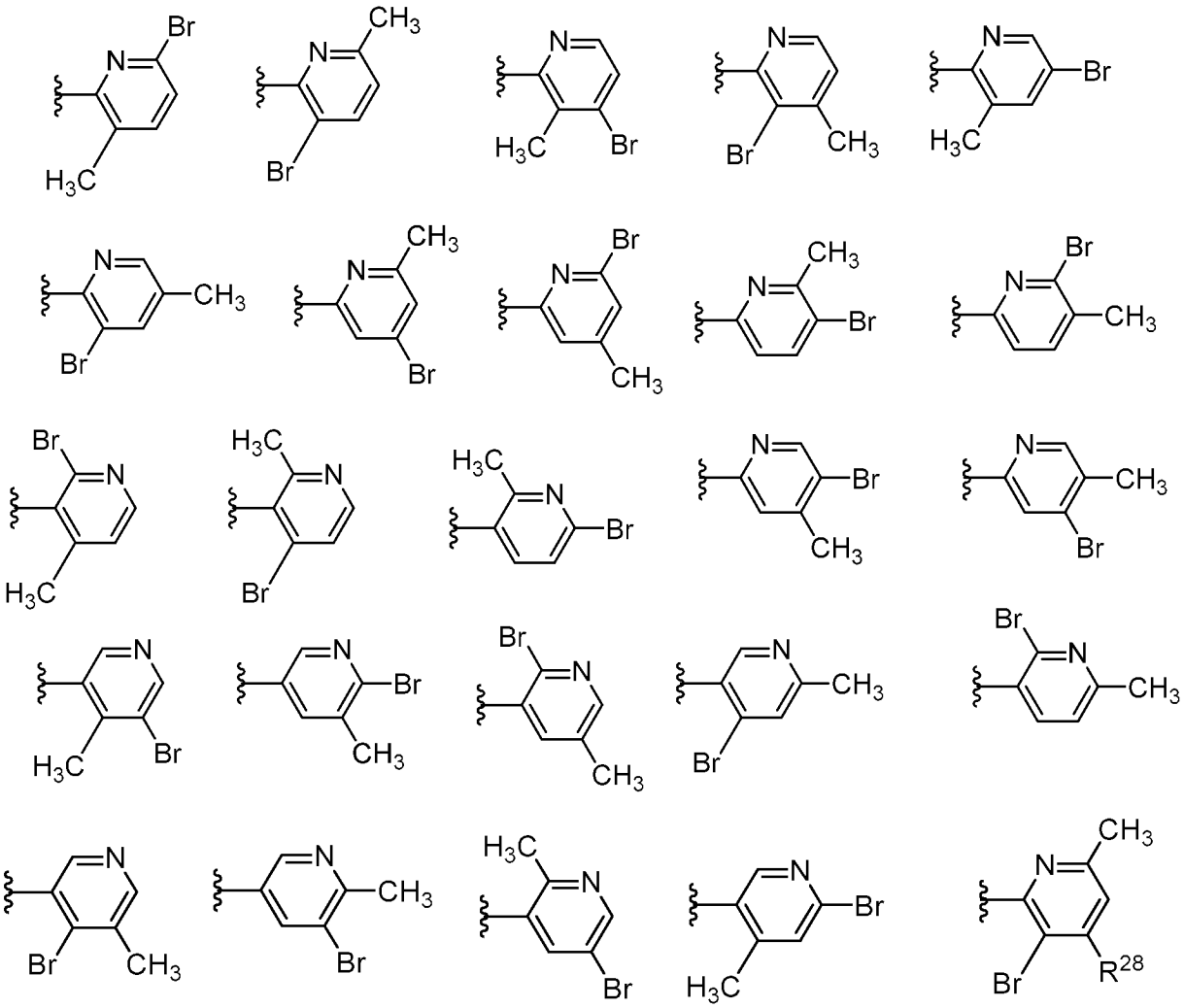
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



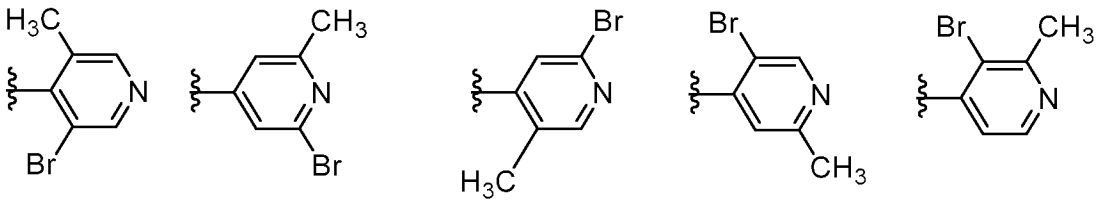
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

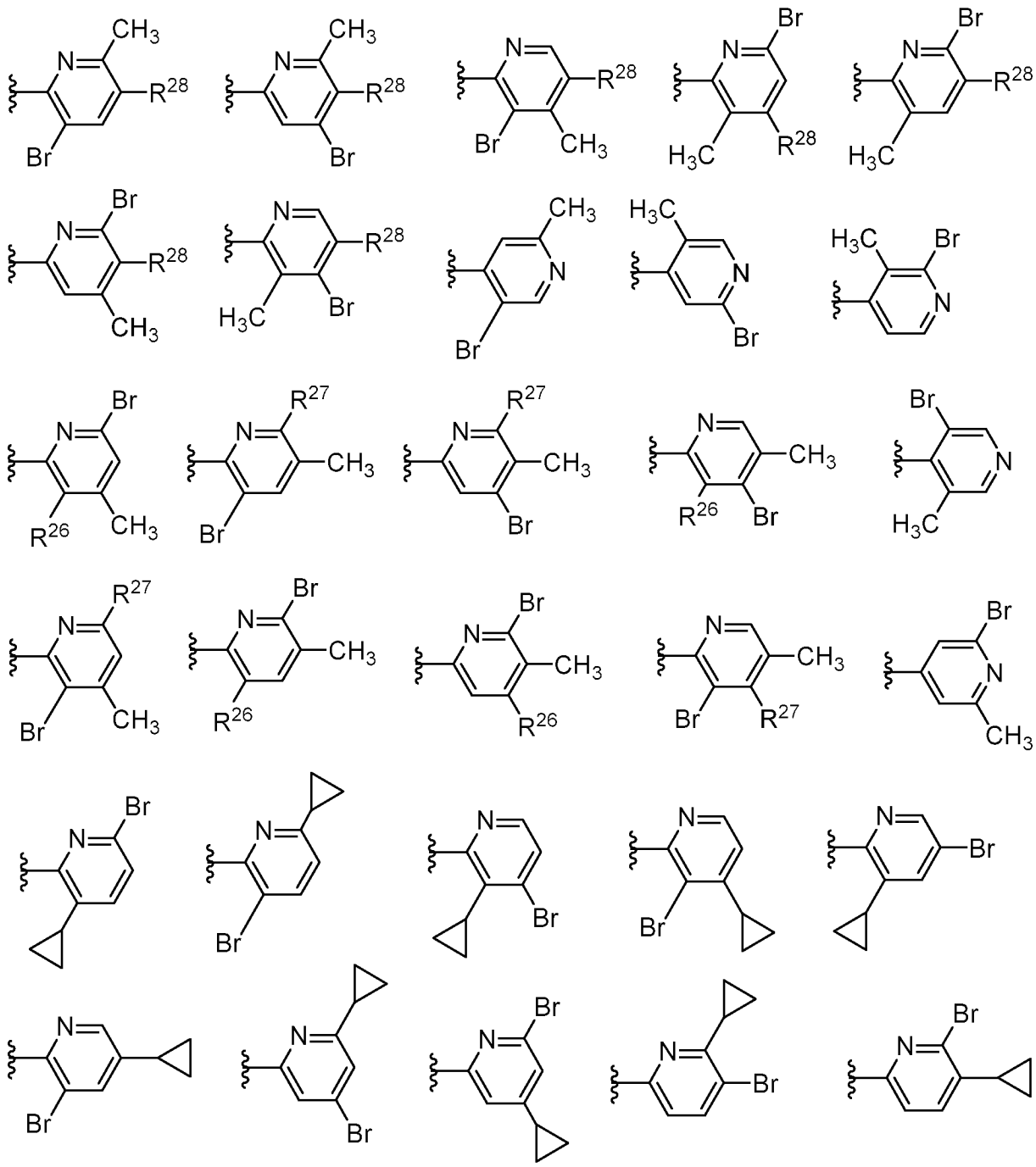


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

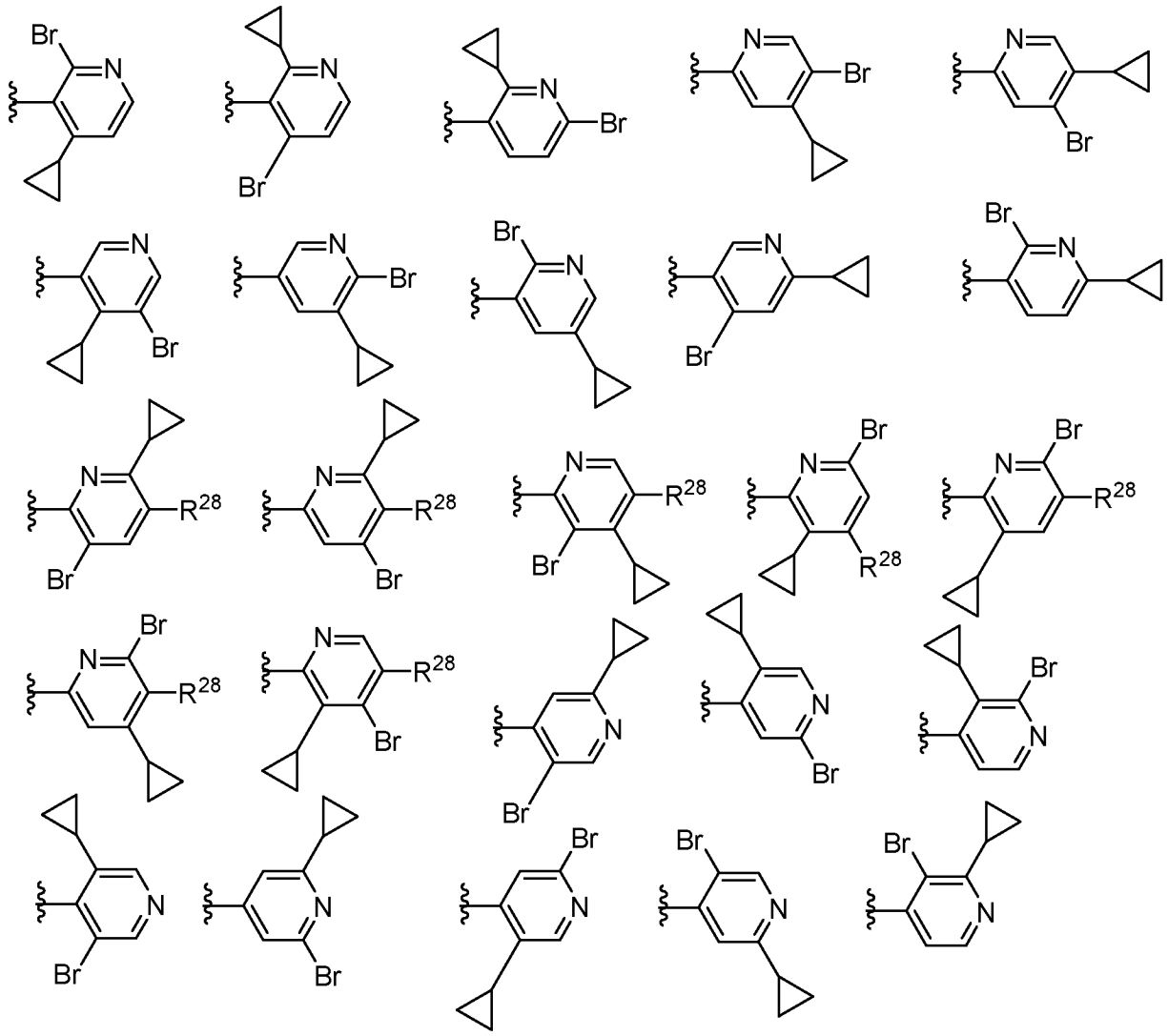


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

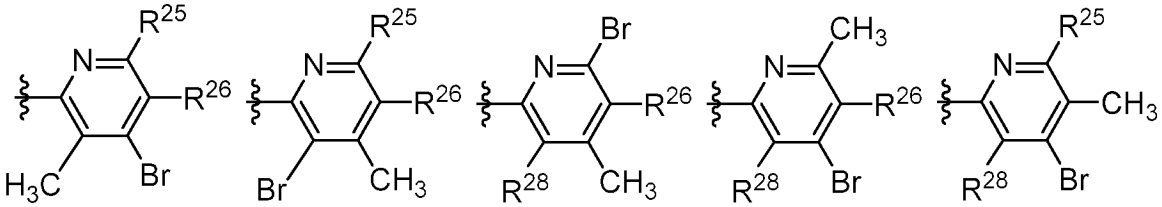


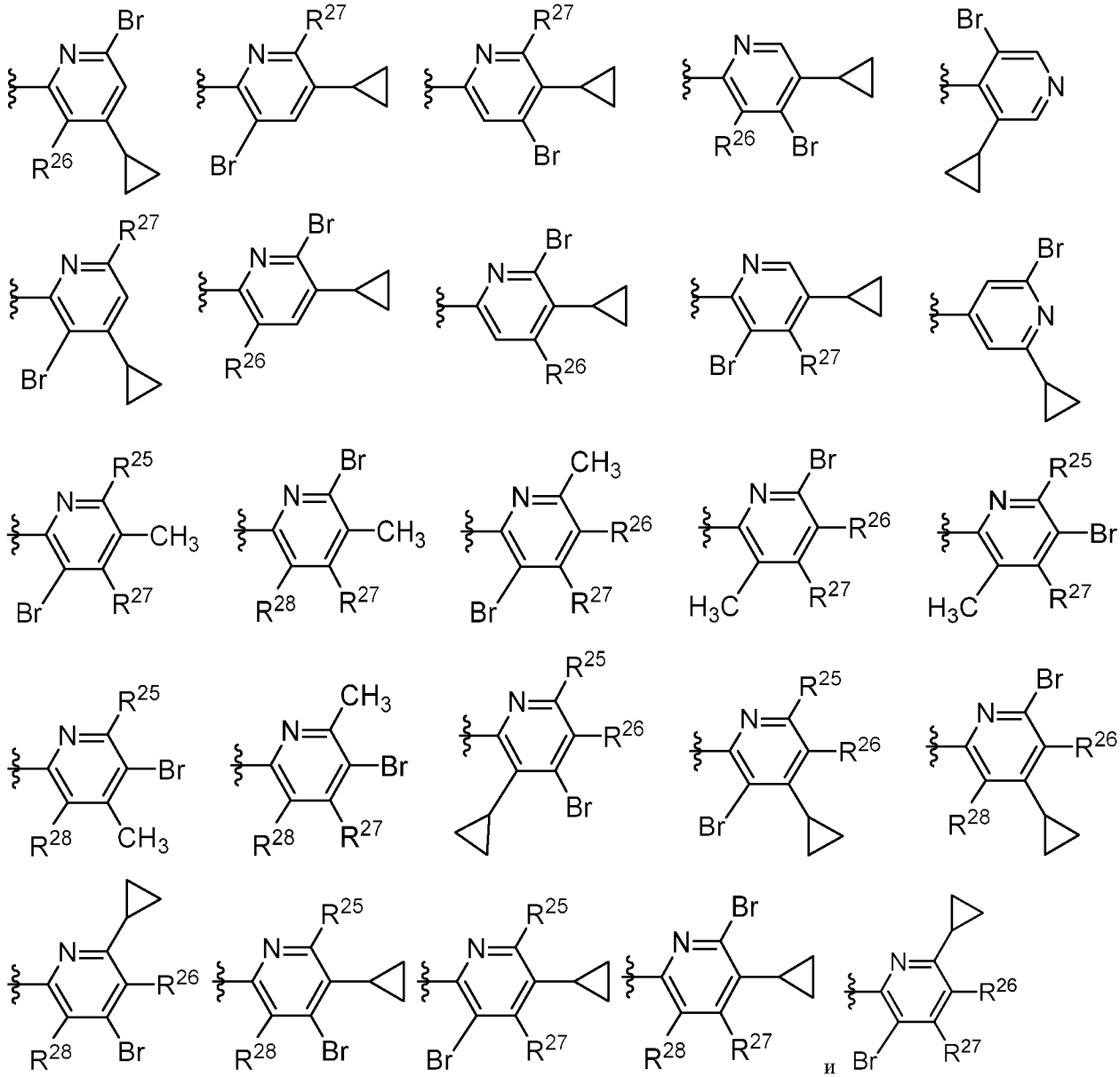


В одном варианте осуществления B4 выбран из:



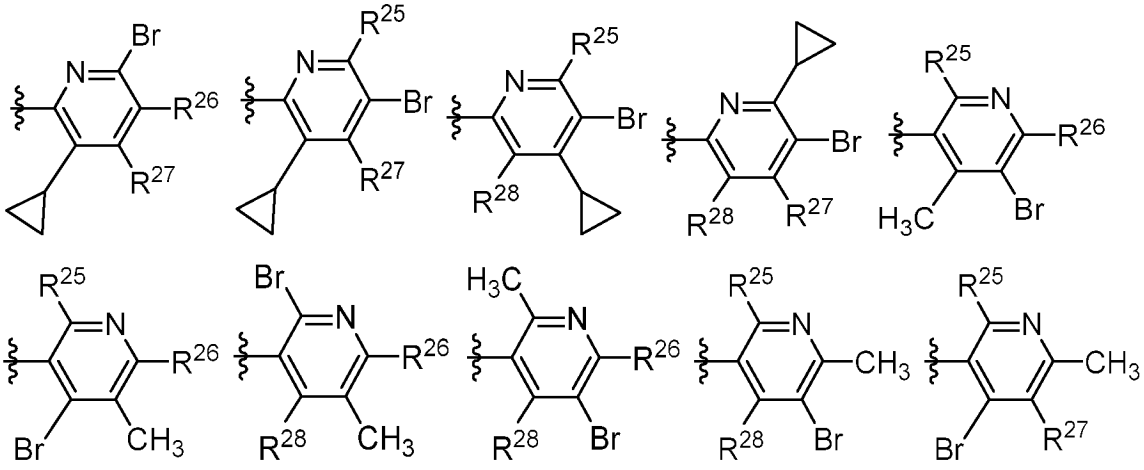
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

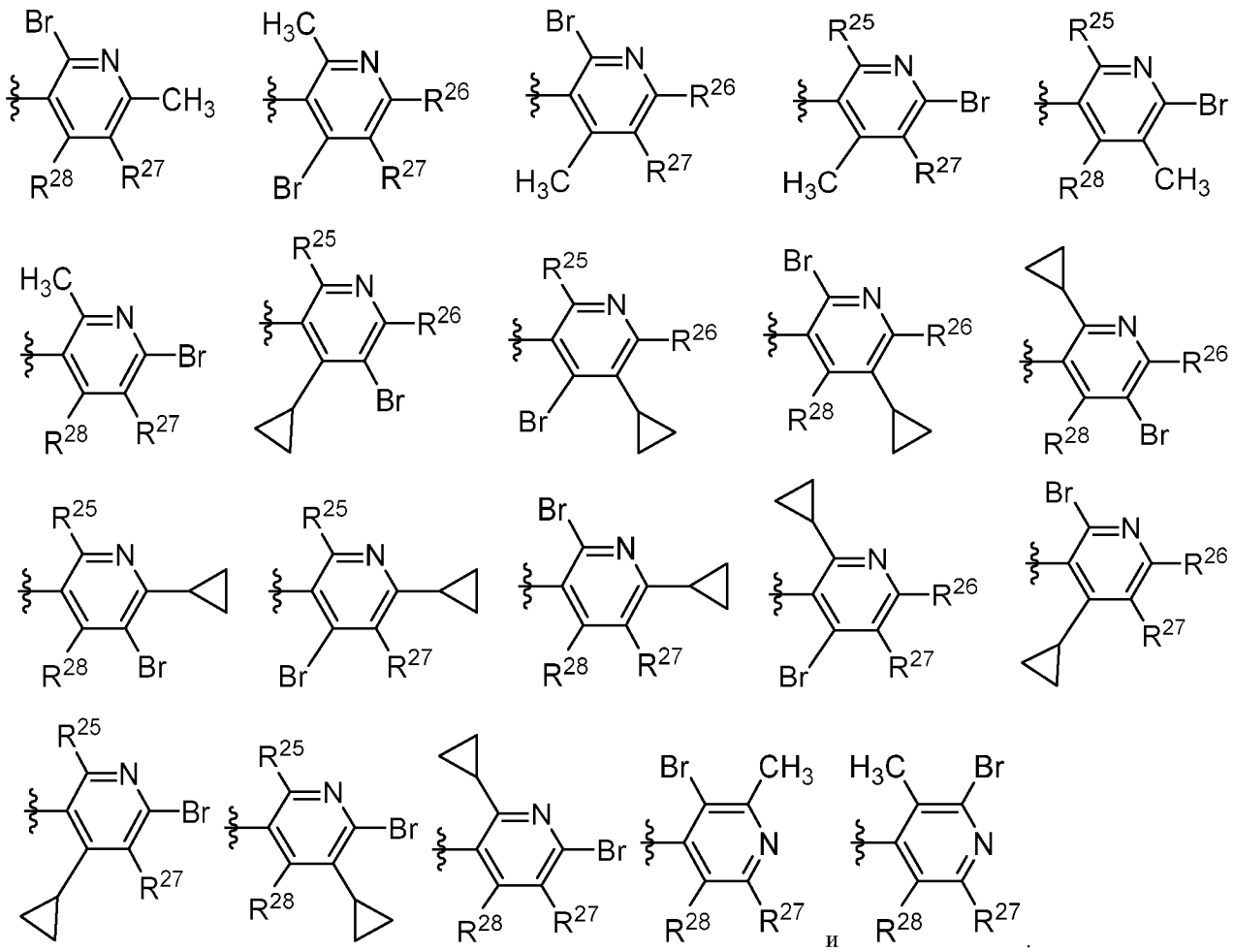




и

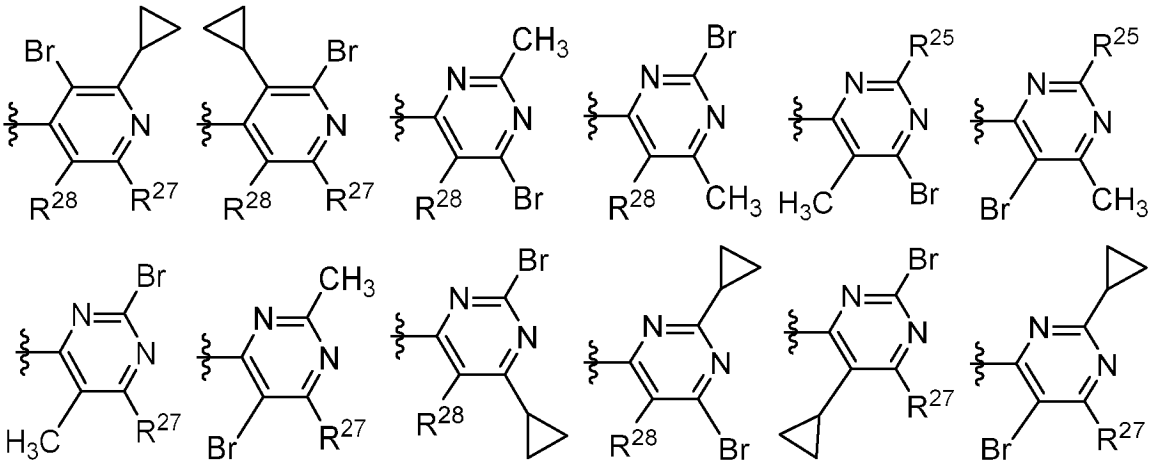
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

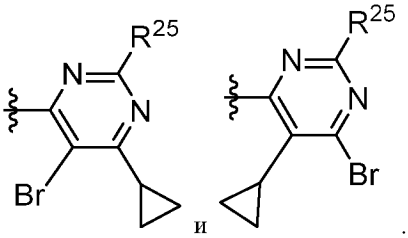




и .

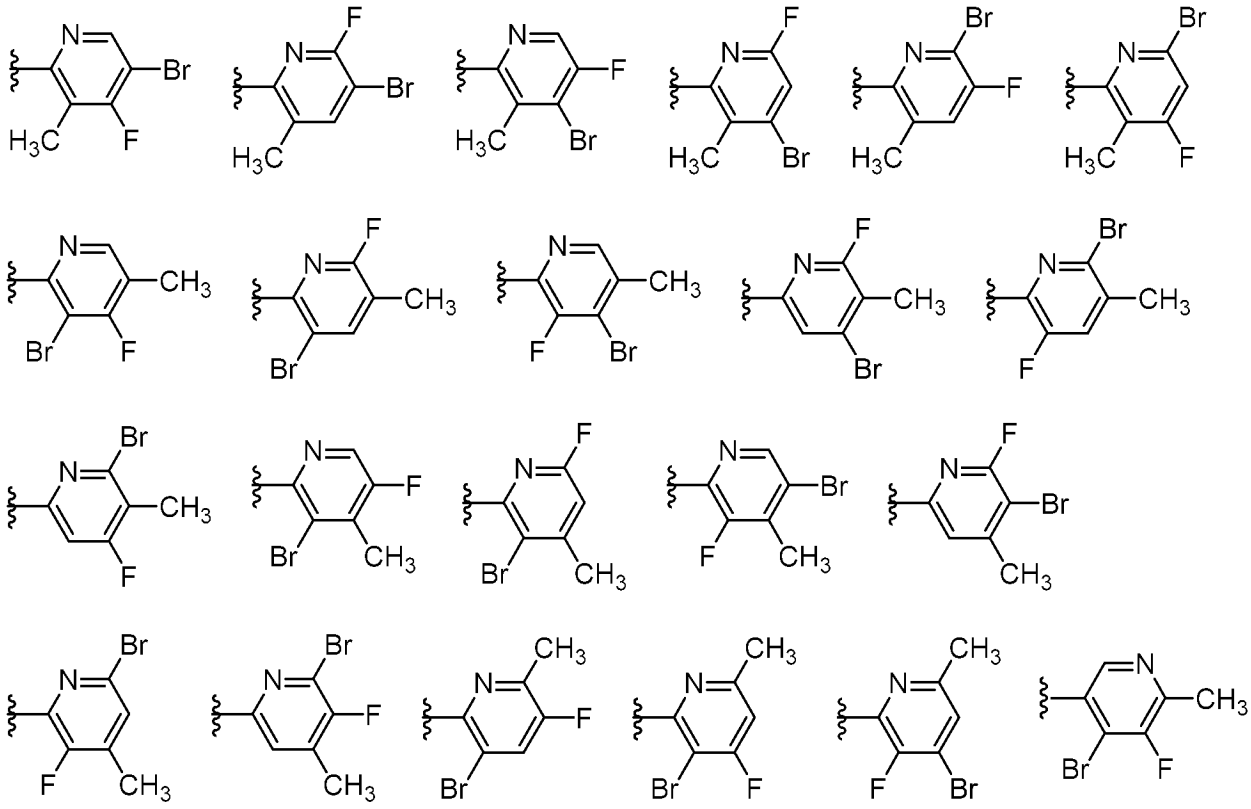
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



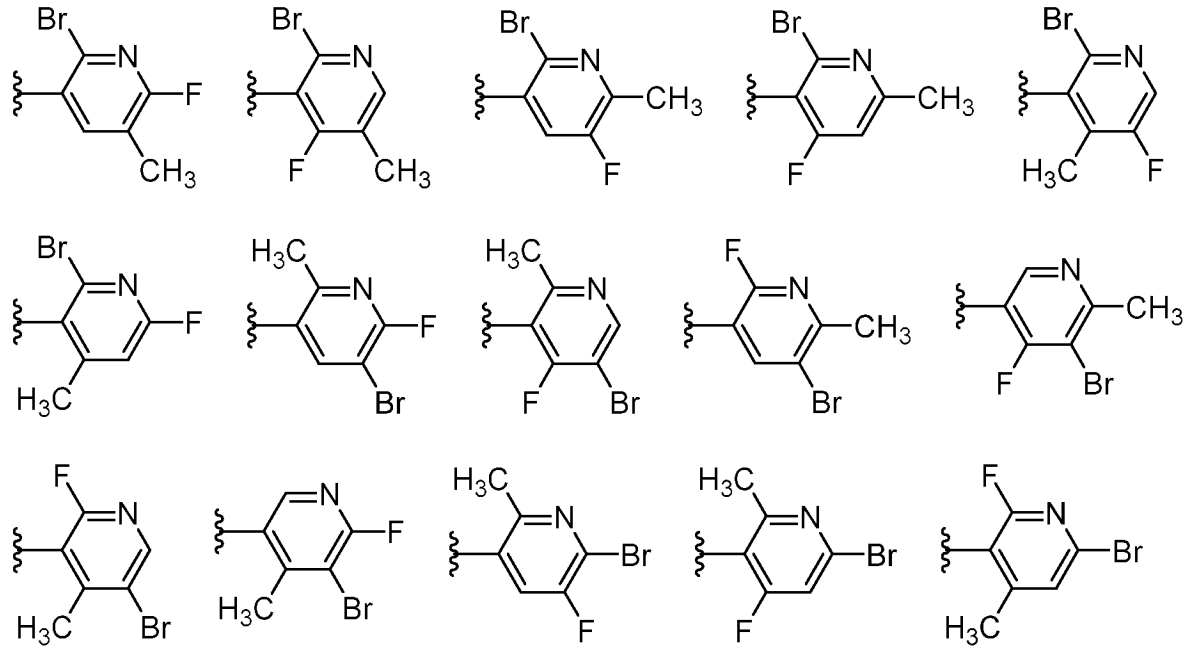



и .

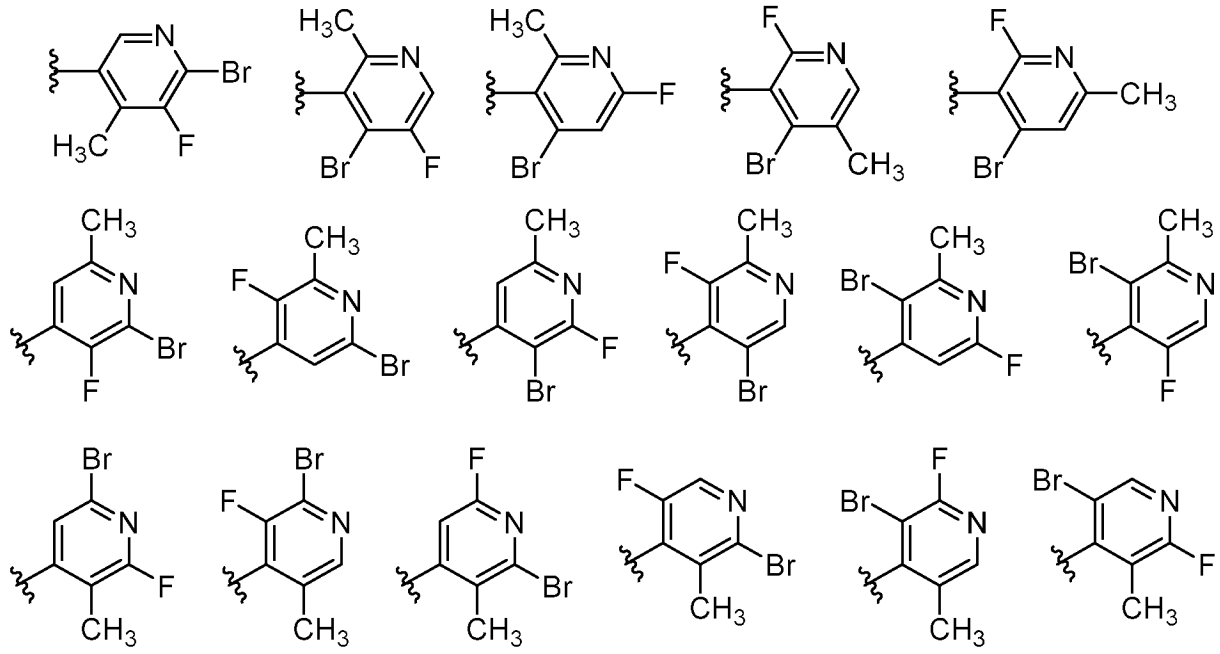
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



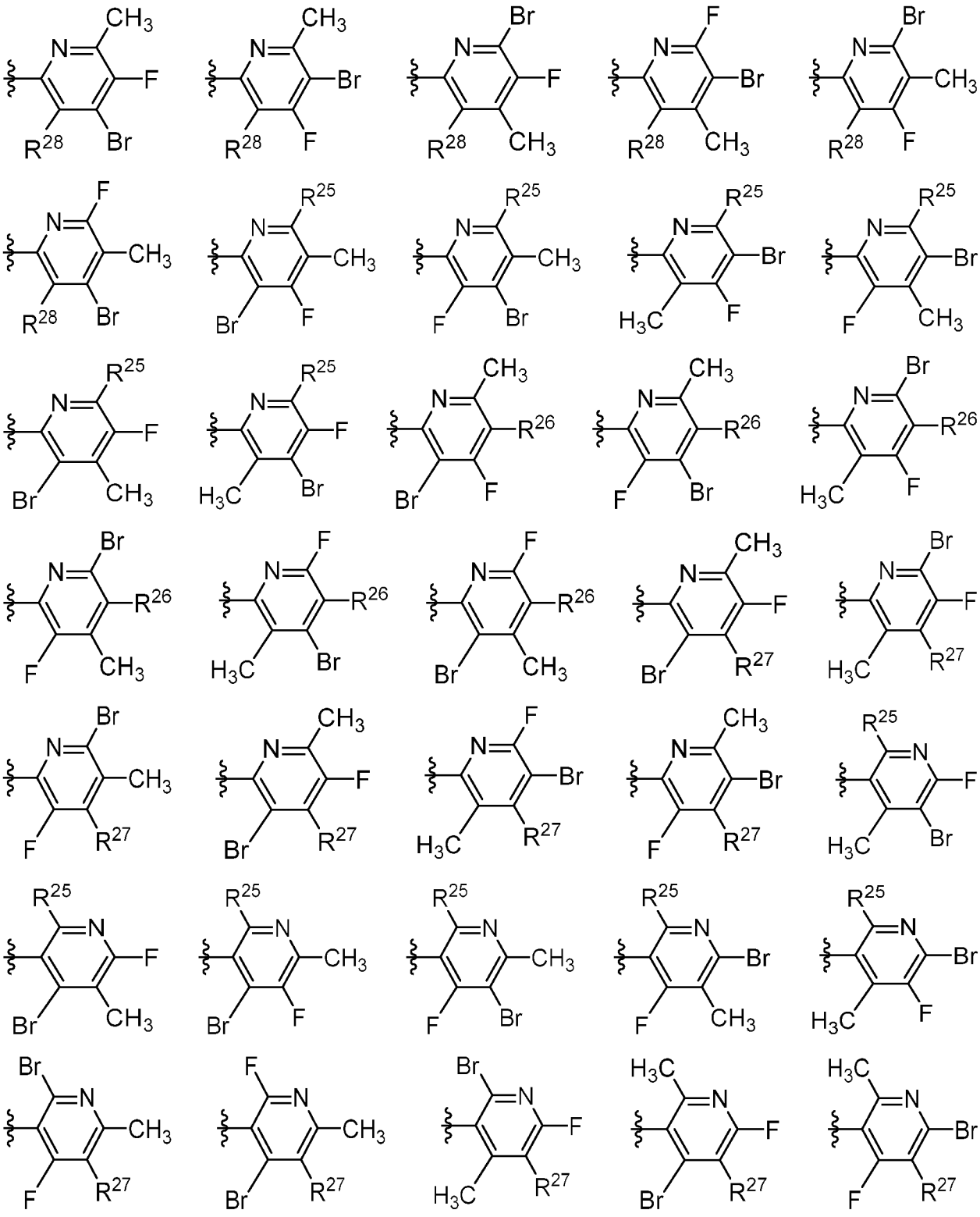
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

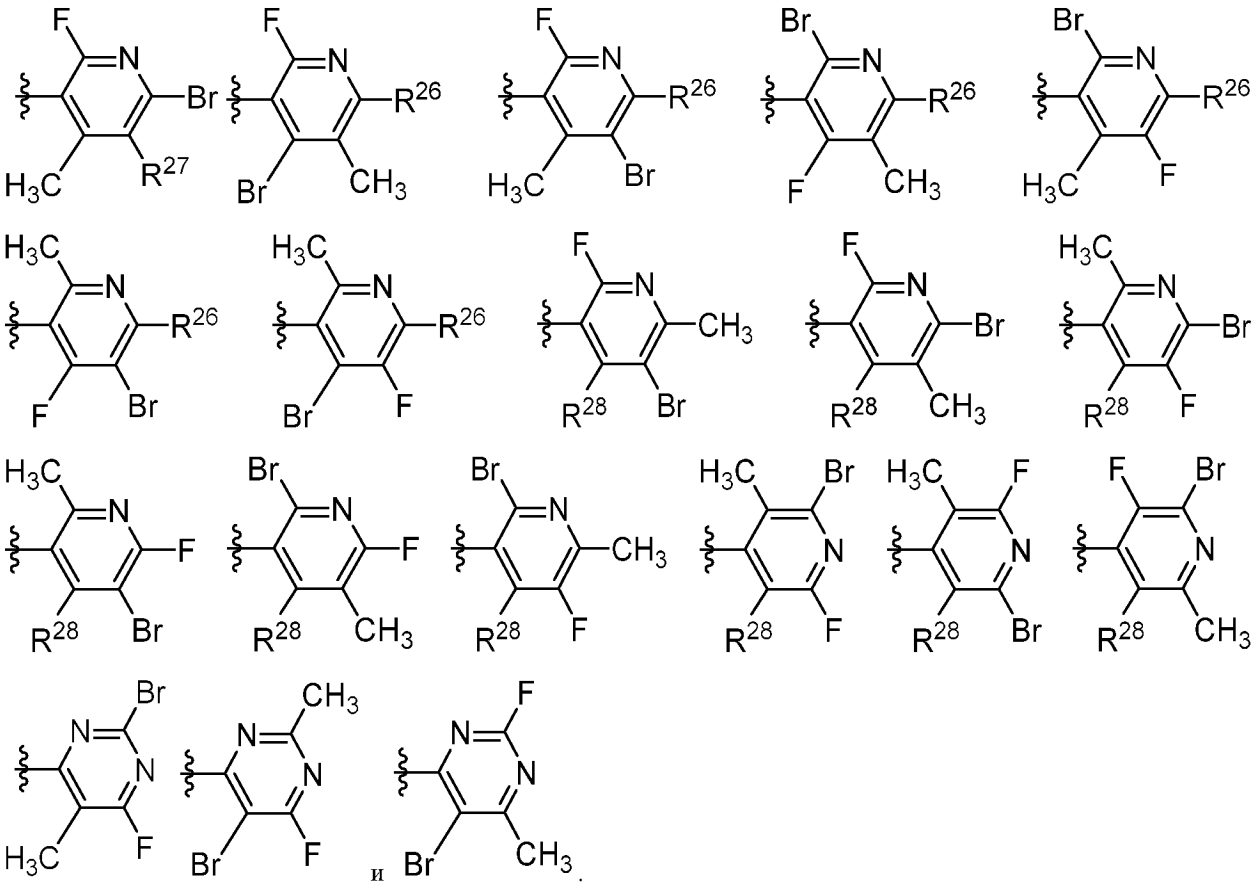


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

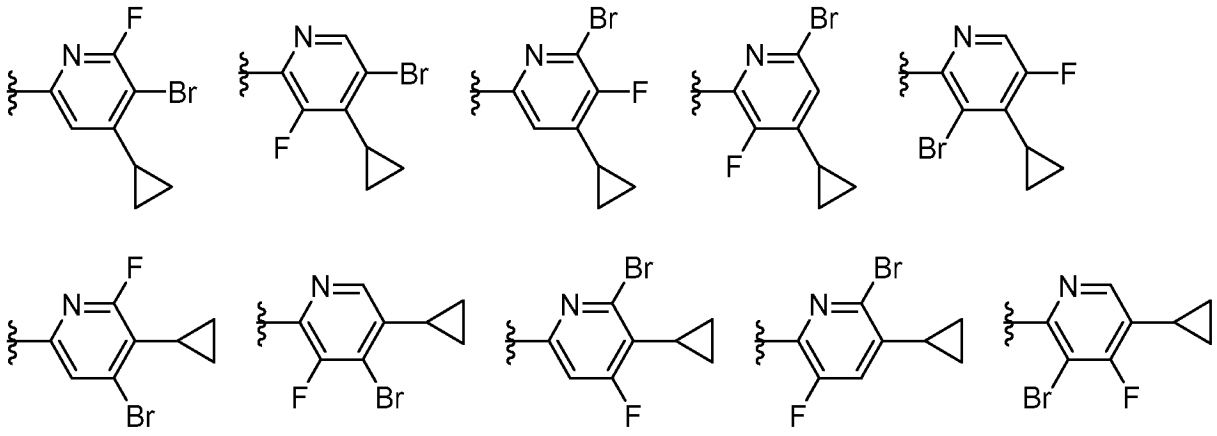


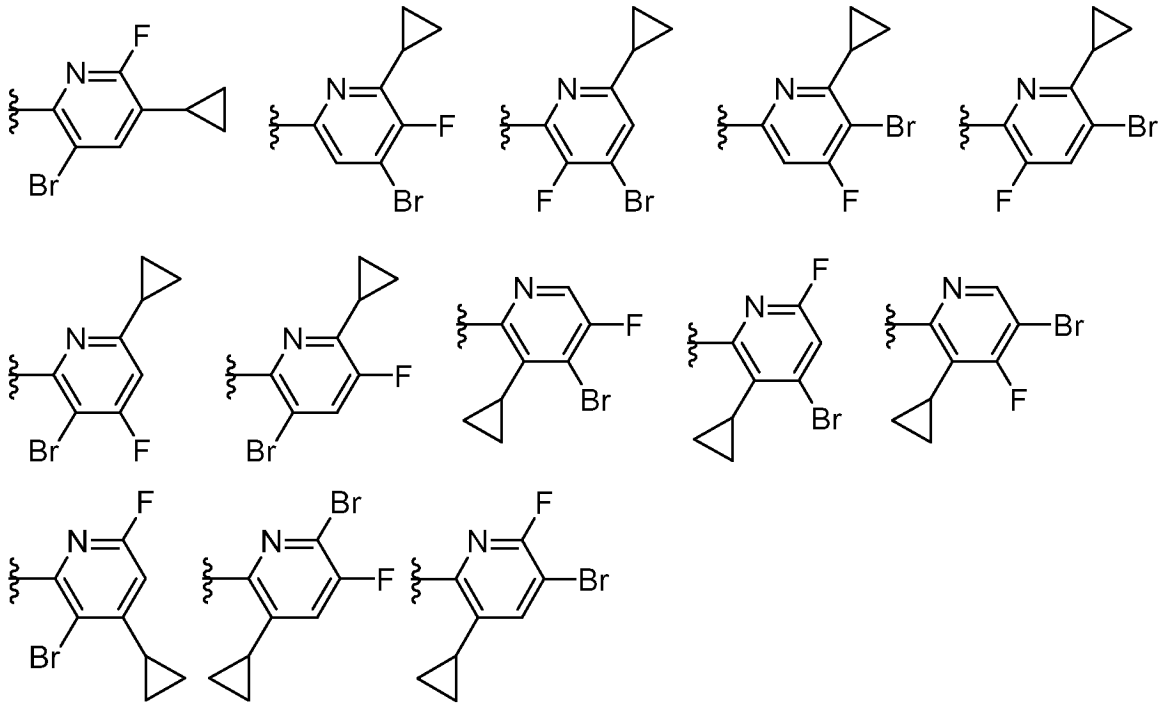
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



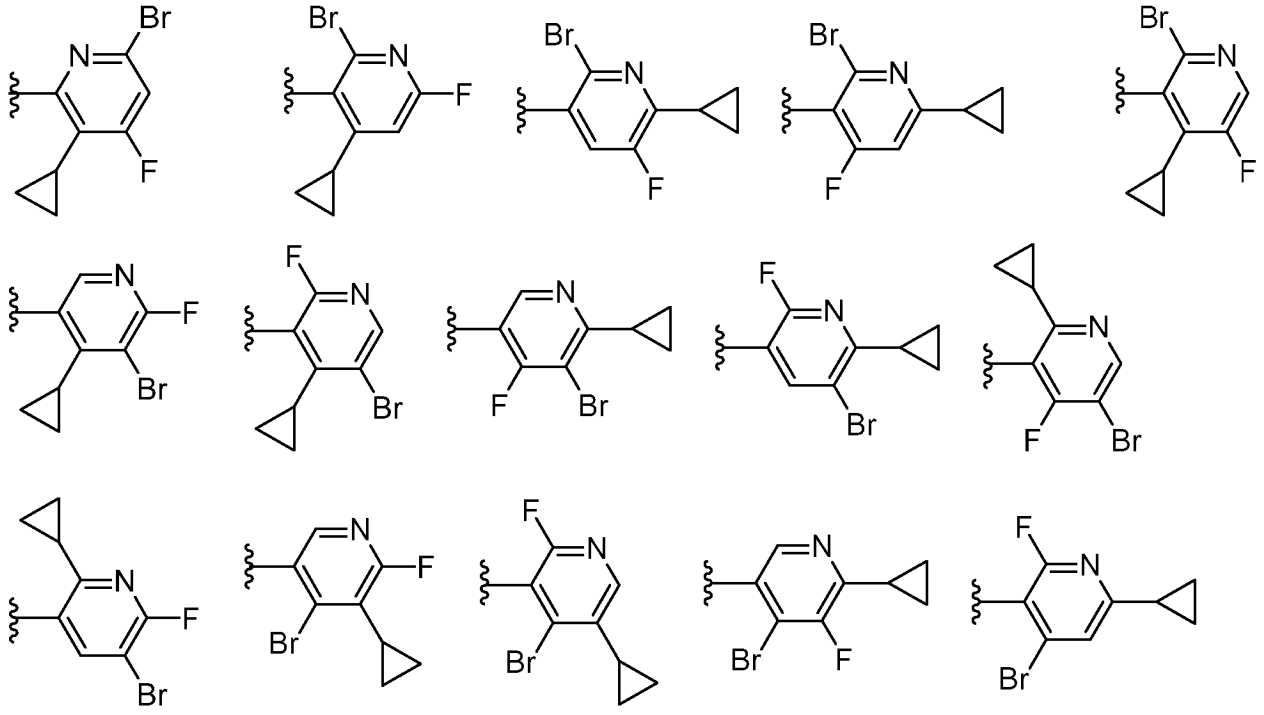


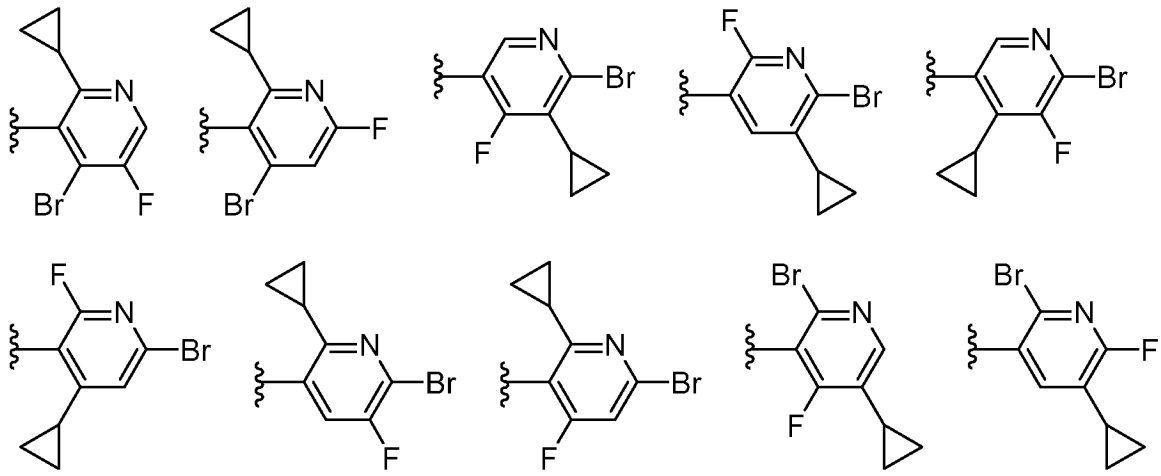
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



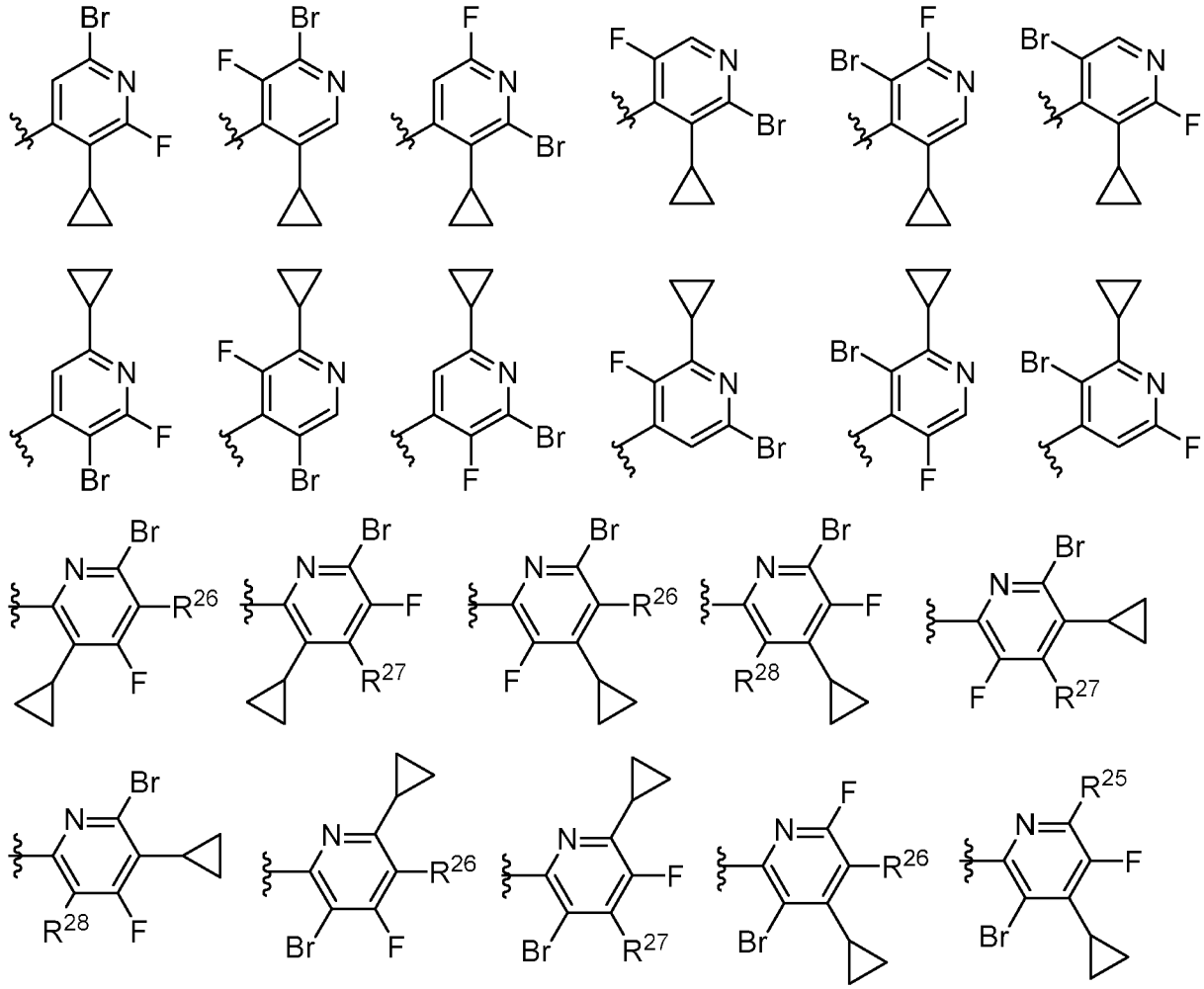


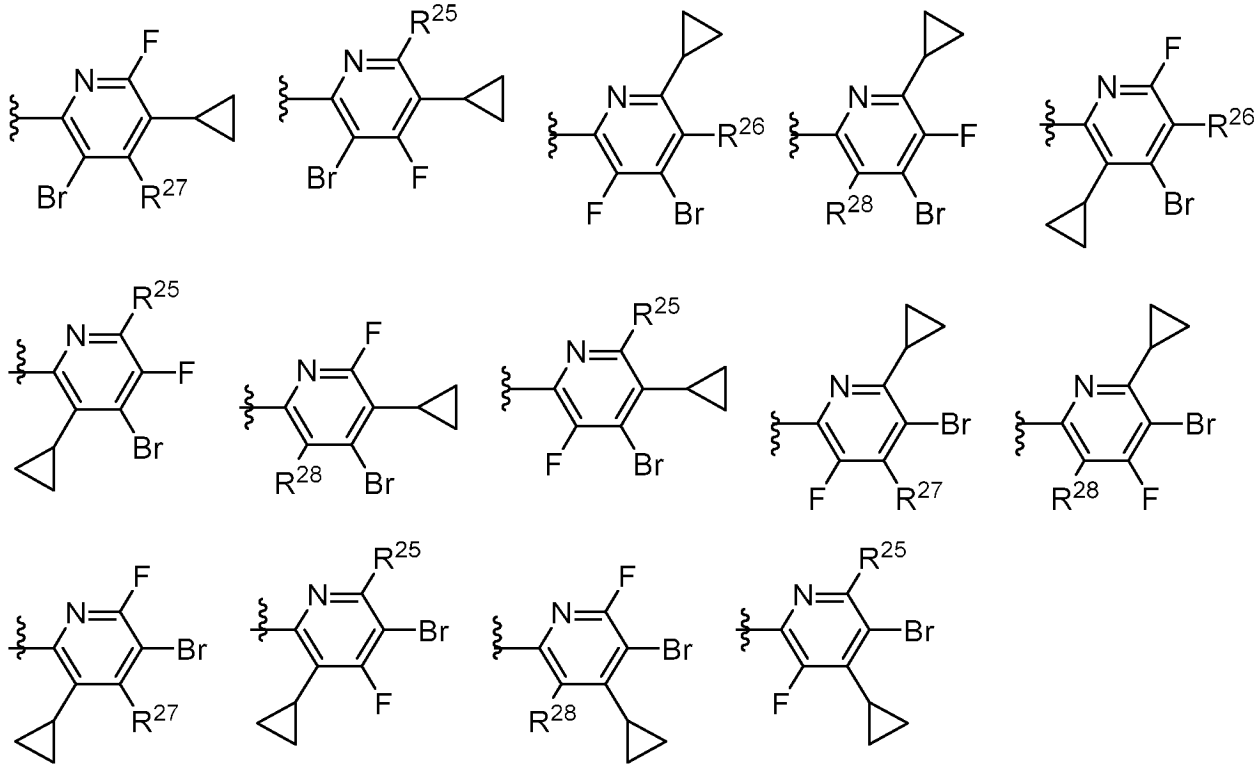
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



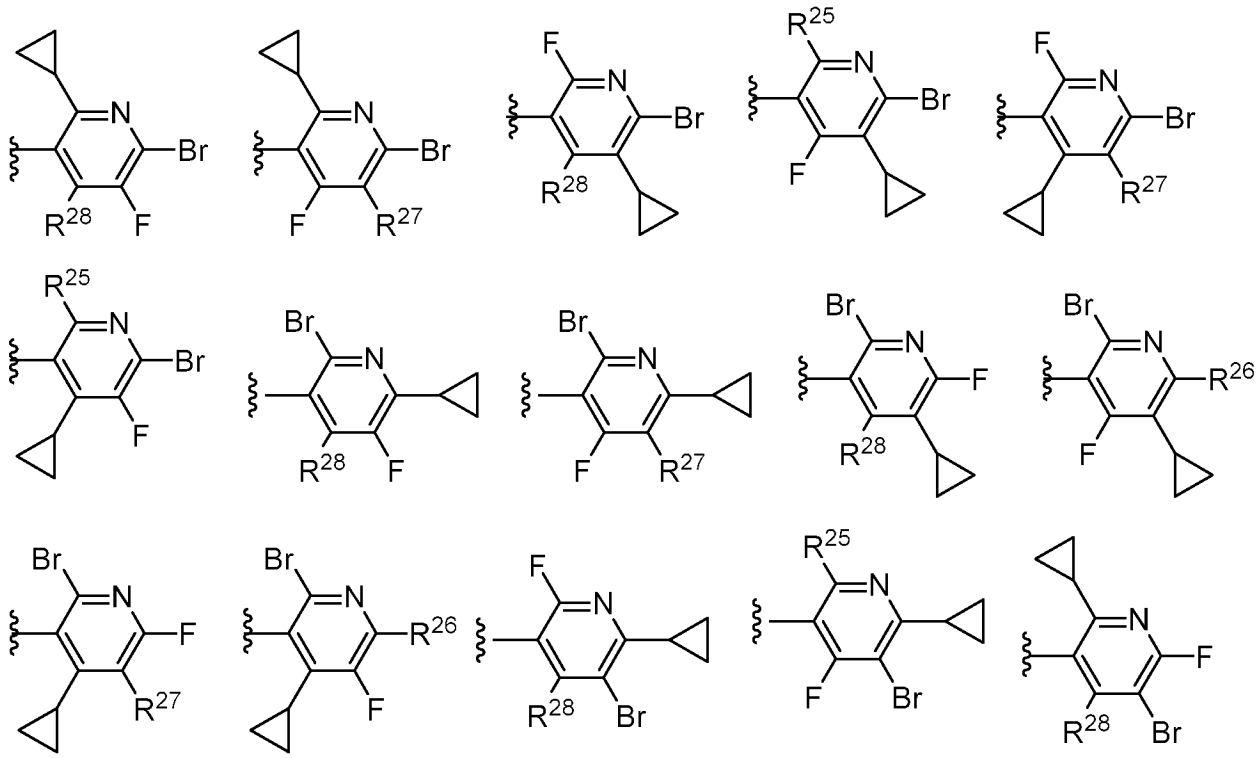


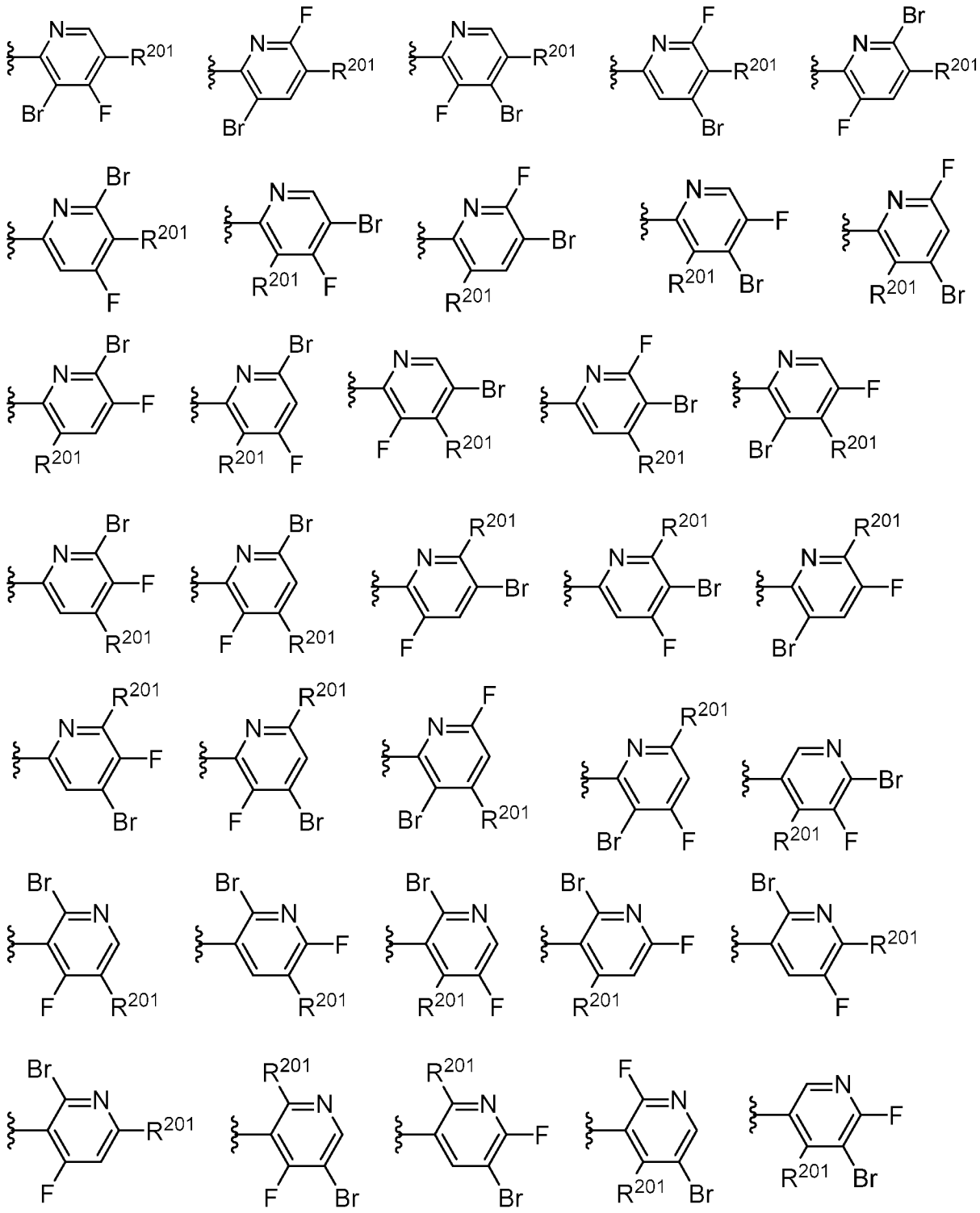
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

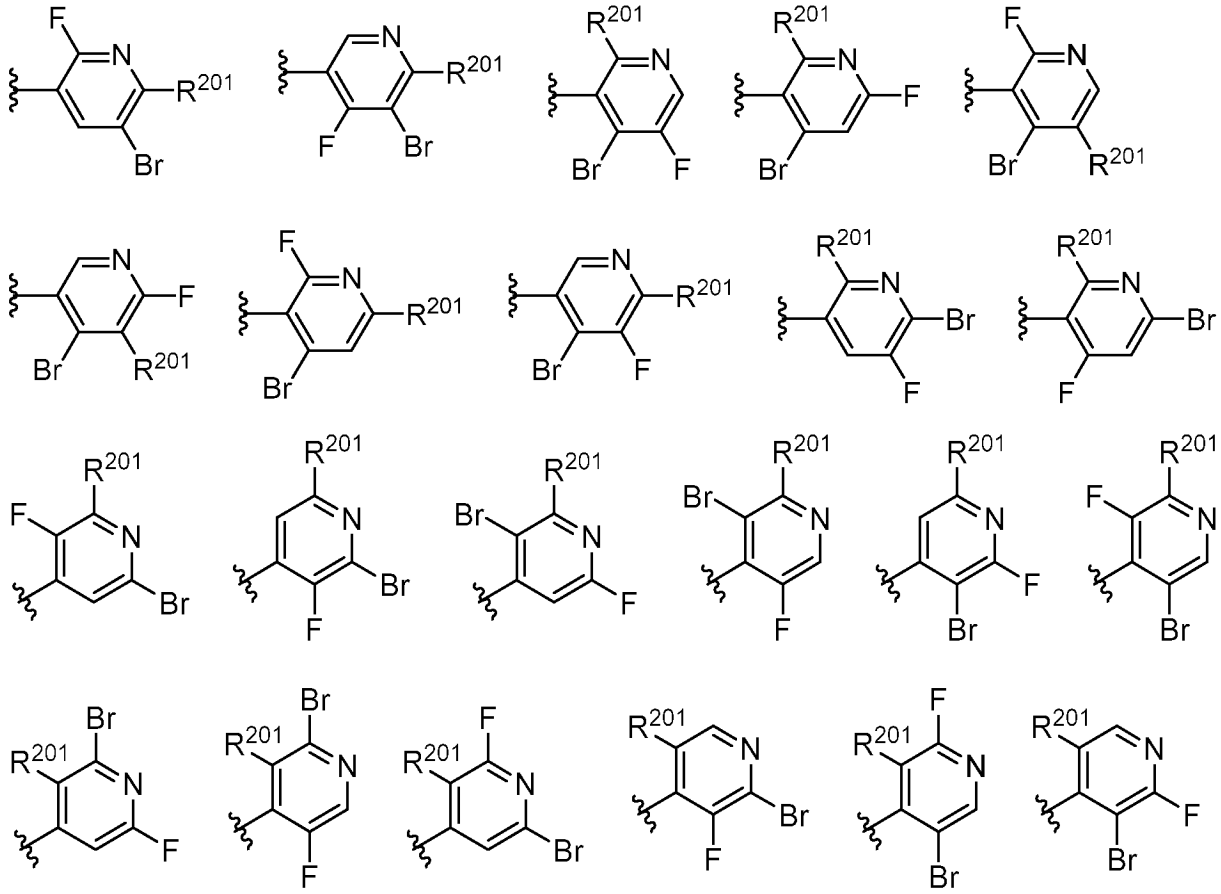




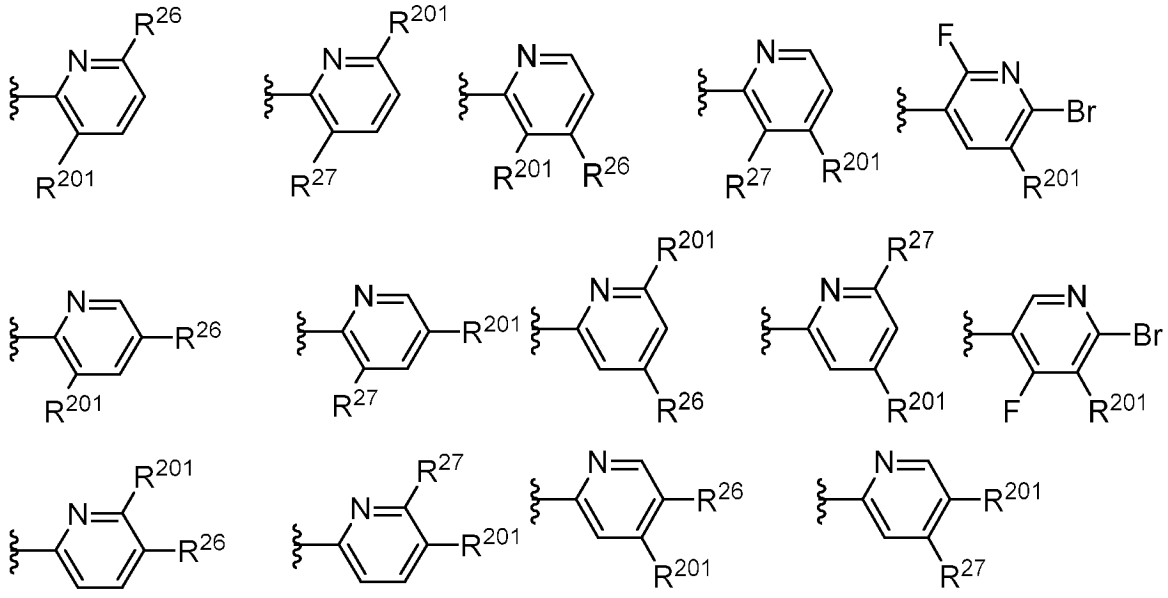
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

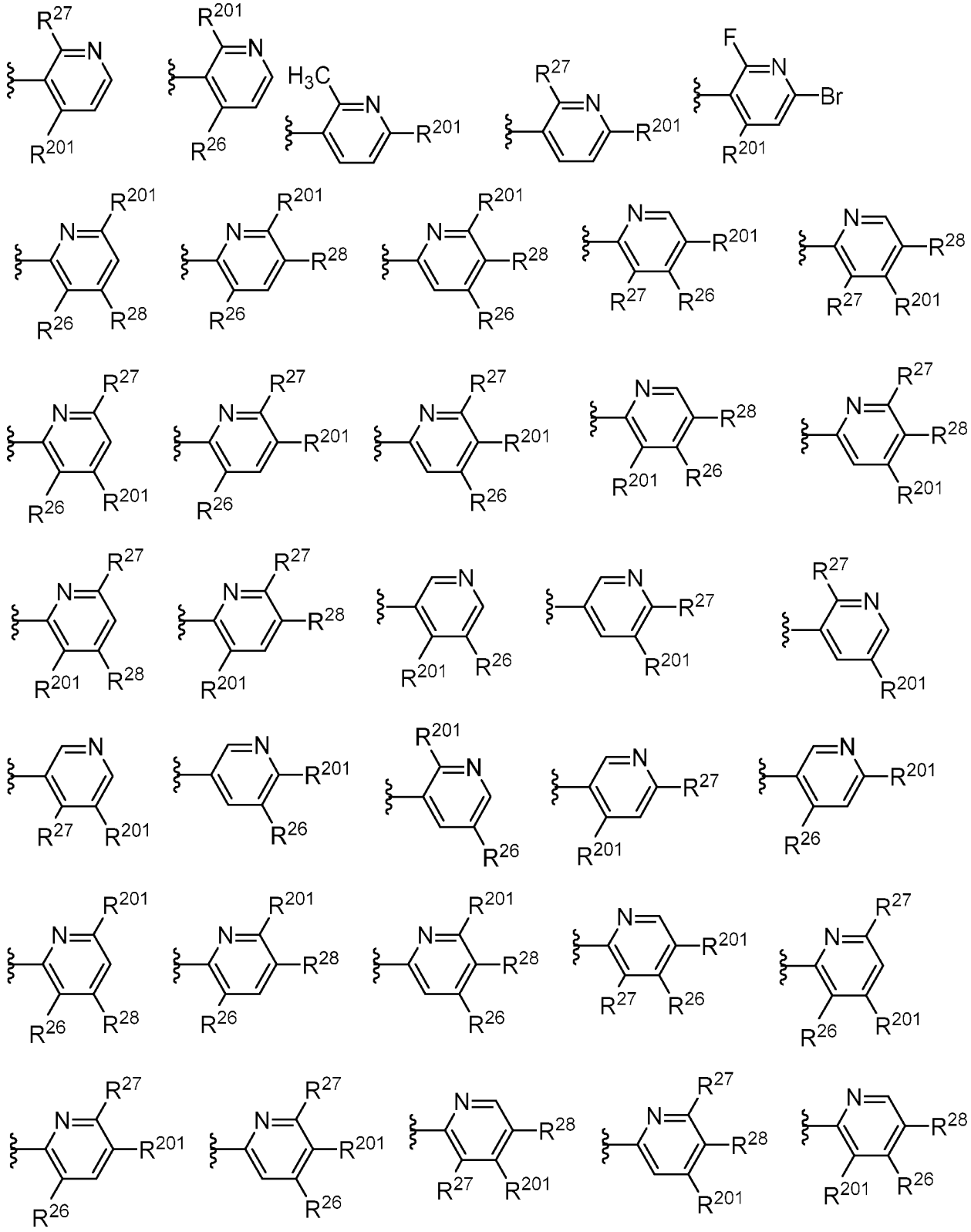




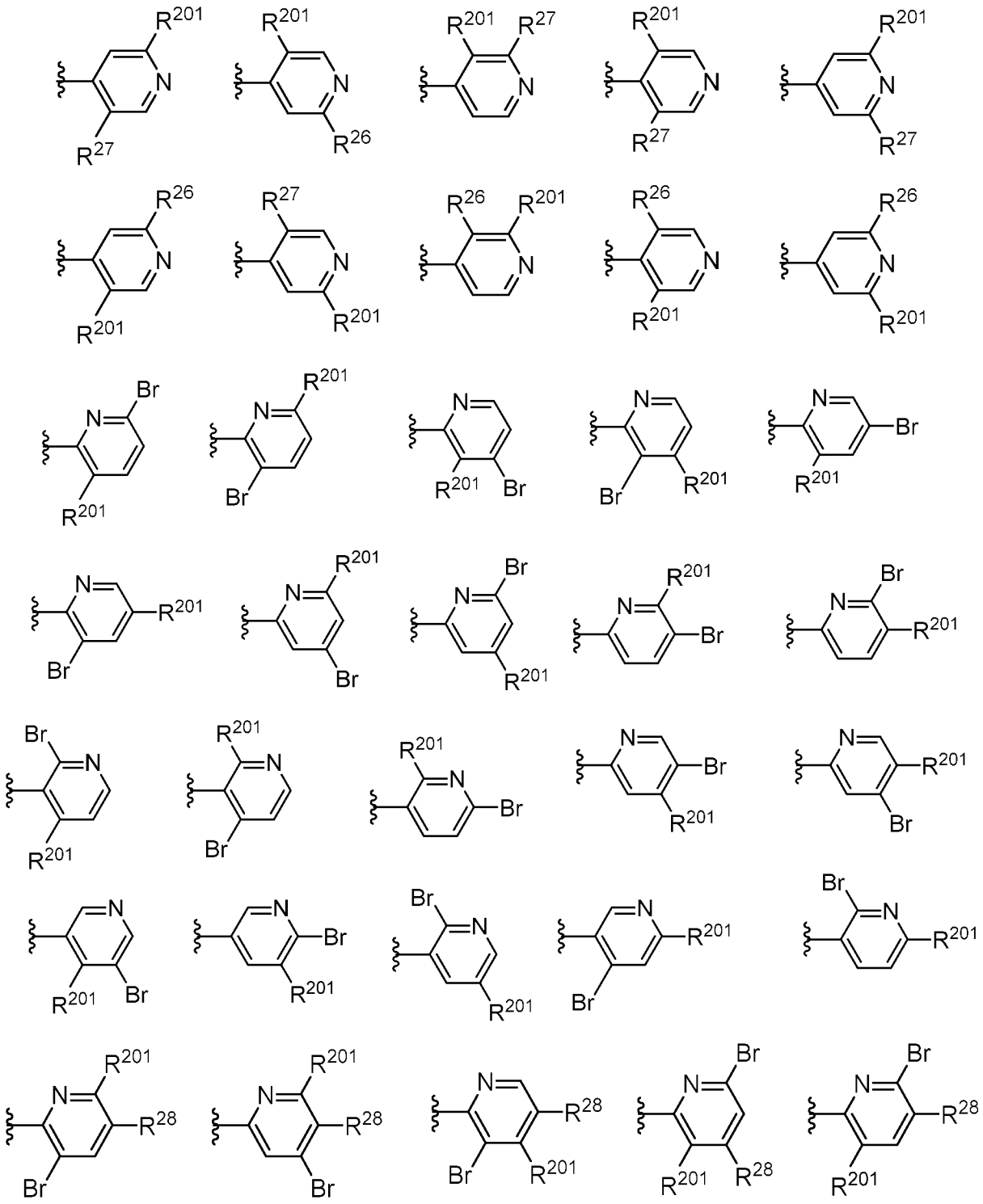


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

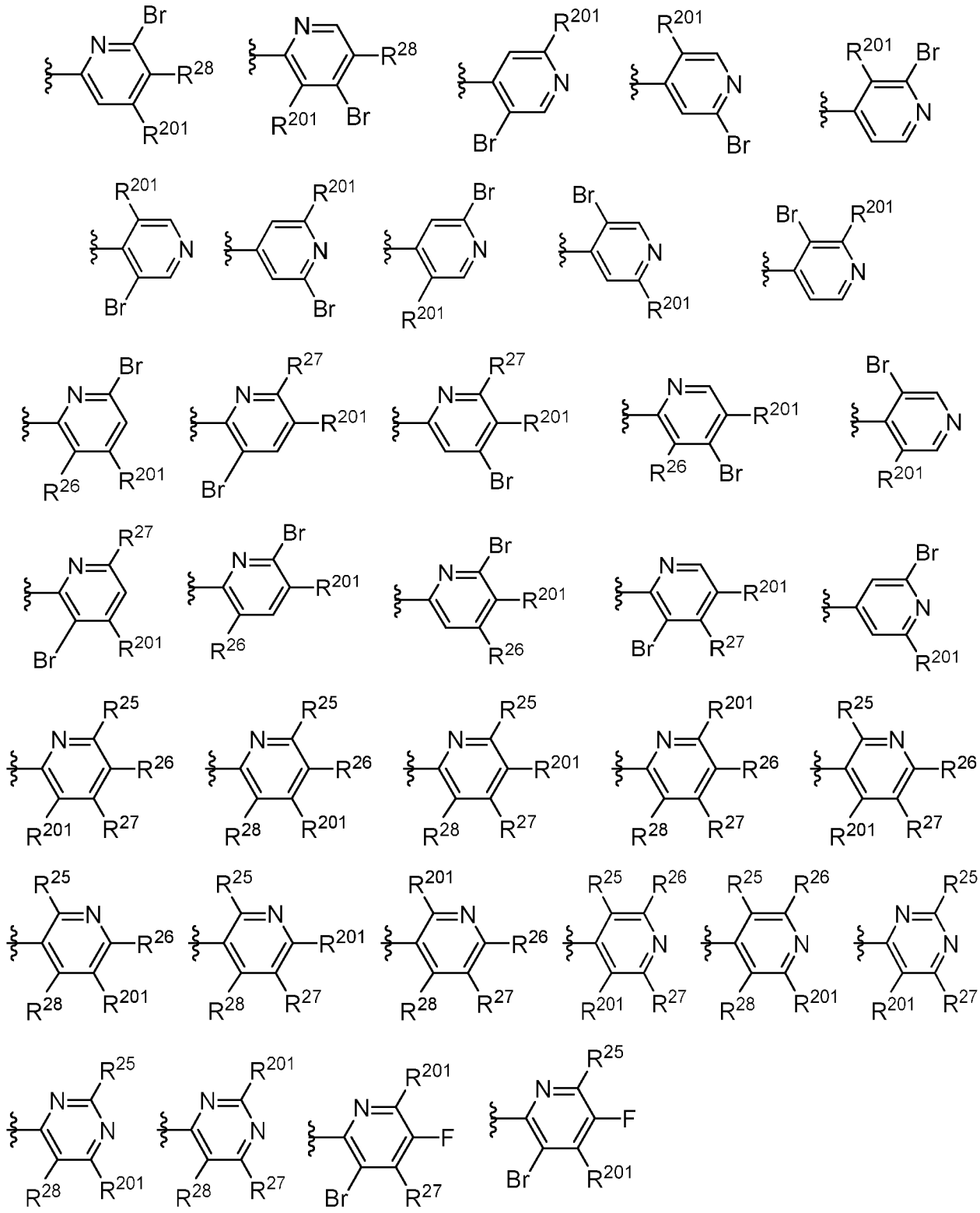




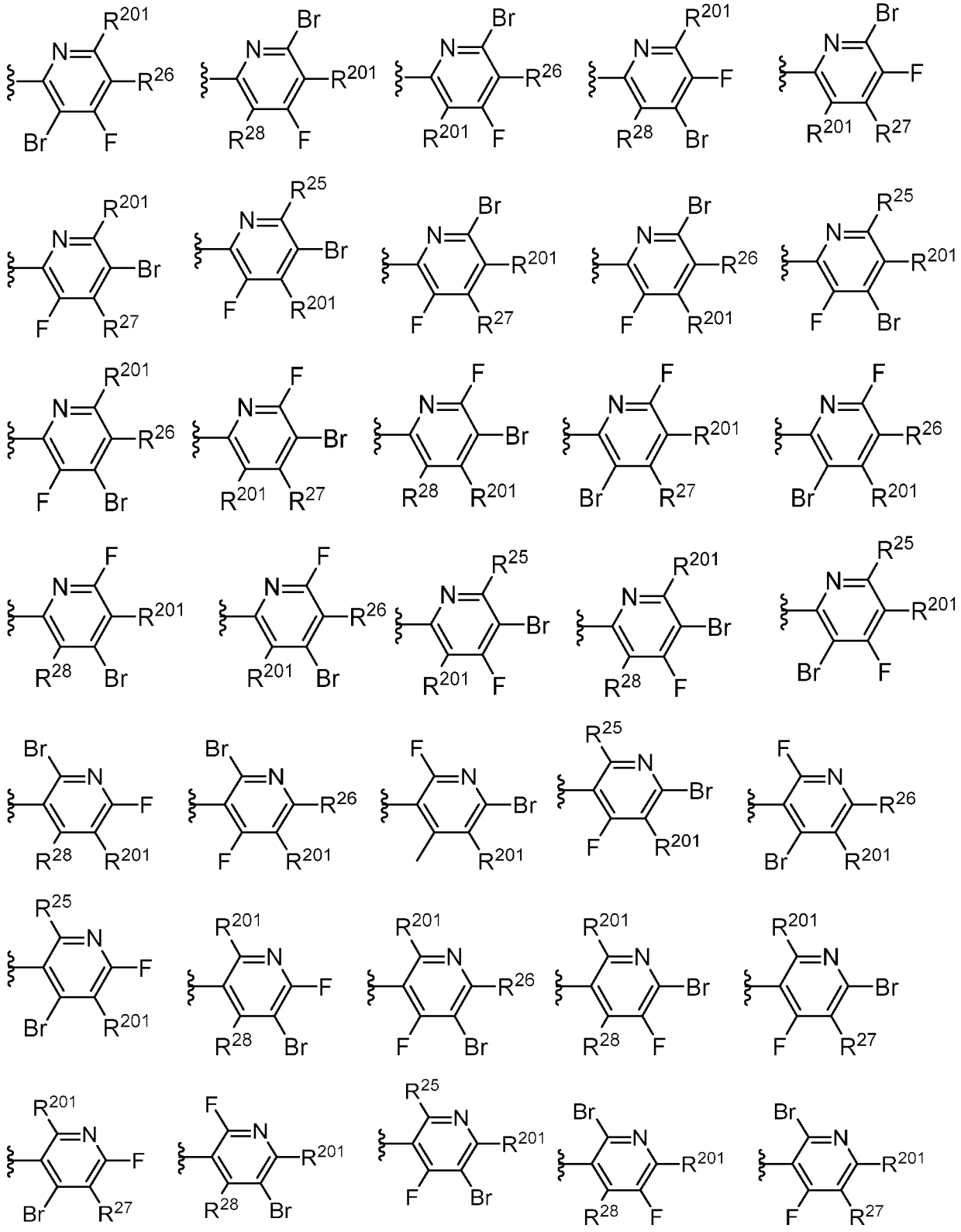
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



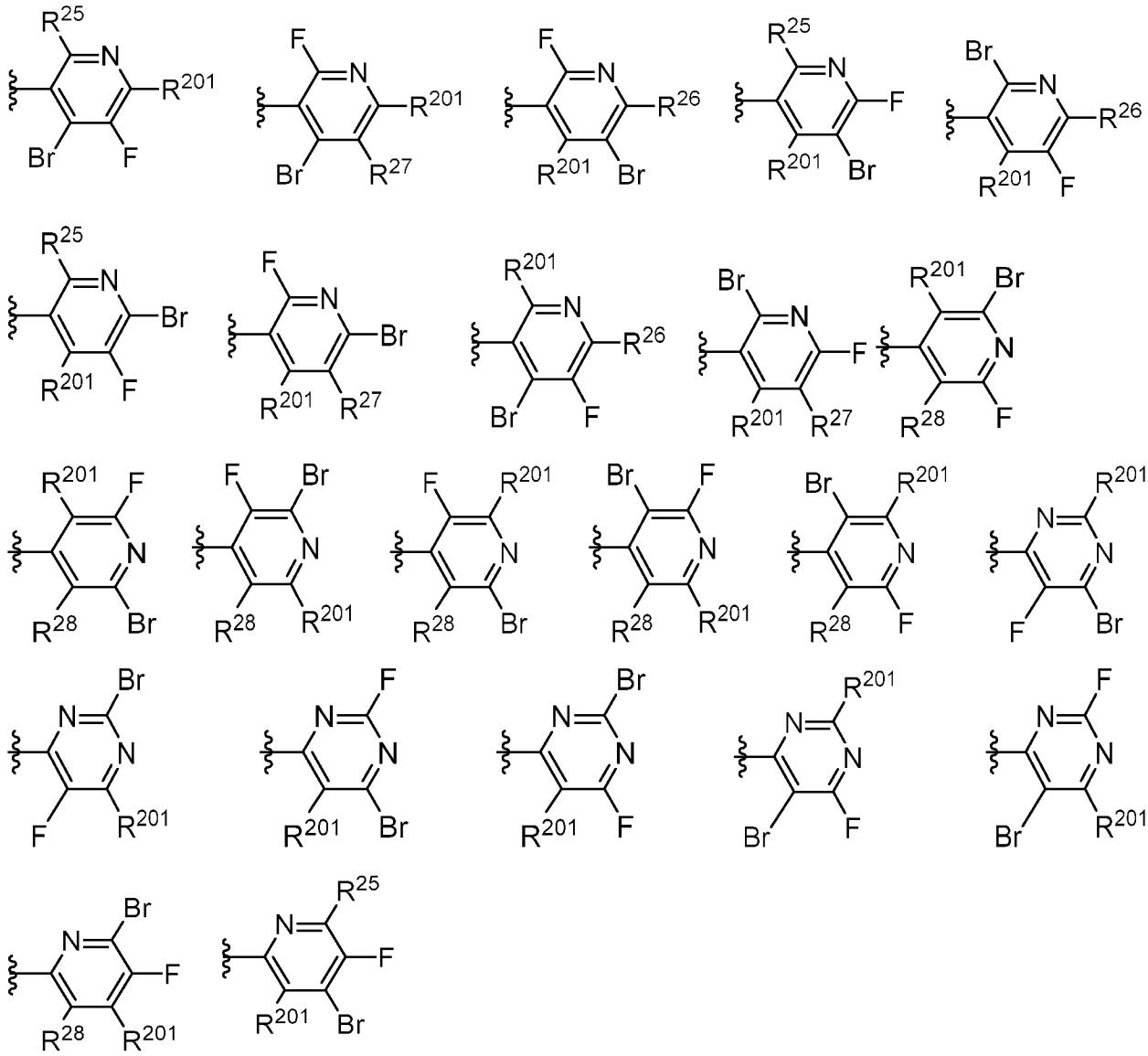
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



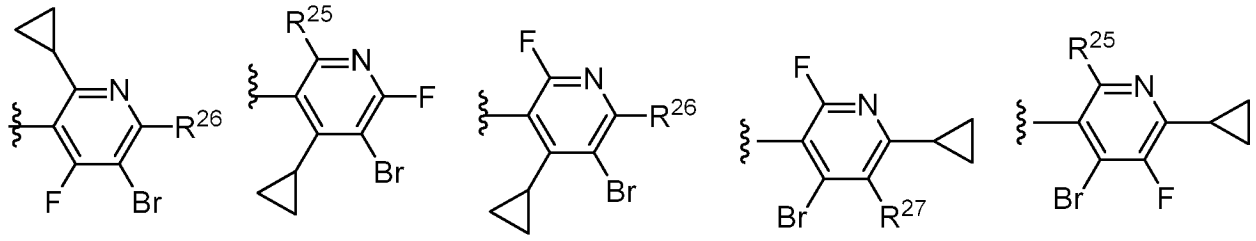
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

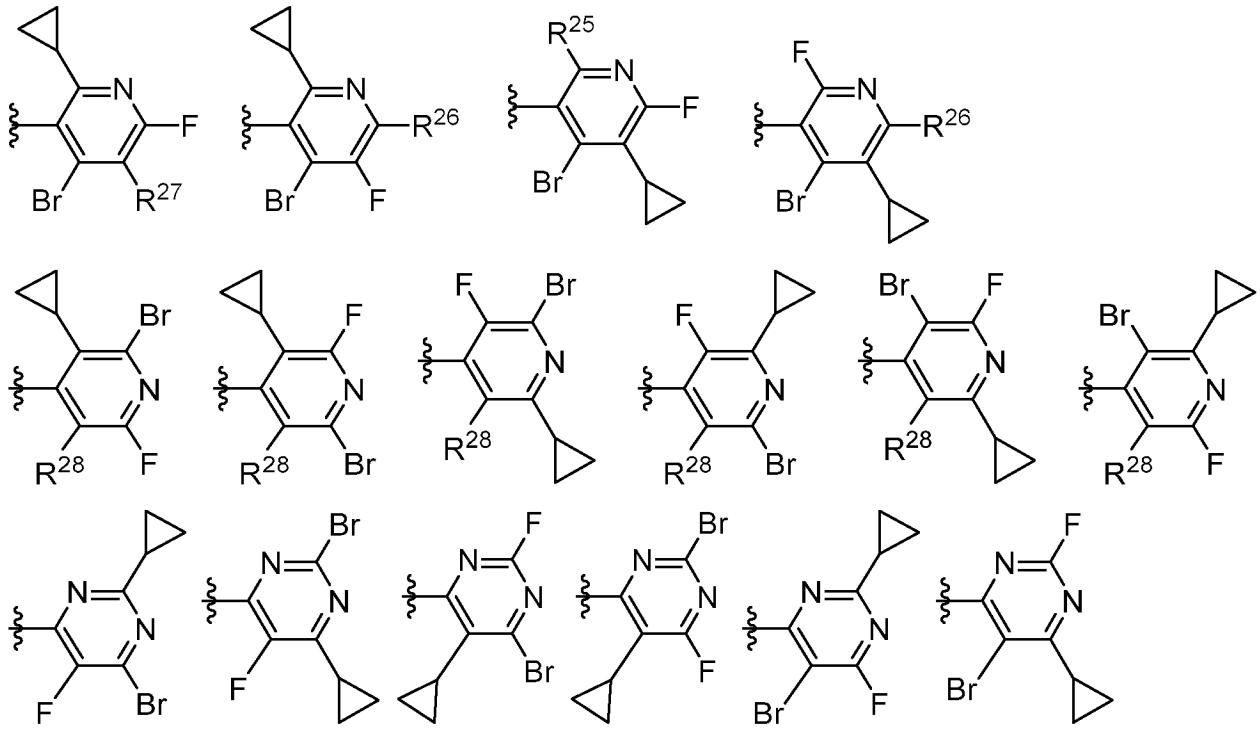


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

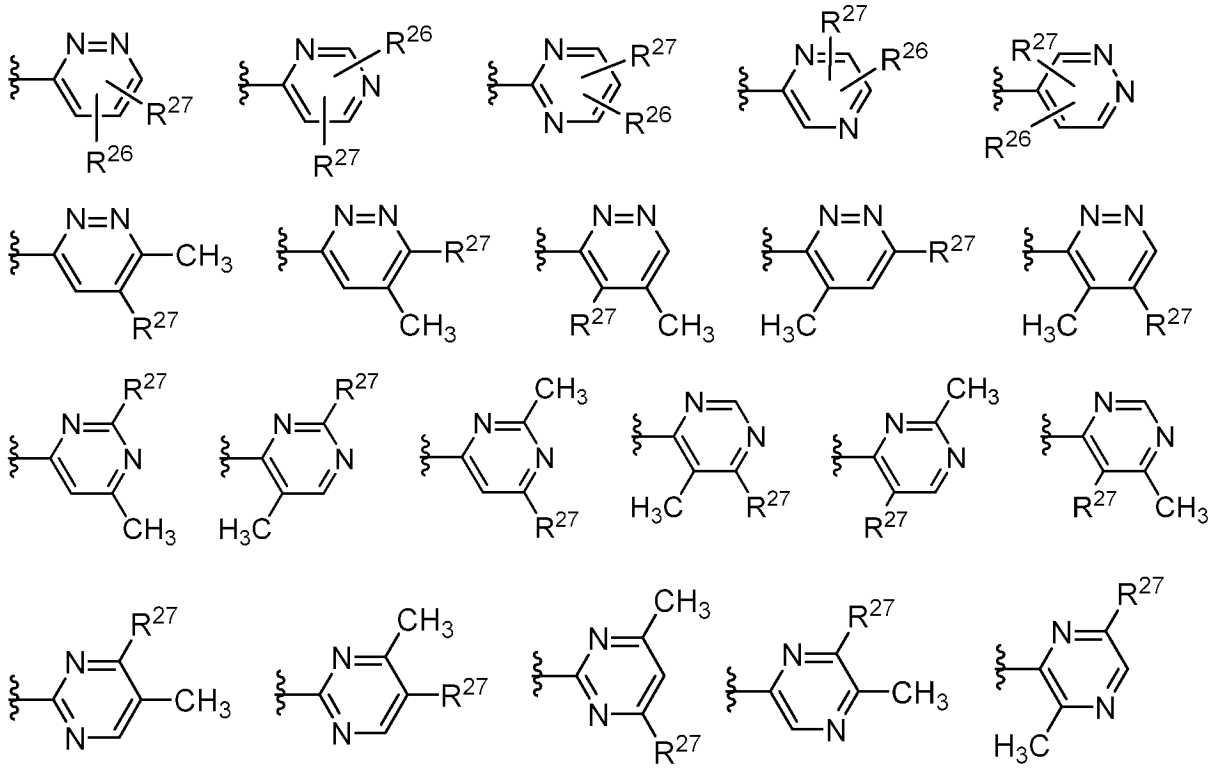


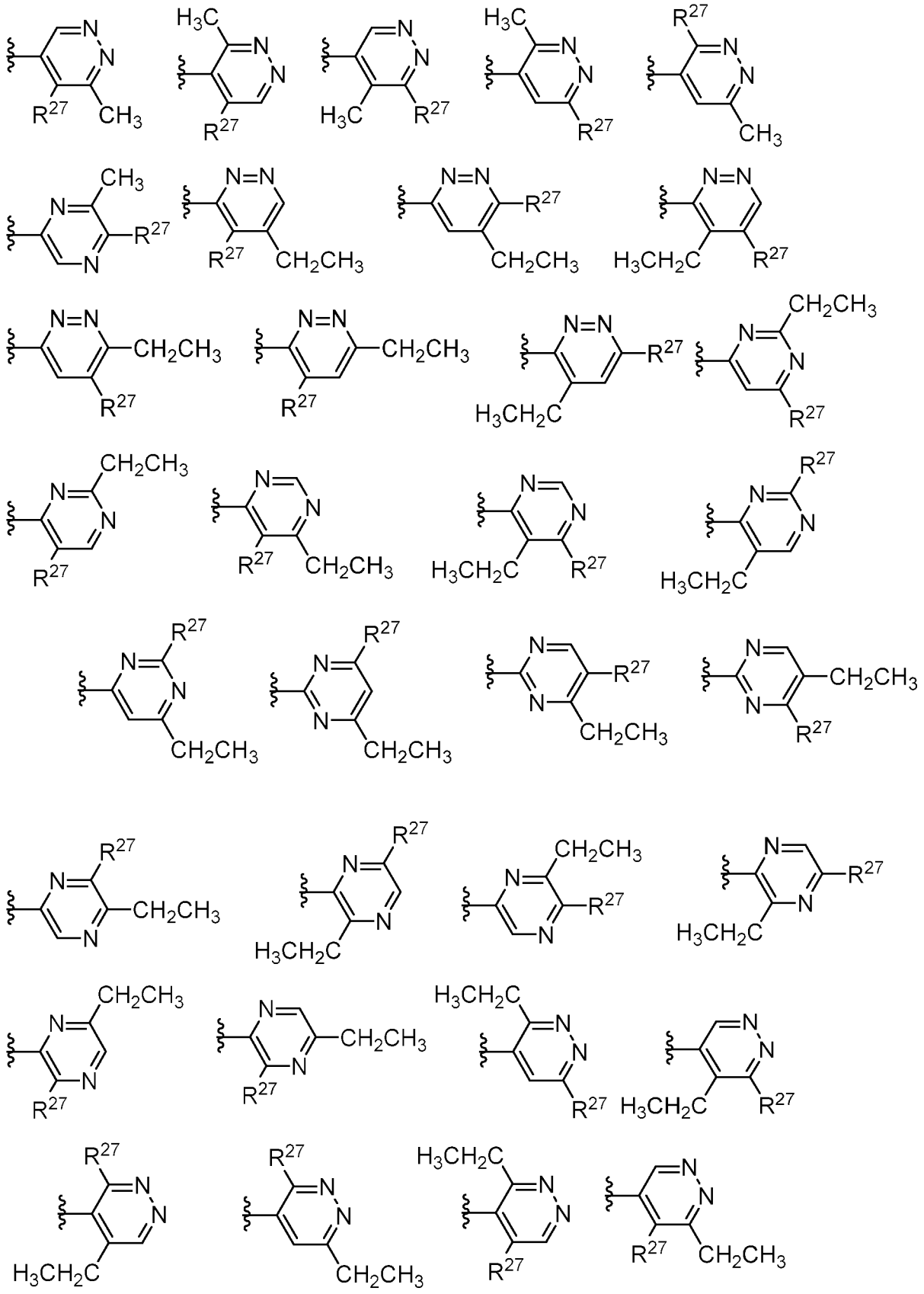
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

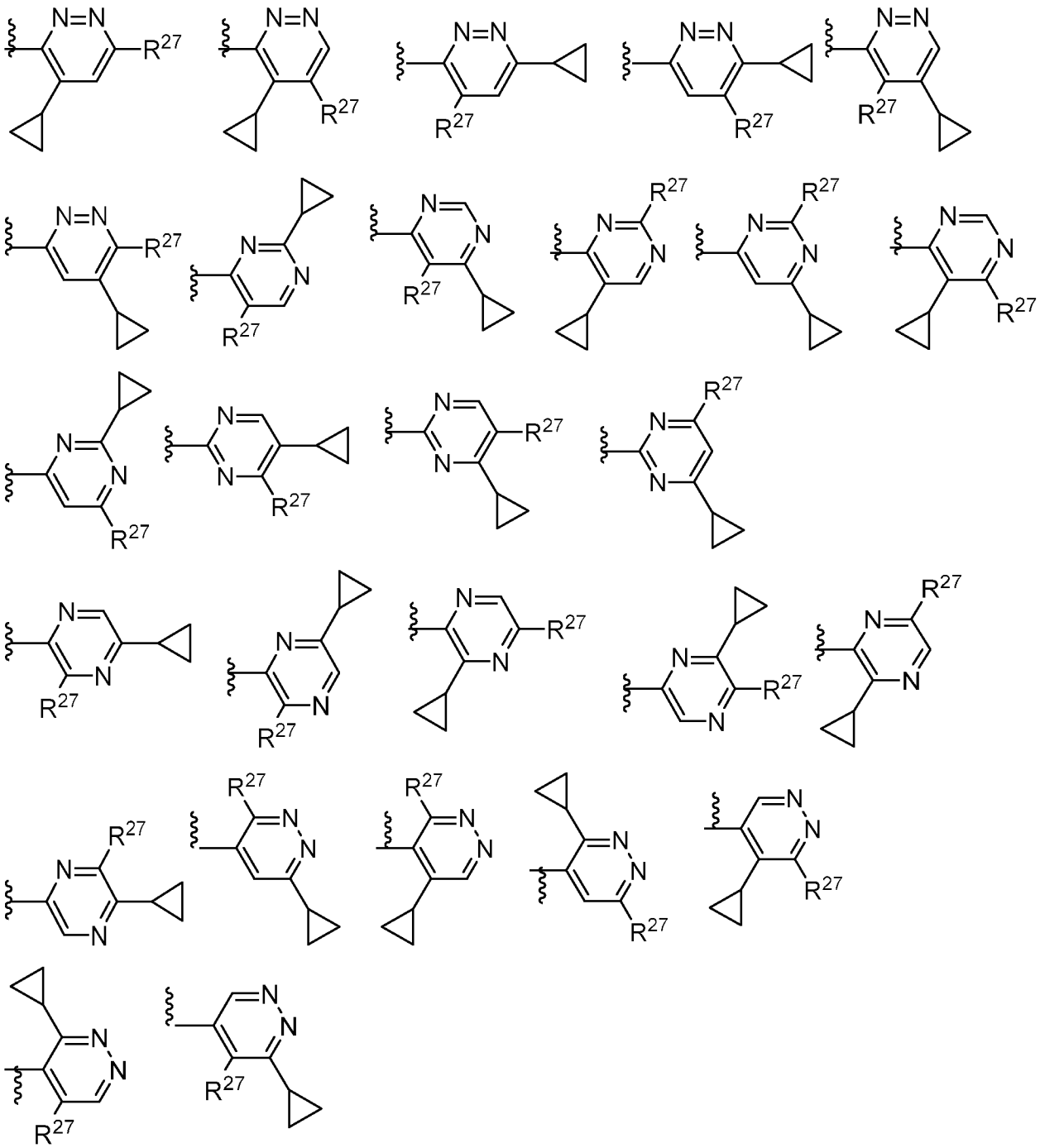




В одном варианте осуществления B4 выбран из:

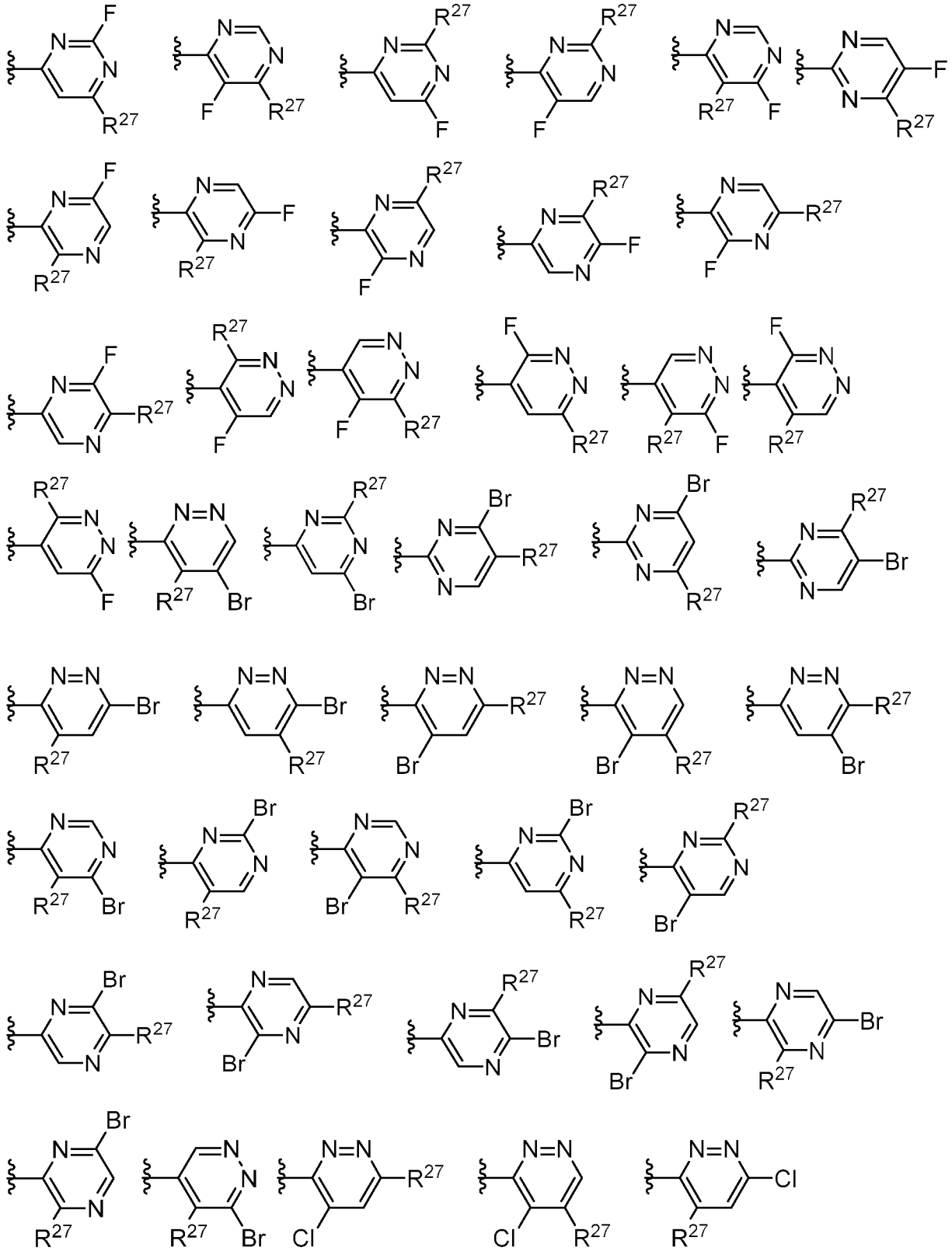


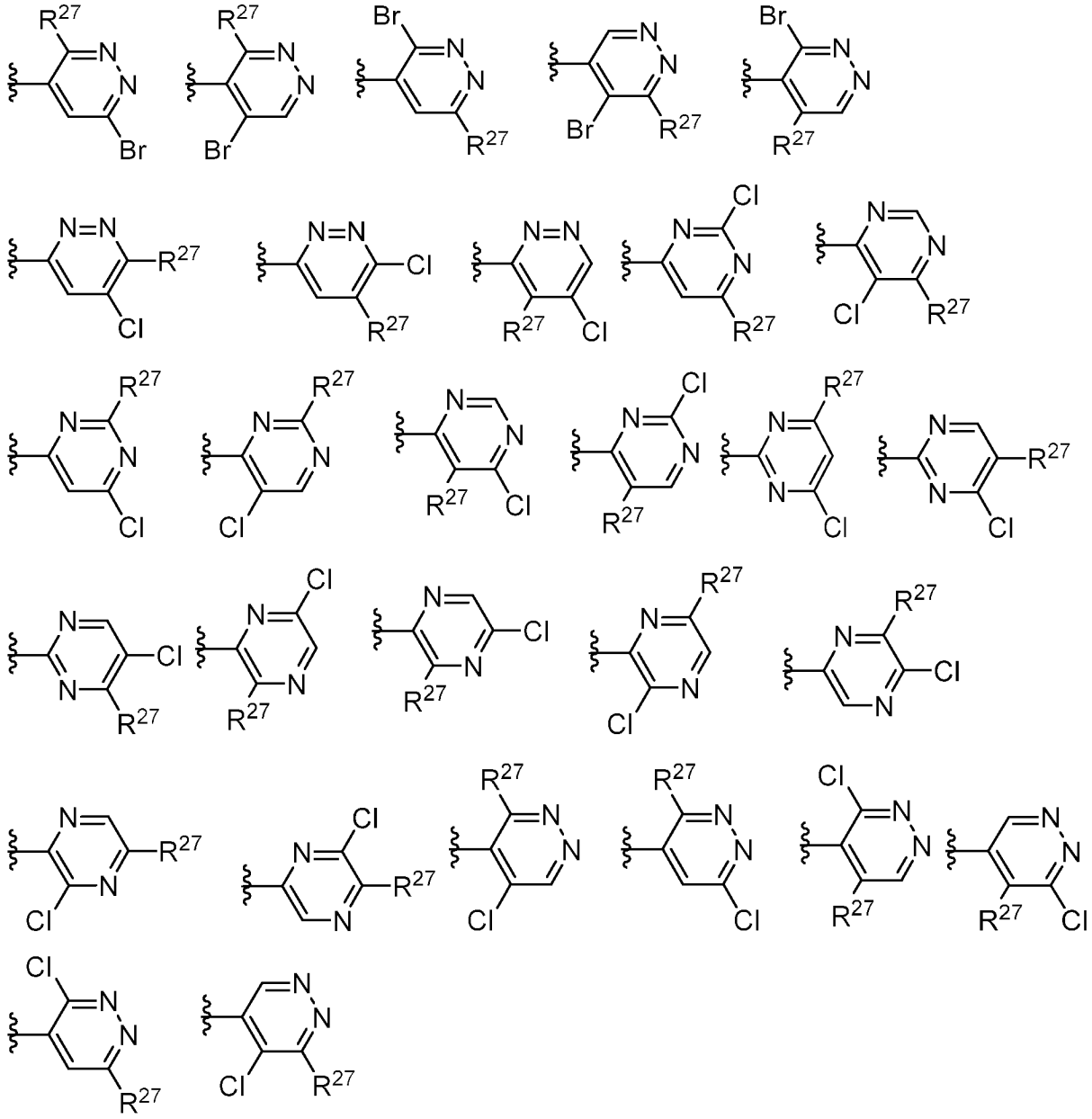




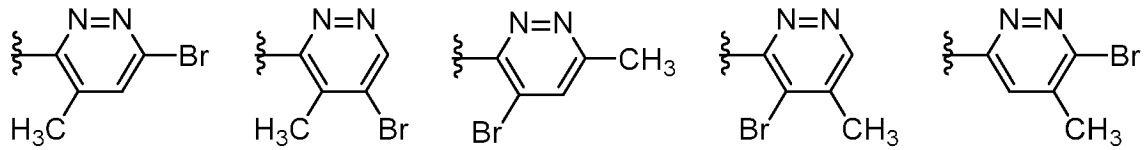
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

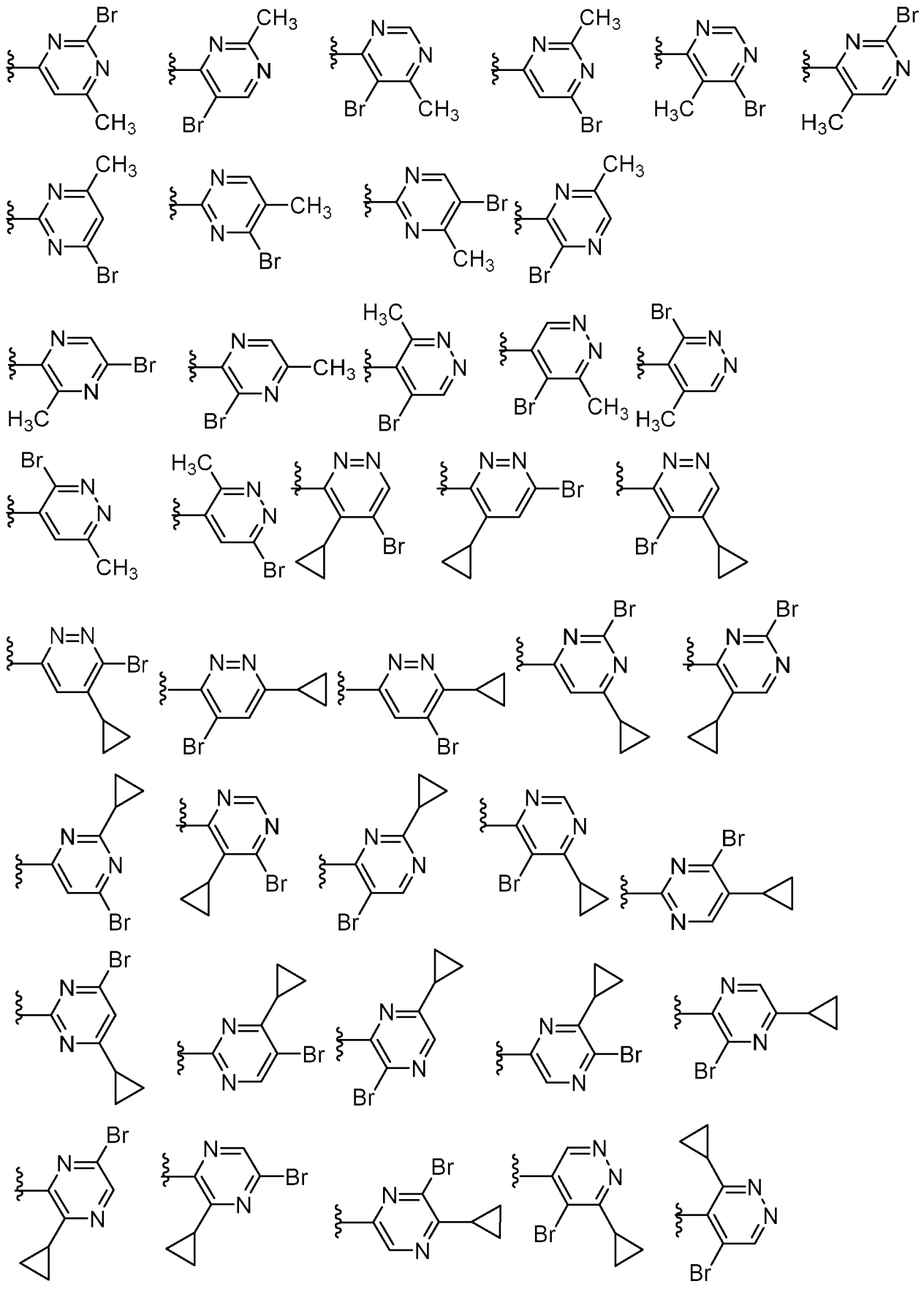


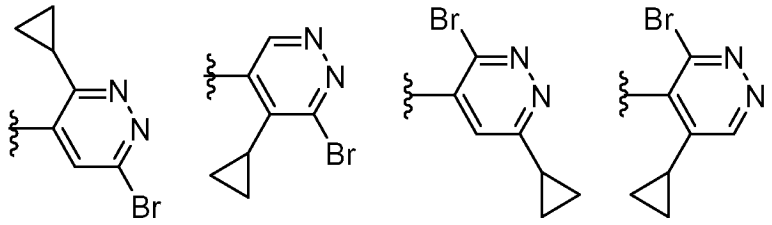




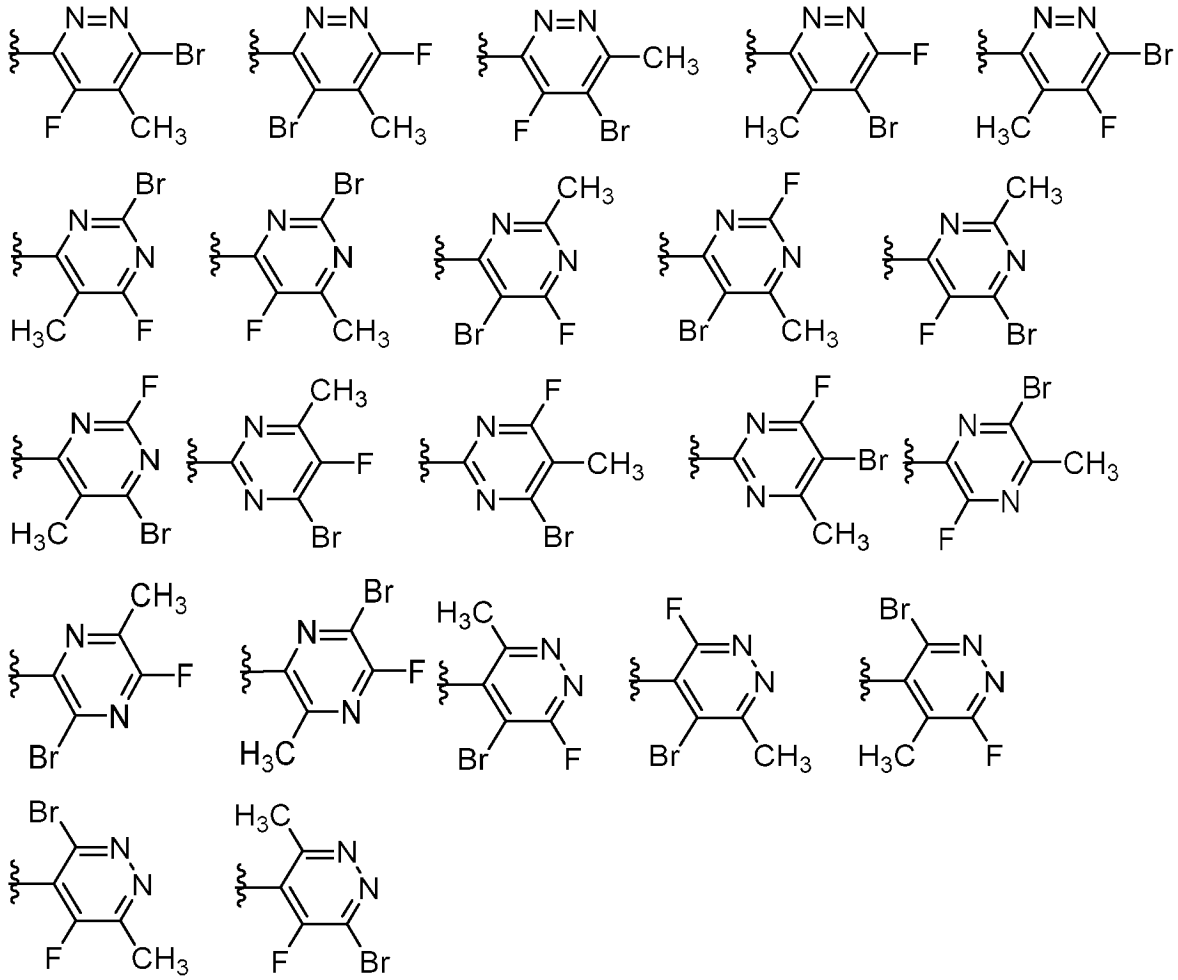
В одном варианте осуществления B4 выбран из:



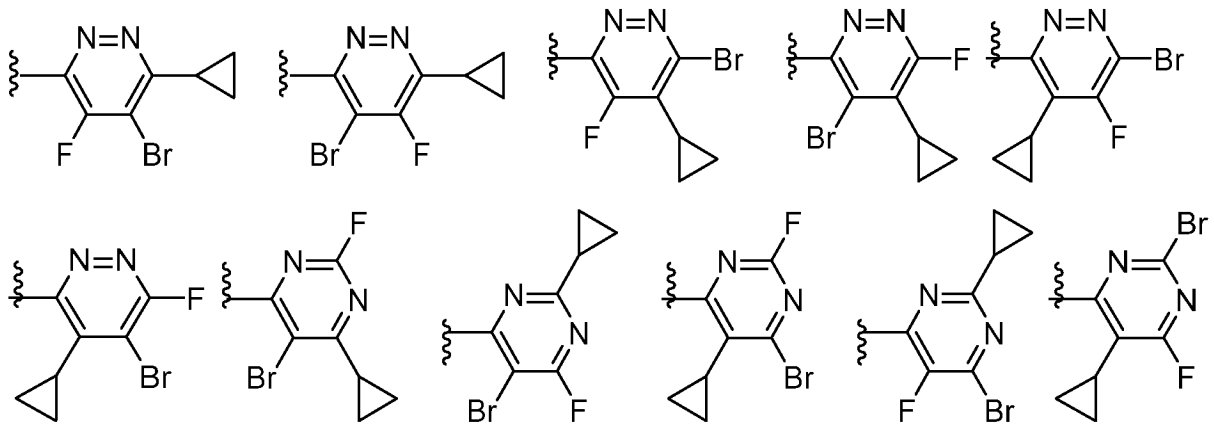


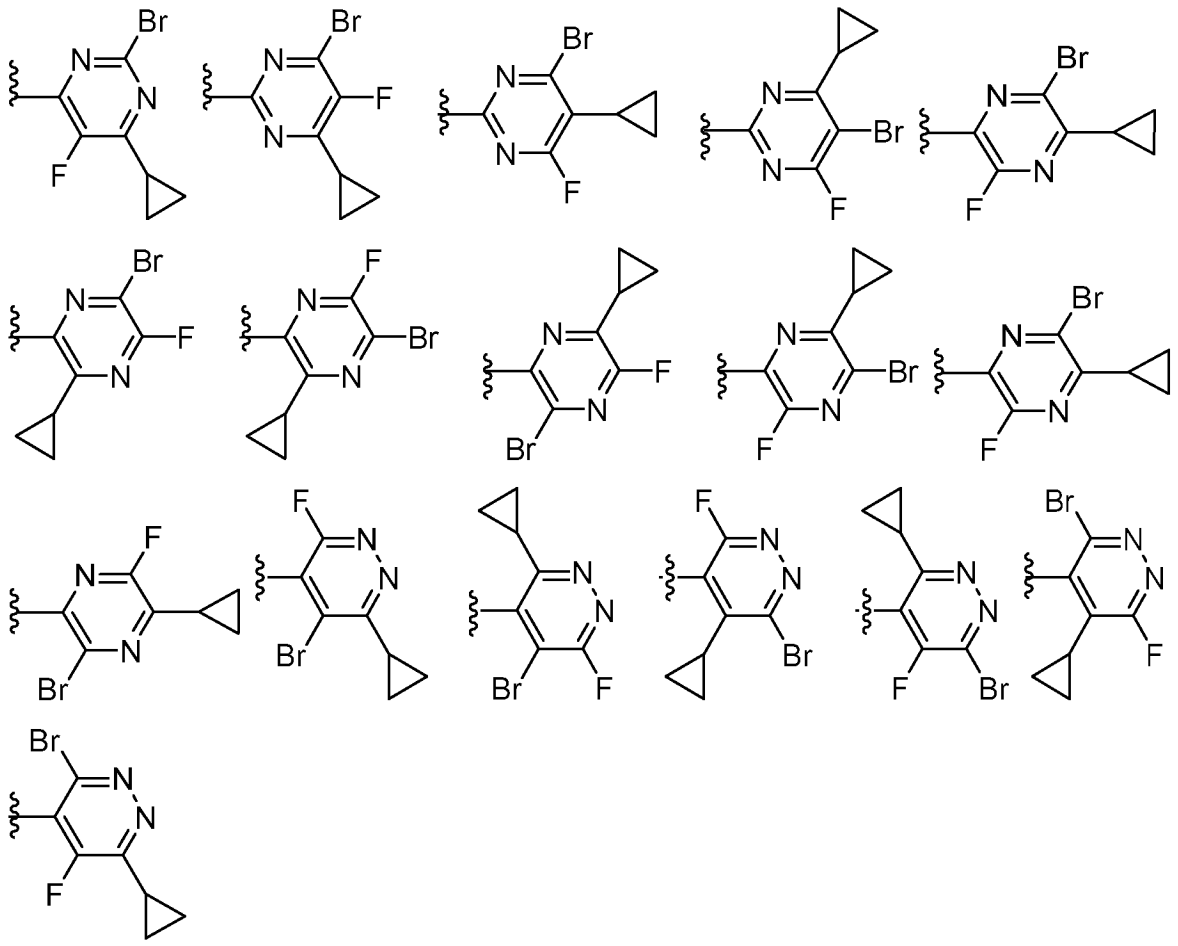


В одном варианте осуществления B4 выбран из:

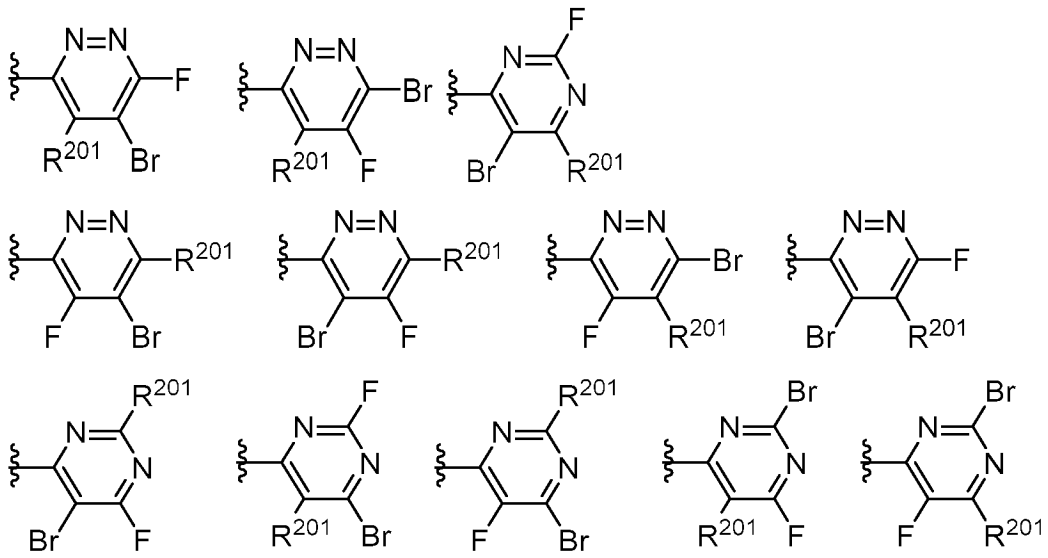


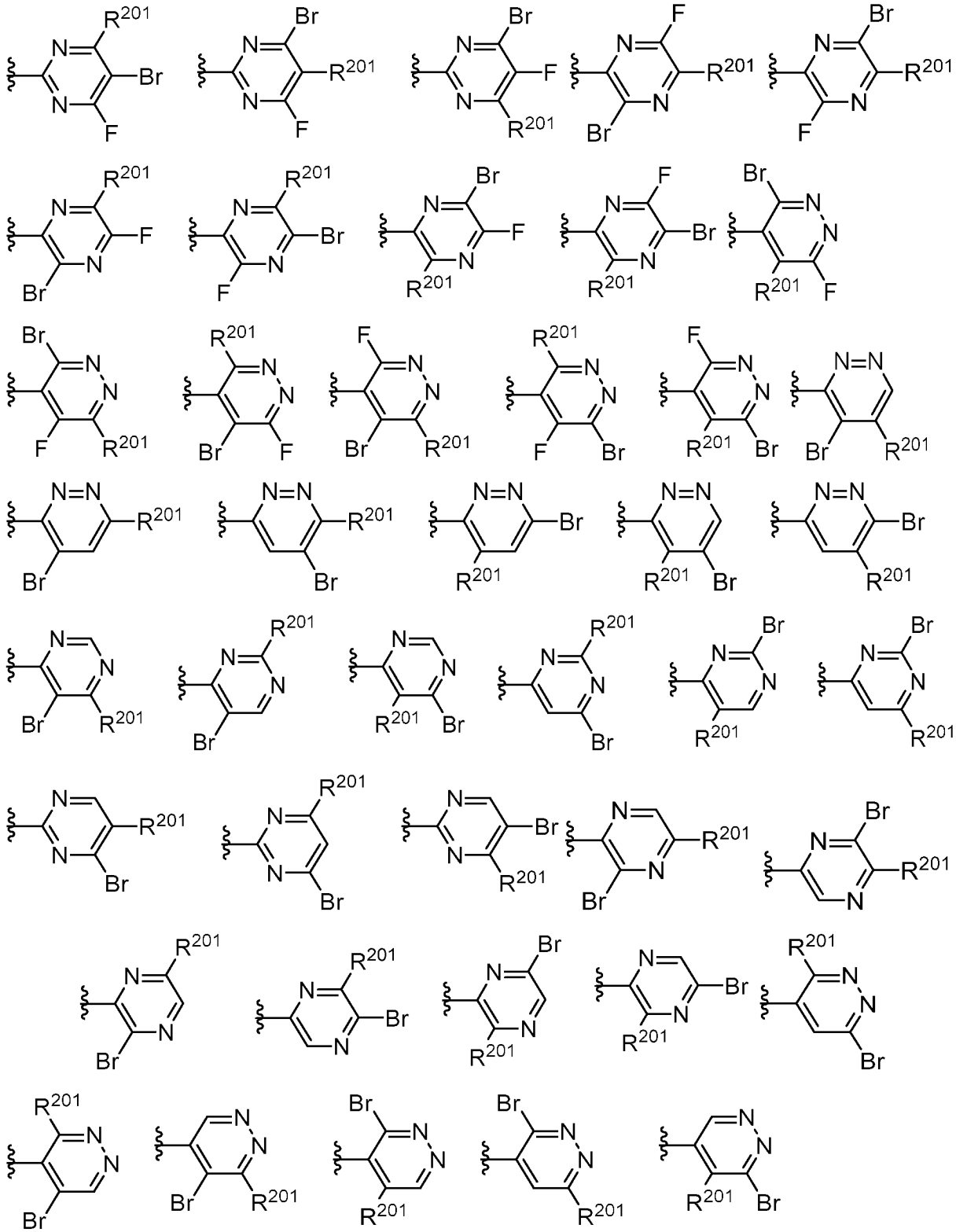
В одном варианте осуществления B4 выбран из:

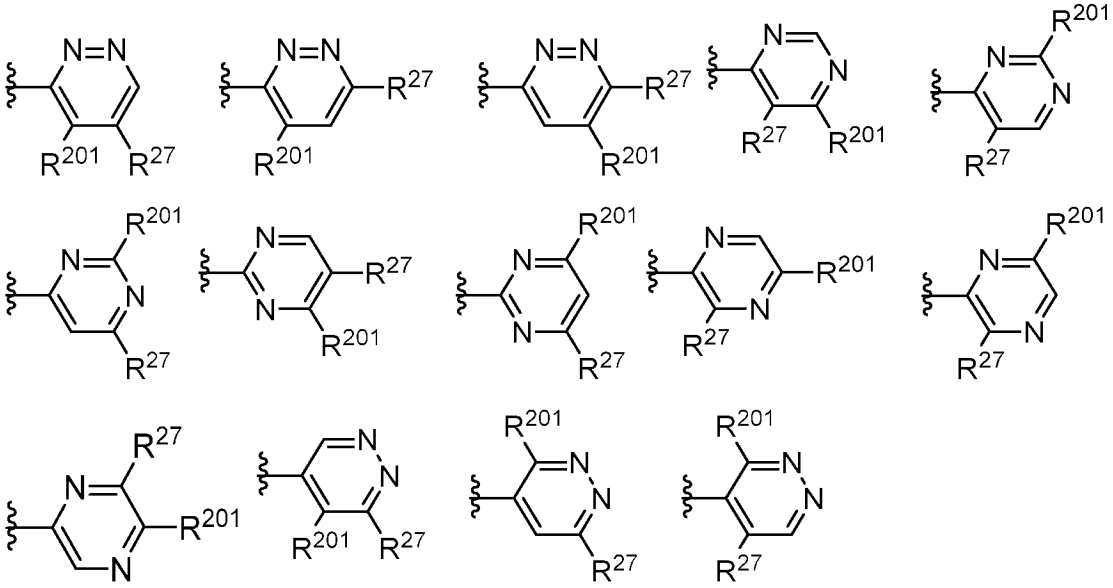




В одном варианте осуществления B4 выбран из:

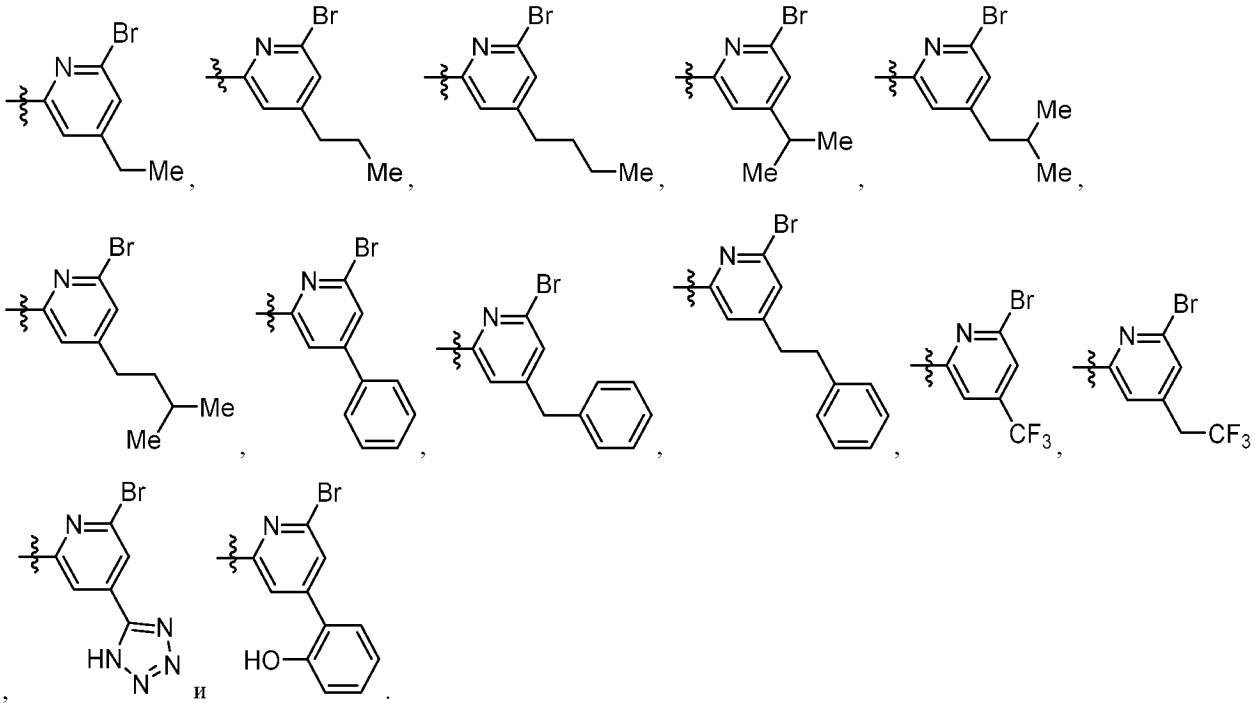




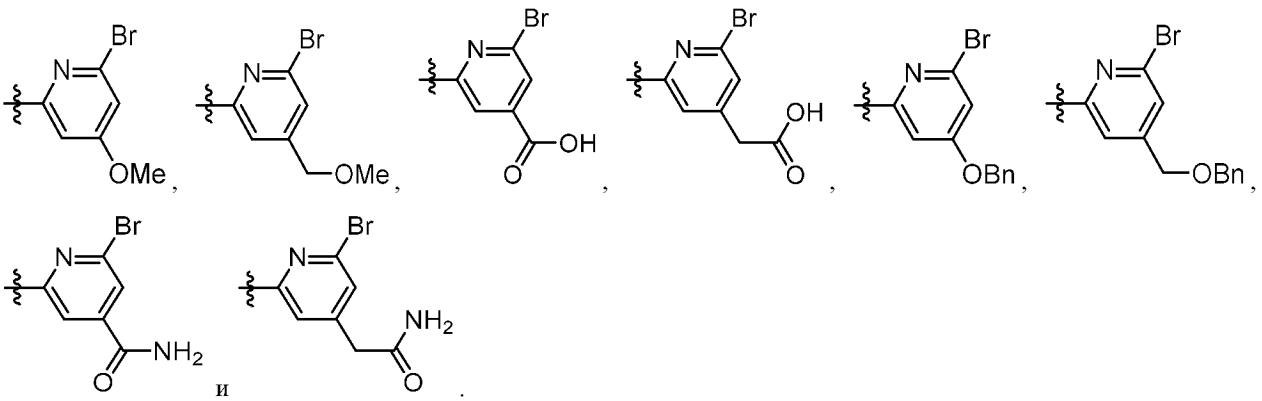


В одном варианте осуществления $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$ независимо выбраны из водорода, галогена и $C_1$-$C_6$алкила.

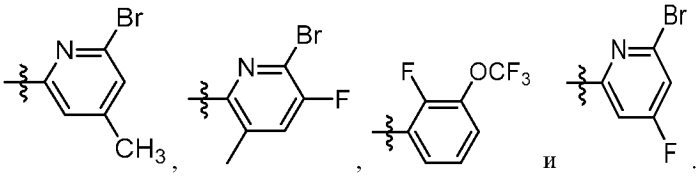
В другом варианте осуществления B4 выбран из:



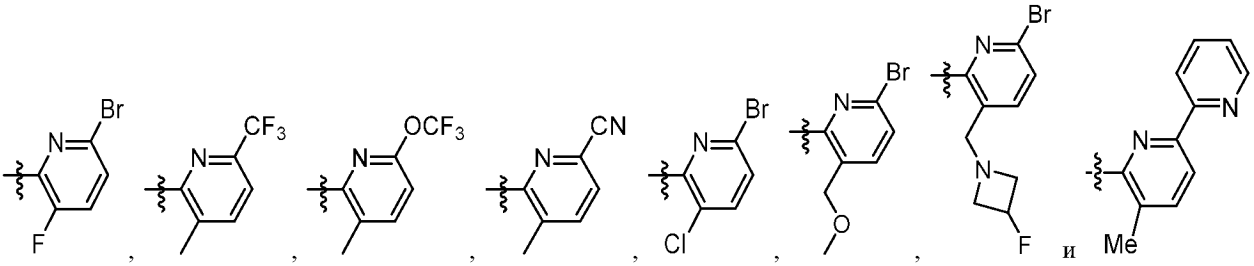
В другом варианте осуществления B4 выбран из:



В другом варианте осуществления B4 выбран из:

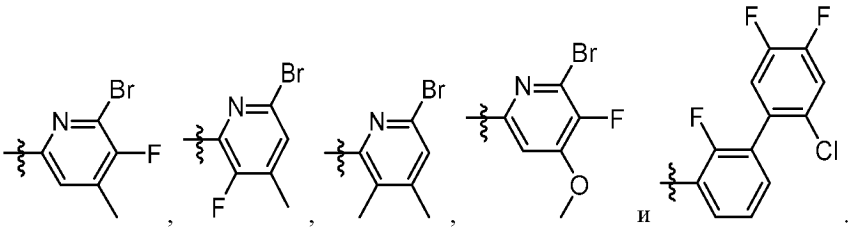


В другом варианте осуществления B4 выбран из:

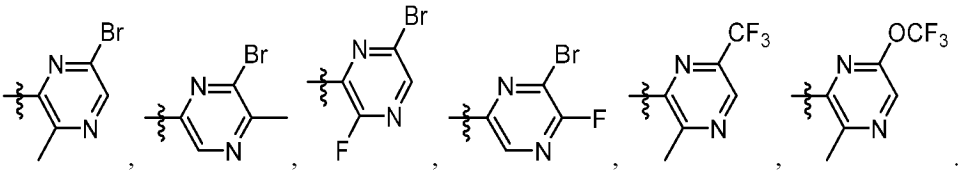


.

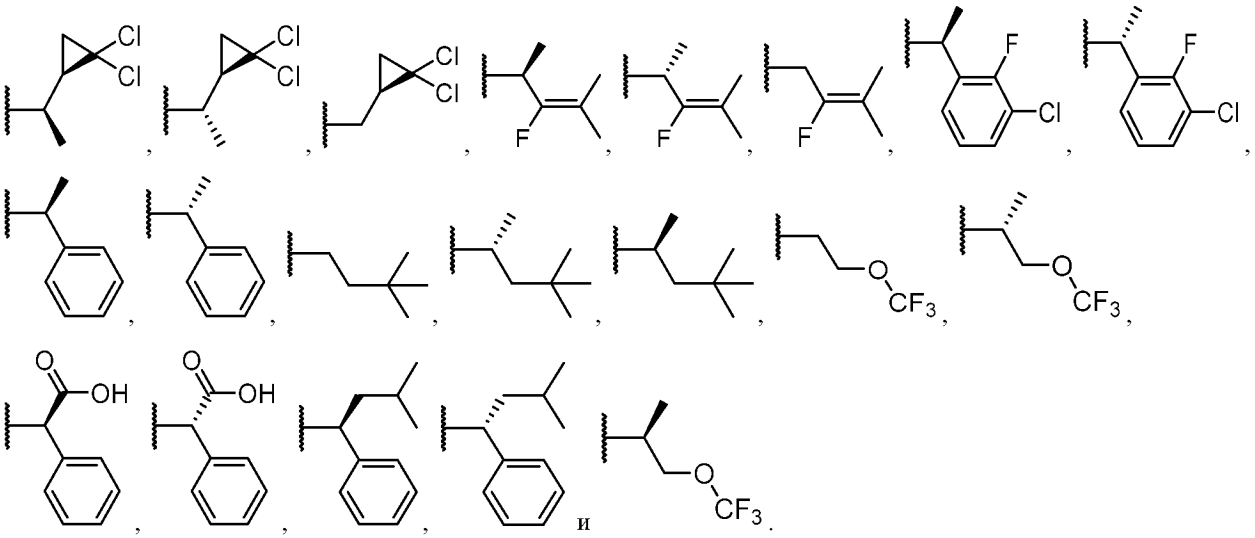
В другом варианте осуществления B4 выбран из:



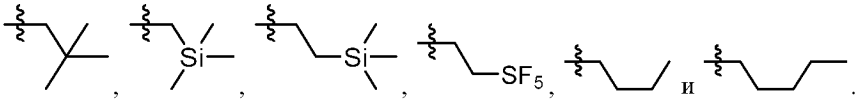
В другом варианте осуществления B4 выбран из:



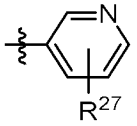
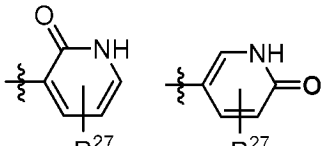
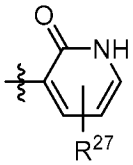
В альтернативном варианте осуществления B4 выбран из:

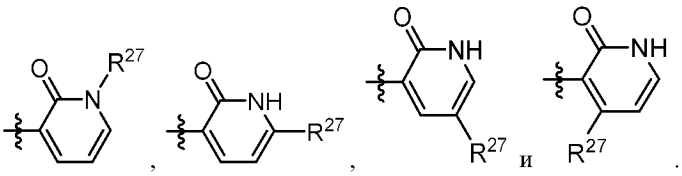


В другом альтернативном варианте осуществления B4 выбран из:

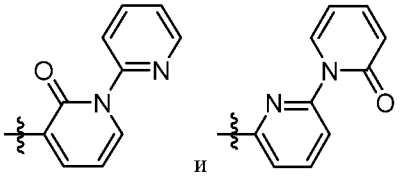


В другом альтернативном варианте осуществления B4 представляет собой –алкил-Si(алкил)$_3$ или –алкил-$SF_5$.

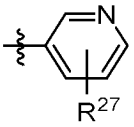
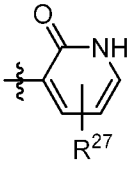
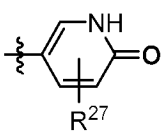
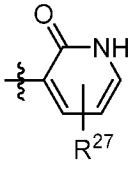
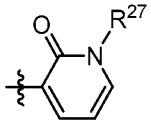
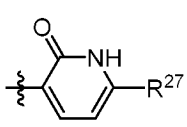
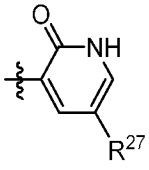
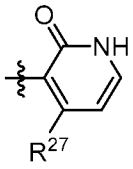
В другом альтернативном варианте осуществления B4 представляет собой кольцо B, замещенное оксо. В этом варианте осуществления если кольцо B представляет собой азот, содержащий гетероарильную группу, тогда азот также может быть замещен, как определено в настоящем документе. Например:  , замещенный оксо, может быть выбран из следующих соединений:  , и примеры включают: 



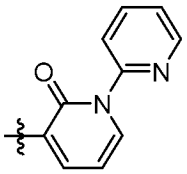
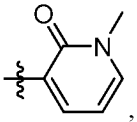
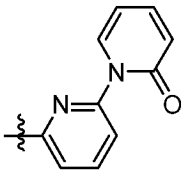
В другом альтернативном варианте осуществления B4 выбран из:



В другом альтернативном варианте осуществления $R^{32}$ представляет собой гетероарильное кольцо, замещенное оксо в соответствии с валентностью. В этом варианте осуществления, если кольцо $R^{32}$ представляет собой азот, содержащий гетероарильную группу, тогда азот также может быть замещен, как определено в настоящем

документе. Например:  , замещенный оксо, может быть выбран из следующих соединений:  и  . и примеры  включают:  ,  ,   и .

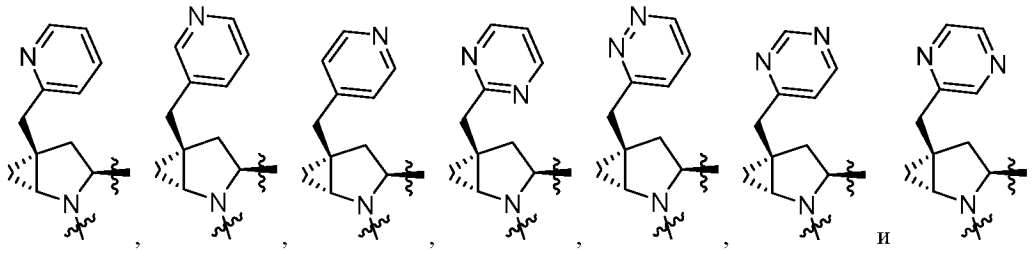
В другом альтернативном варианте осуществления $R^{32}$ выбран из:

 ,  , и  .

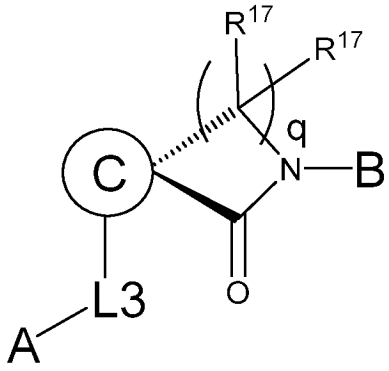
В другом альтернативном варианте осуществления B4 представляет собой алкильную группу.

В другом альтернативном варианте осуществления B4 представляет собой алкенильную группу.

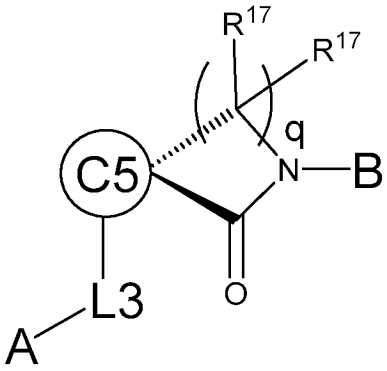
В другом варианте осуществления C4 выбран из:

 и .

В одном варианте осуществления L2 представляет собой спироциклический линкер, присоединенный к кольцу C таким образом, что полученное соединение Формулы I представляет собой:

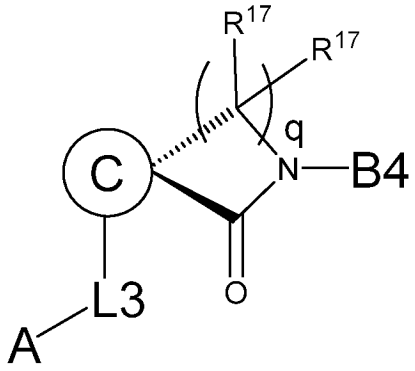
 .

В одном варианте осуществления L2 представляет собой спироциклический линкер, присоединенный к кольцу C таким образом, что полученное соединение Формулы II представляет собой:

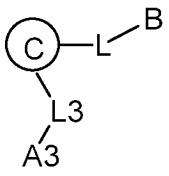



.

В одном варианте осуществления L2 представляет собой спироциклический линкер, присоединенный к кольцу C таким образом, что полученное соединение Формулы III представляет собой:

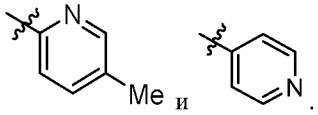



.



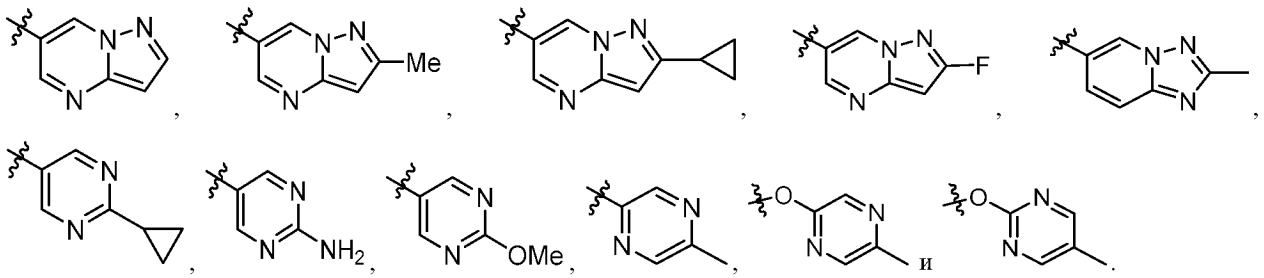

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы .

В одном варианте осуществления $R^{32}$ выбран из:

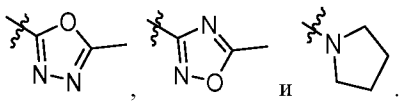



.

В одном варианте осуществления $R^{32}$ выбран из:

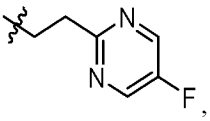
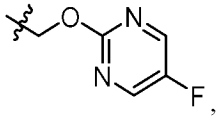
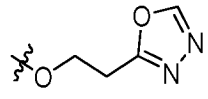
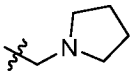


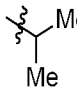
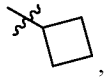
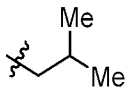
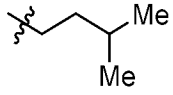
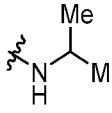
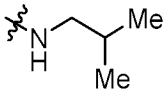
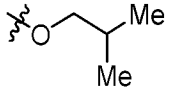
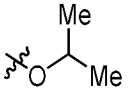
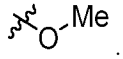

В альтернативном варианте осуществления $R^{32}$ выбран из:




.

В альтернативном варианте осуществления $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$ или $R^{15}$ представляет собой –алкил–$R^{32}$ или –O–алкил–$R^{32}$.

В альтернативном варианте осуществления $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$ или $R^{15}$ представляет собой  ,  ,  или  .

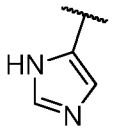
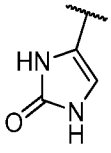
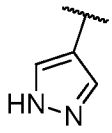
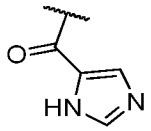
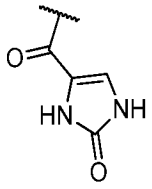
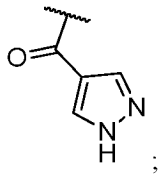
В одном варианте осуществления $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$ или $R^{15}$ представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В одном варианте осуществления $X^{31}$ выбран из N и $CR^{54}$;

В другом варианте осуществления $X^{31}$ представляет собой $C(R^{54})_2$;

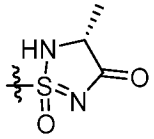
В одном варианте осуществления $X^{25}$ представляет собой O или S;

В одном варианте осуществления $R^{4'}$ выбран из -JCHO, -$JCONH_2$, -$JCONR^9R^{10}$, $JC_2$-$C_6$алканоила, -$JSO_2NH_2$, -$JSO_2NR^{21}R^{22}$, -$JC(CH_2)_2F$, -$JCH(CF_3)NH_2$, -J-галоалкил-$NH_2$, -J-галоалкил-$NR^9R^{10}$, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$JC(O)C_0$-$C_2$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -$JNR^9$($C_2$-$C_6$алканоил), -$JNR^9C(O)NR^9R^{10}$,

 ,  ,  ,  ,  и  ;

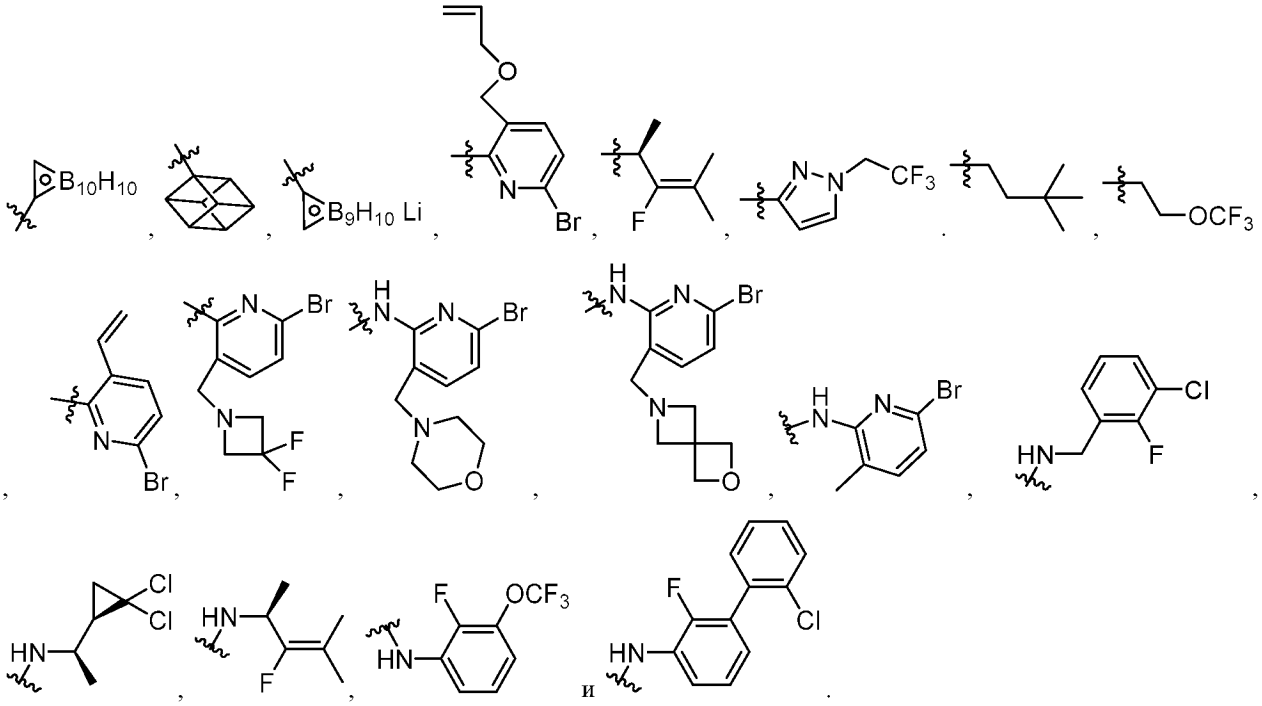
где каждый $R^{4'}$, отличный от -CHO, необязательно замещен одним или более амино, имино, галогеном, гидроксилом, циано, цианоимино, алкилом, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), галоалкилом, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

**Дополнительные варианты осуществления $R^{32}$**

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

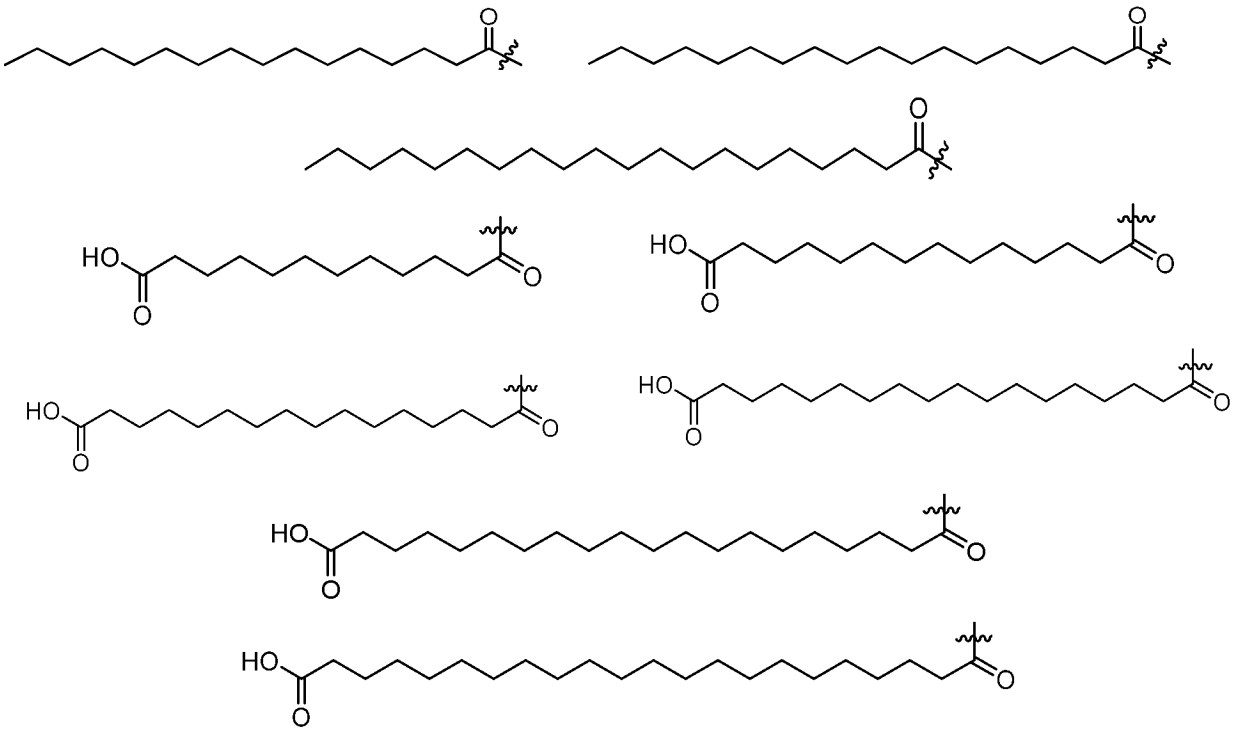
**Варианты осуществления B**

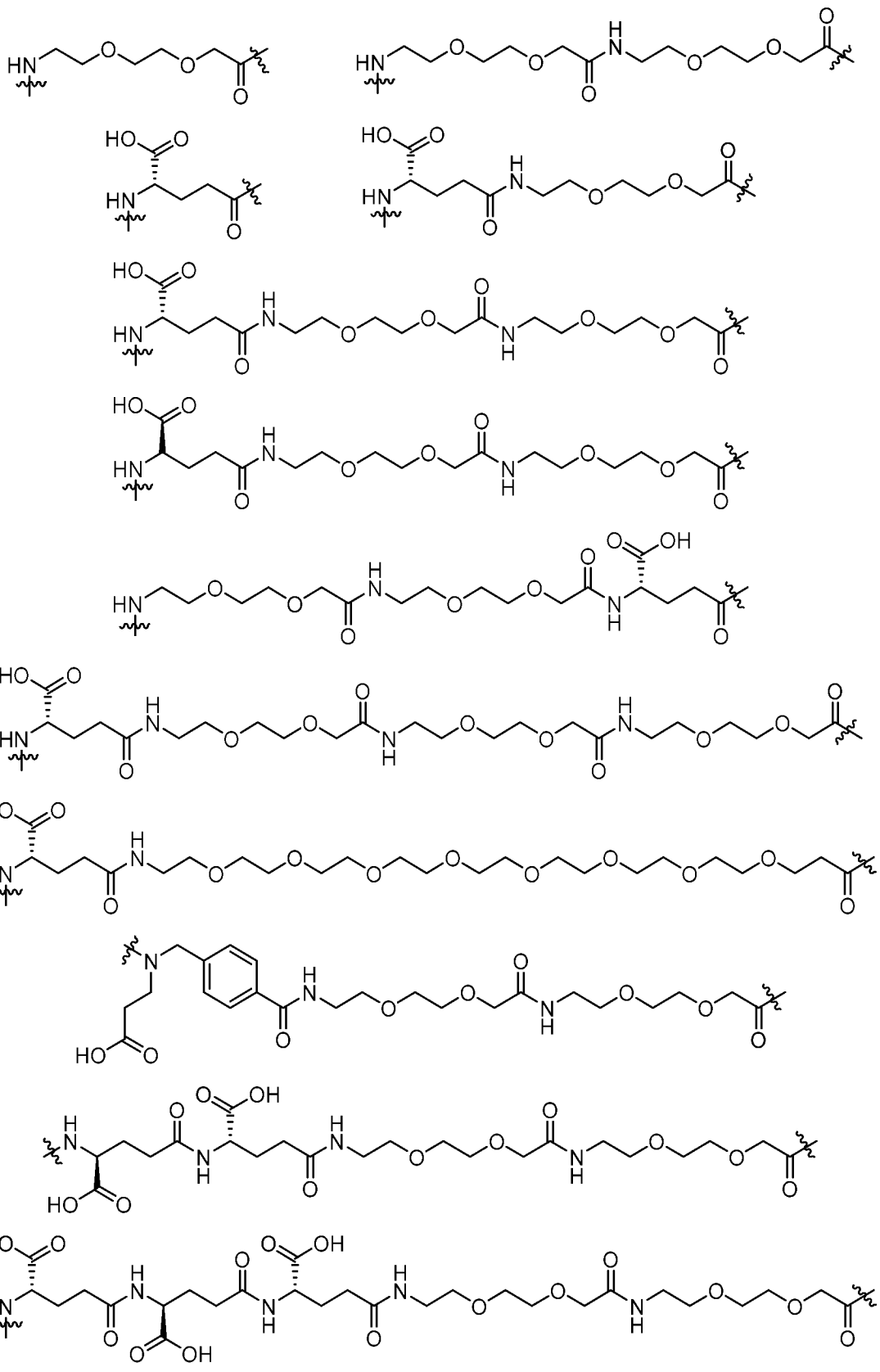
В одном варианте осуществления B выбран из:

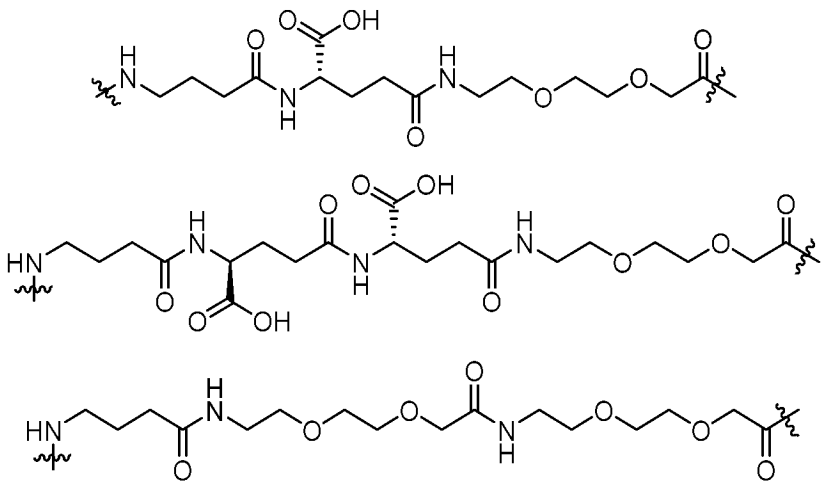


**Варианты осуществления $R^{301}$**

Примеры $R^{301}$ приведены ниже. В соединениях по настоящему изобретению $R^{301}$ моновалентно присоединен к молекуле. Двухвалентные фрагменты, представленные ниже, приведены для иллюстрации того, что $R^{301}$ может быть присоединен в любой точке и может быть ограничен, например, H, алкилом, галогеном, галоалкилом, арилом, гетероарилом и гетероциклом, где каждый может быть необязательно замещенным, как описано здесь. В одном варианте осуществления $R^{301}$ выбран из:

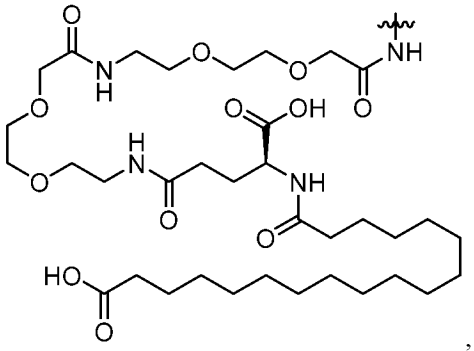
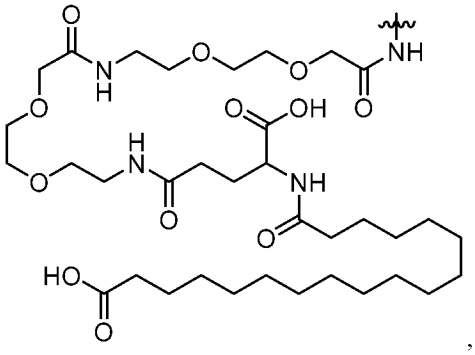
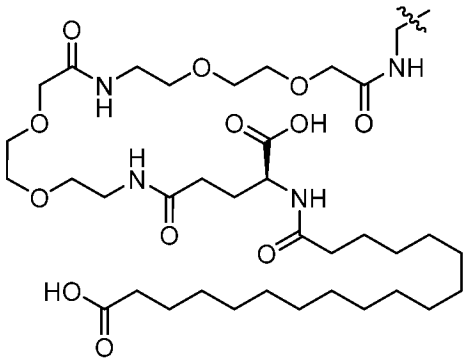
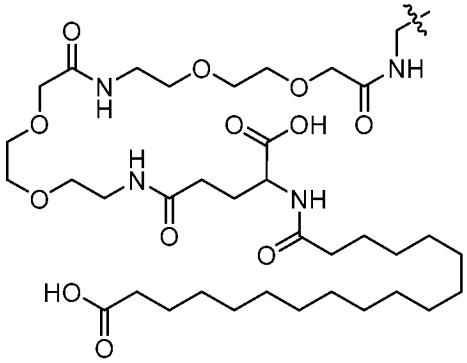


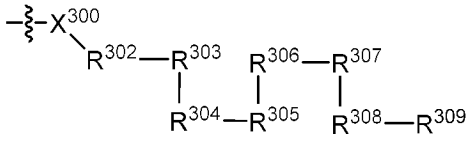


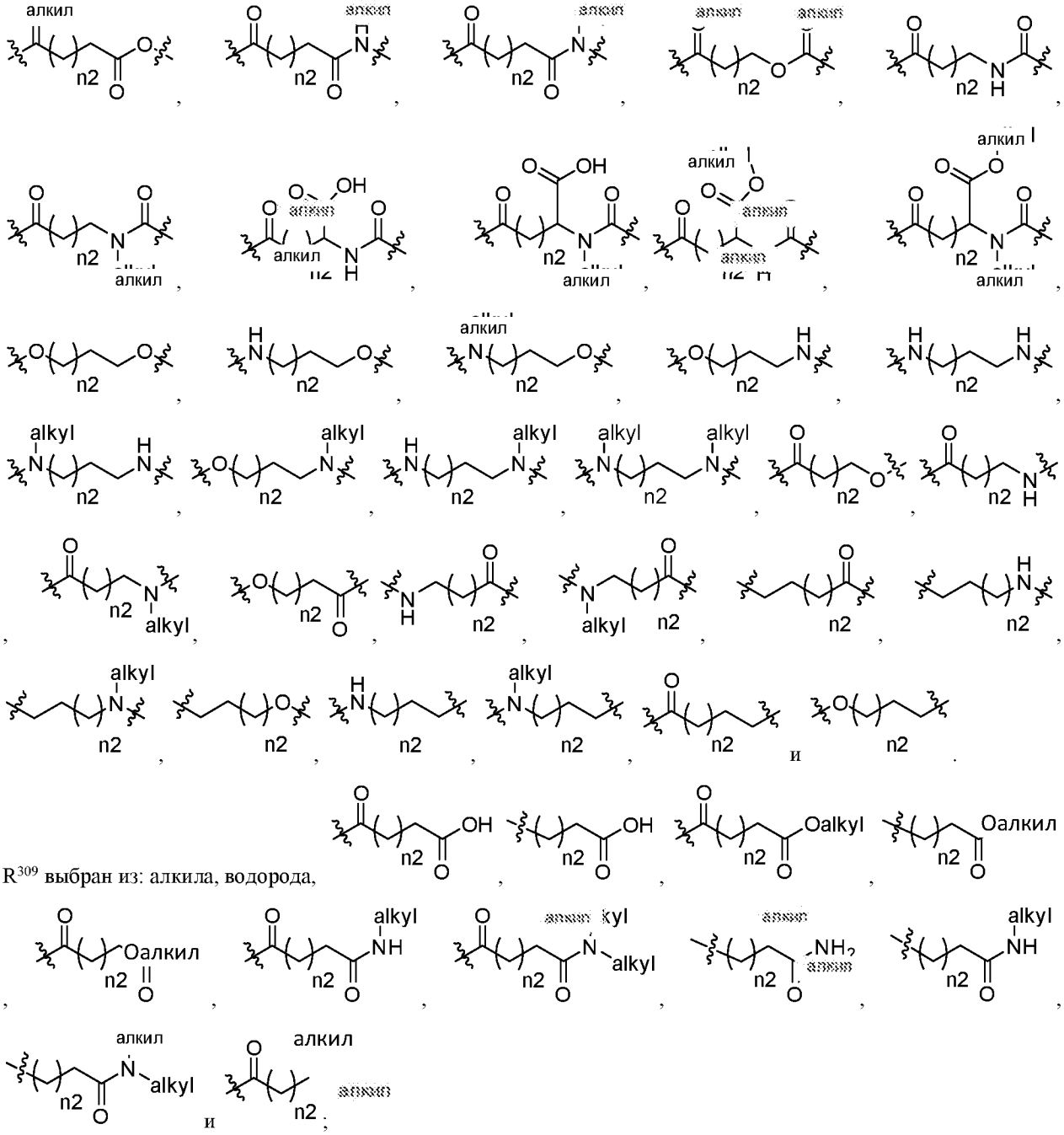


где, если этот фрагмент представлен как двухвалентная группа, он также может быть ограничен водородом, метилом, алкилом, галоалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, другим блокирующим фрагментом другого биологически активного фрагмента, или дополнительным пролекарственным фрагментом.

В одном варианте осуществления $R^{301}$ выбран из:


,

,

и

.

В одном варианте осуществления $R^{301}$ представляет собой

; где $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны из: связи, полиэтиленгликоля, природной аминокислоты, неприродной аминокислоты,



$R^{309}$ выбран из: алкила, водорода,



n2 независимо выбран в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20; и

$X^{300}$ выбран из связи, -NH-, -N(алкил)-, O, $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$ и $-CH_2-N$(алкил).

В одном варианте осуществления только 1, 2, 3, 4 или 5 $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны для связи.

В одном варианте осуществления ни один из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ не выбраны для связи.

В одном варианте осуществления только 1 из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбран для связи.

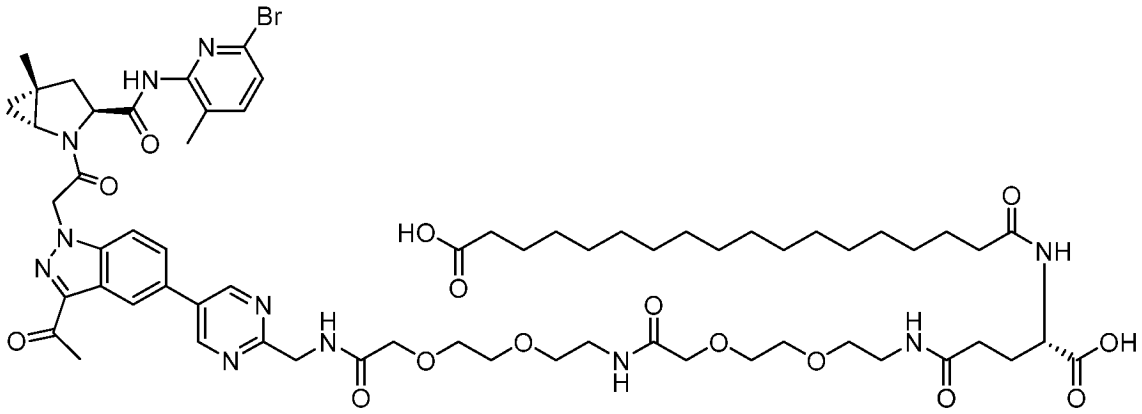
В одном варианте осуществления только 2 из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны для связи.

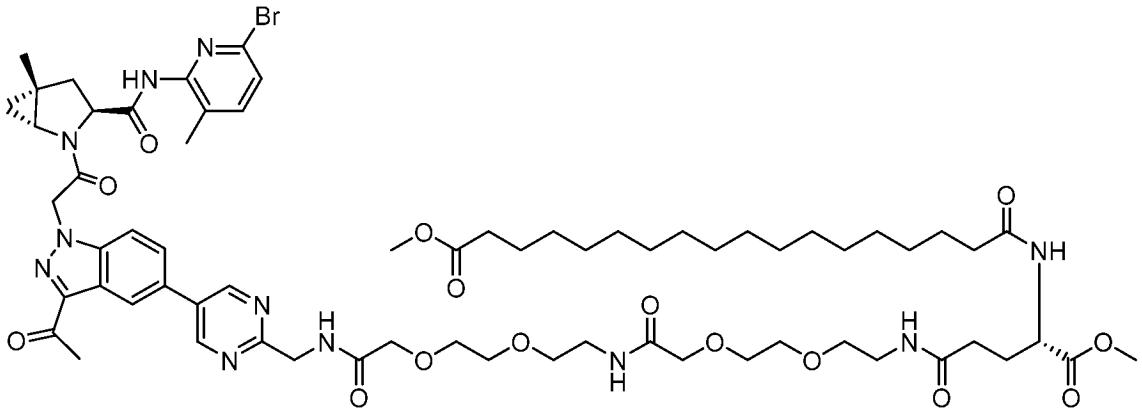
В одном варианте осуществления только 3 из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны для связи.

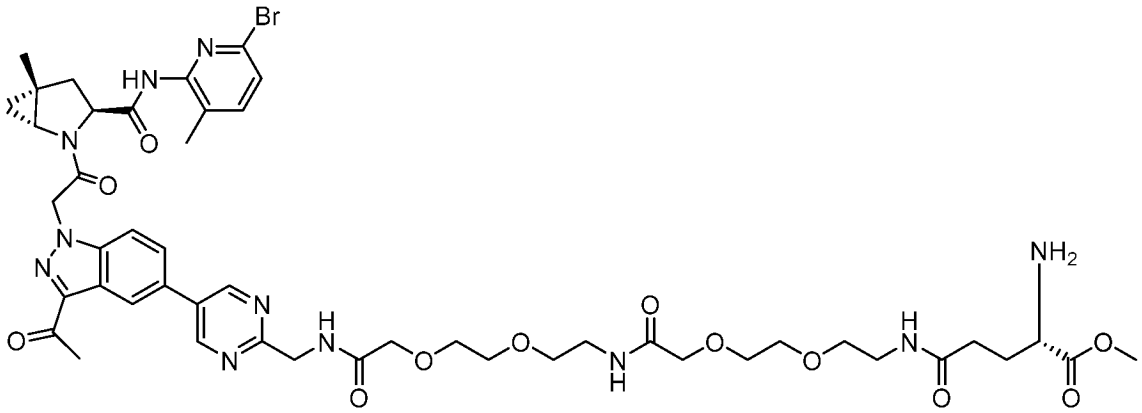
В одном варианте осуществления только 4 из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны для связи.

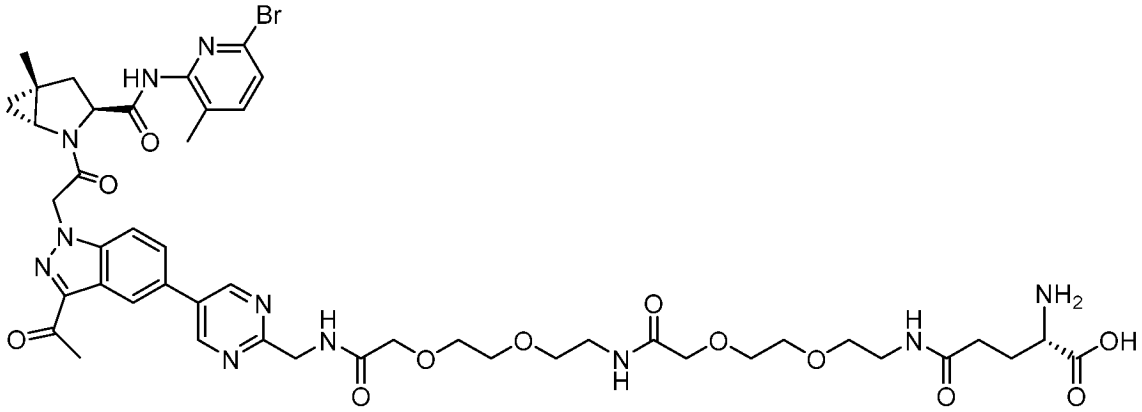
В одном варианте осуществления только 5 из $R^{302}$, $R^{303}$, $R^{304}$, $R^{305}$, $R^{306}$, $R^{307}$ и $R^{308}$ выбраны для связи.

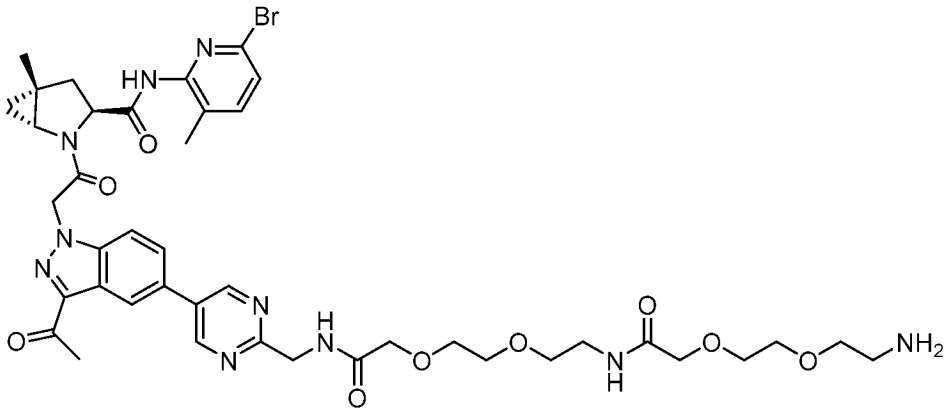
Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению с $R^{301}$ группой включают:

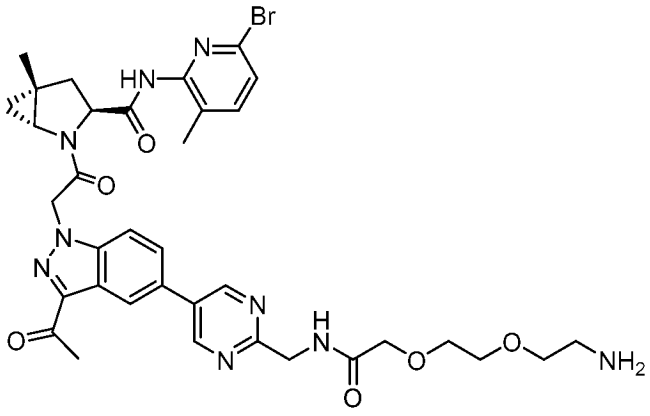


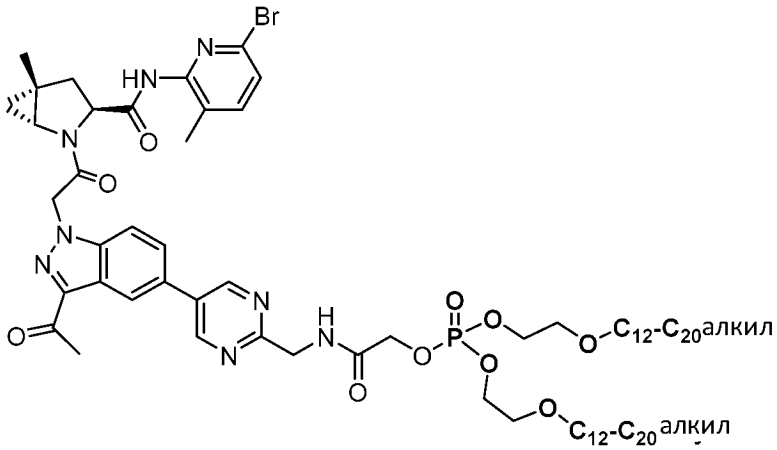


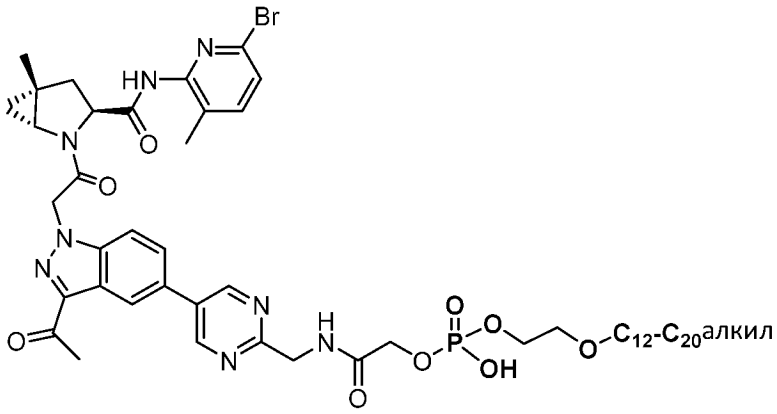


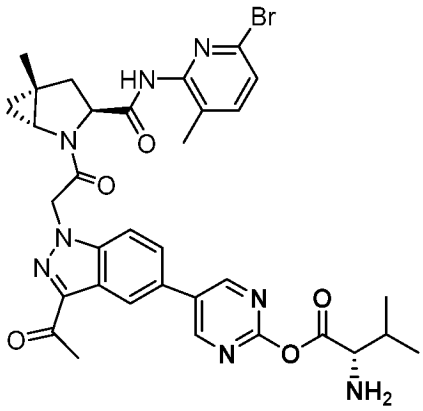


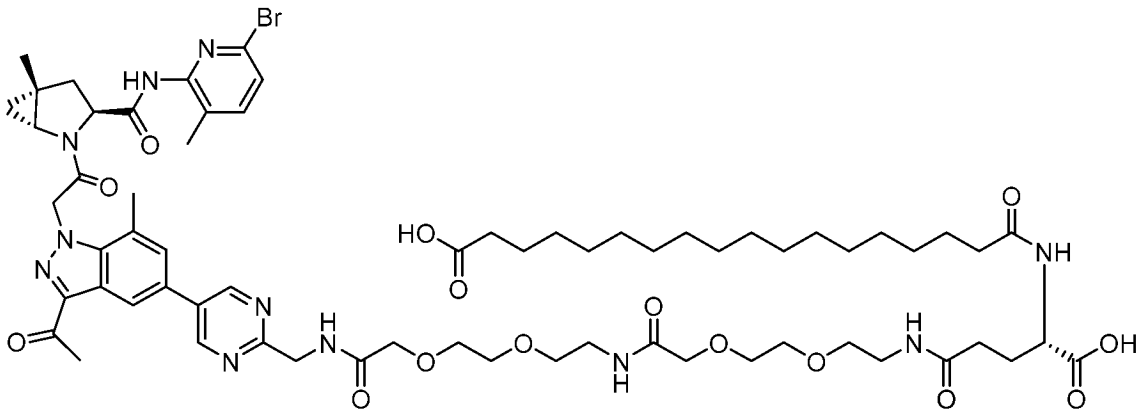


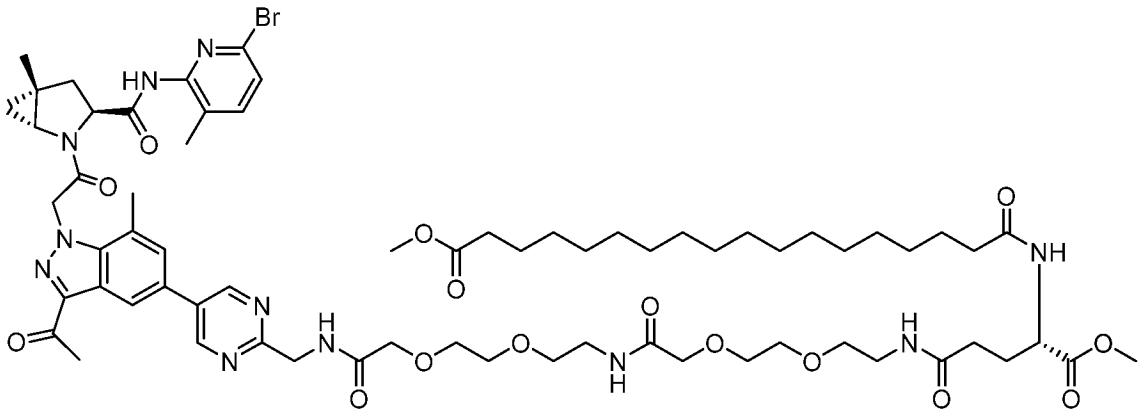


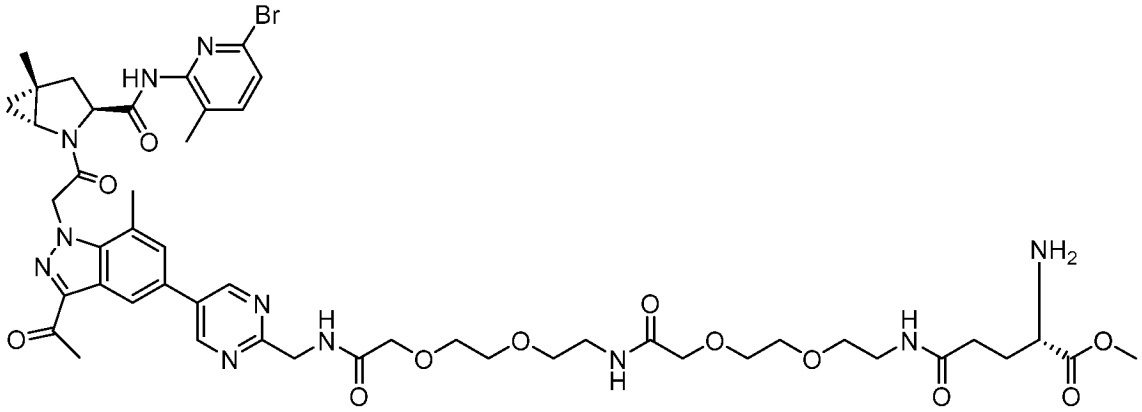

C12-C20алкил
C12-C20алкил

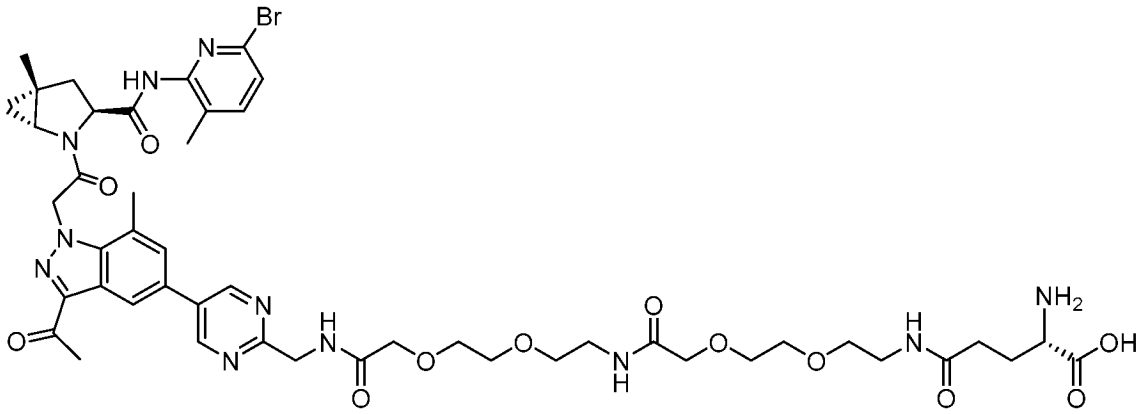


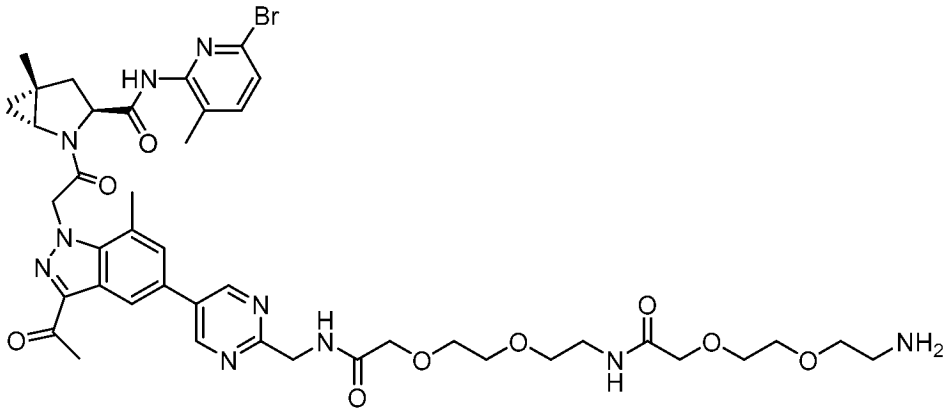


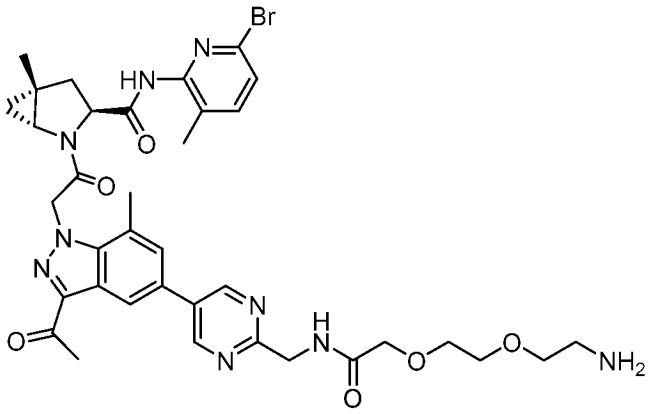


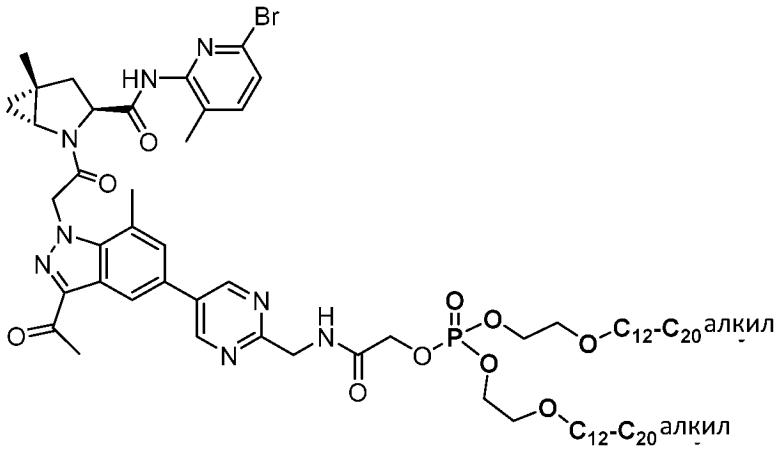


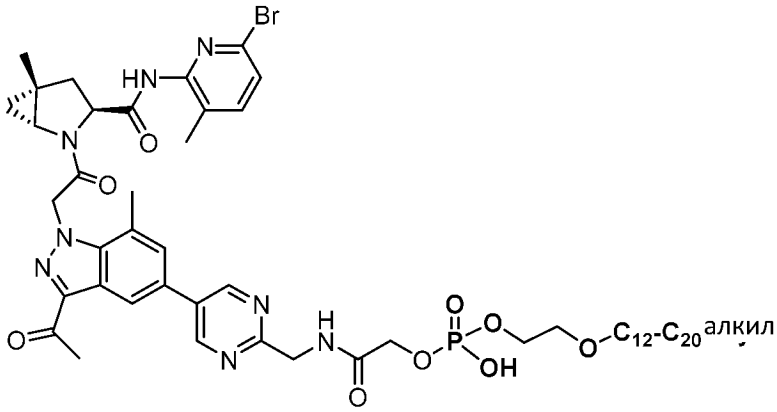


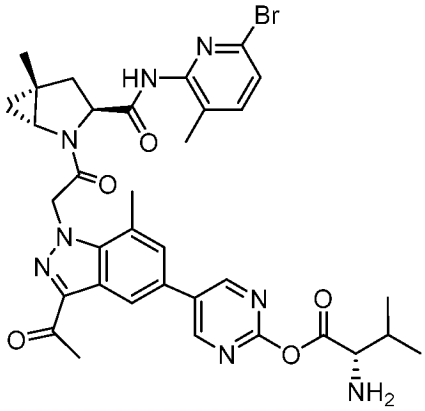


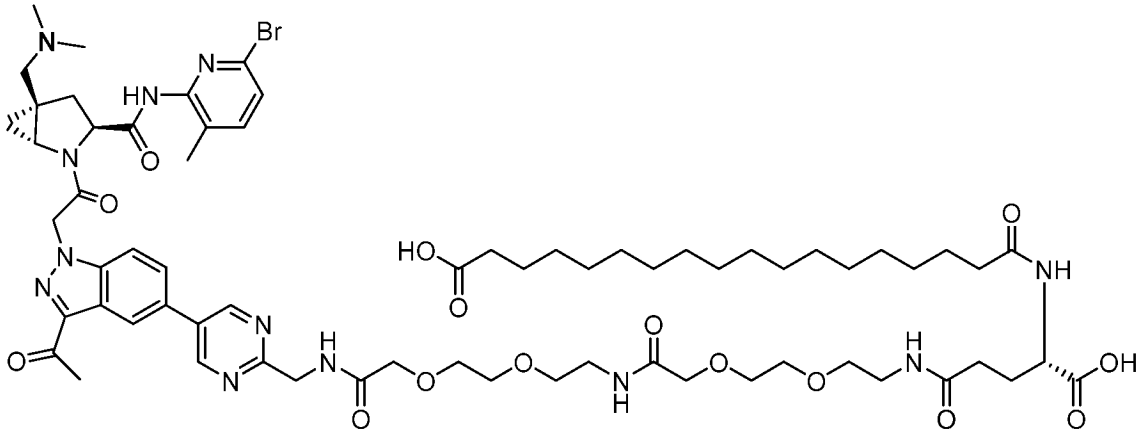


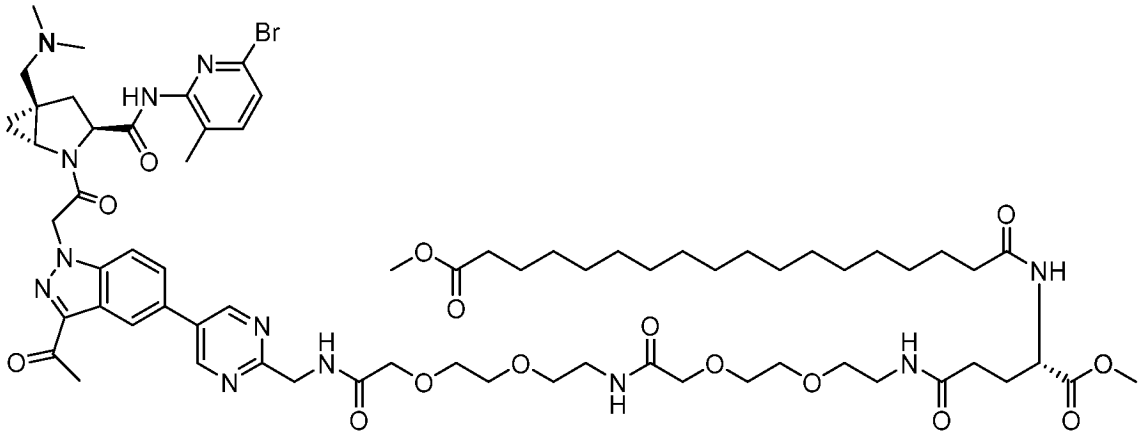


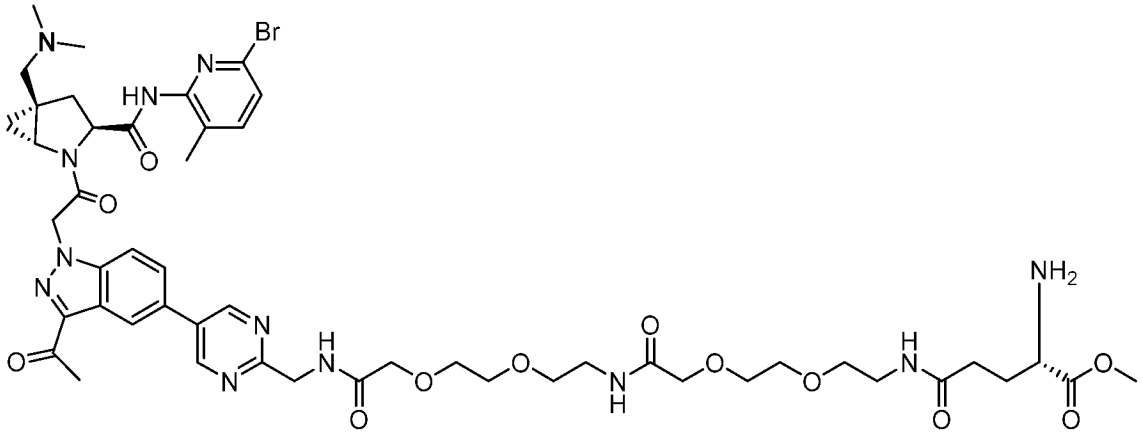


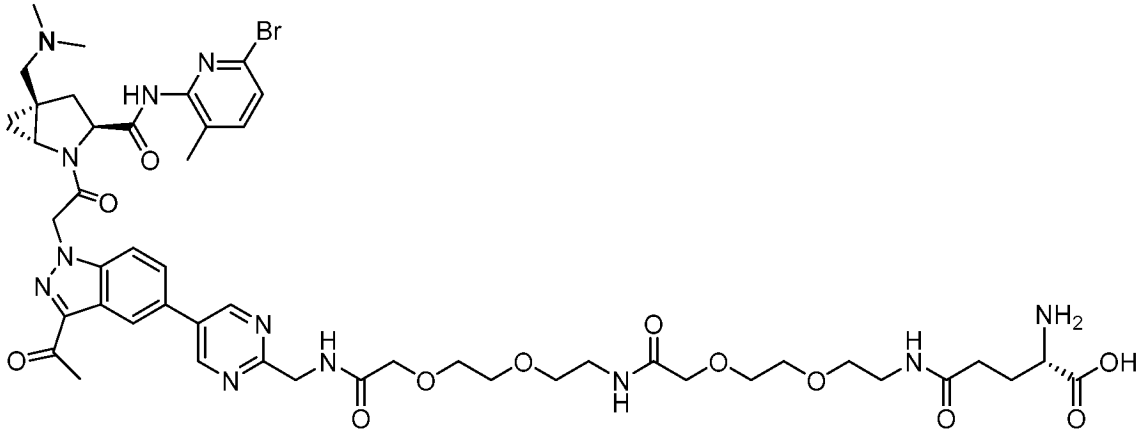


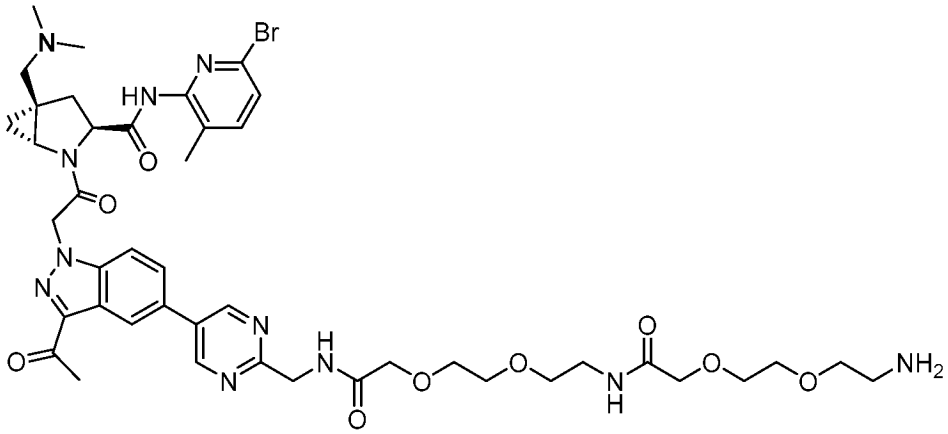


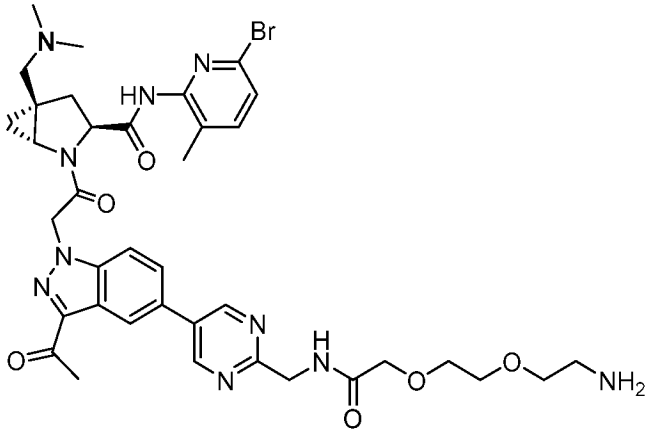


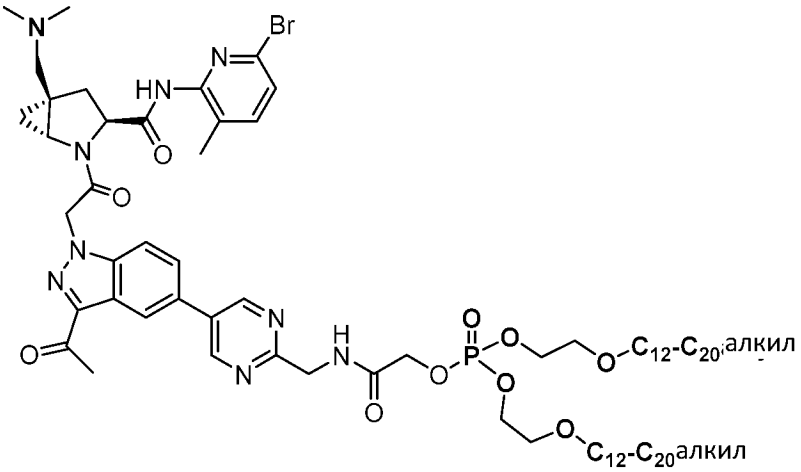


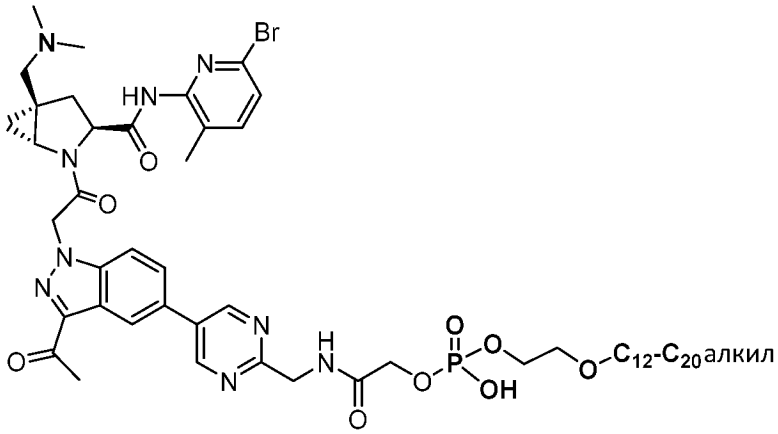


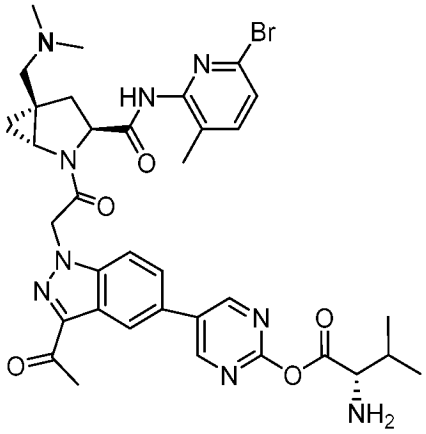


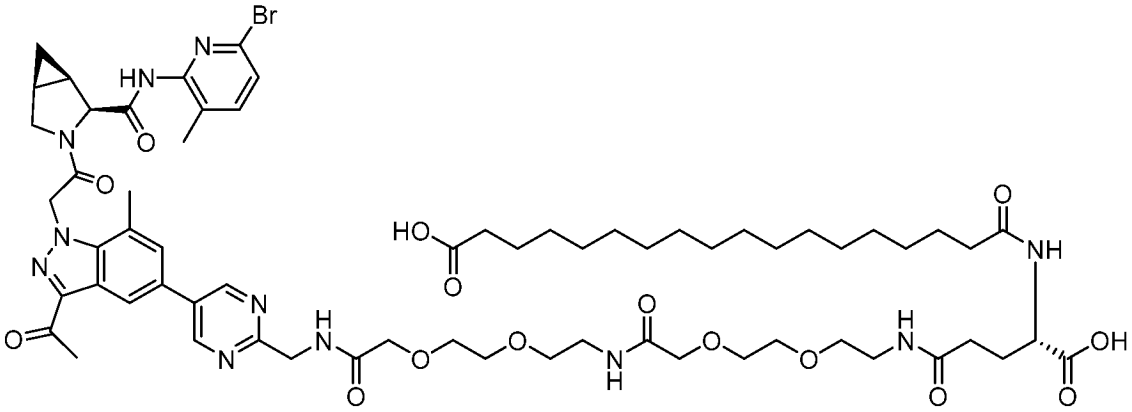


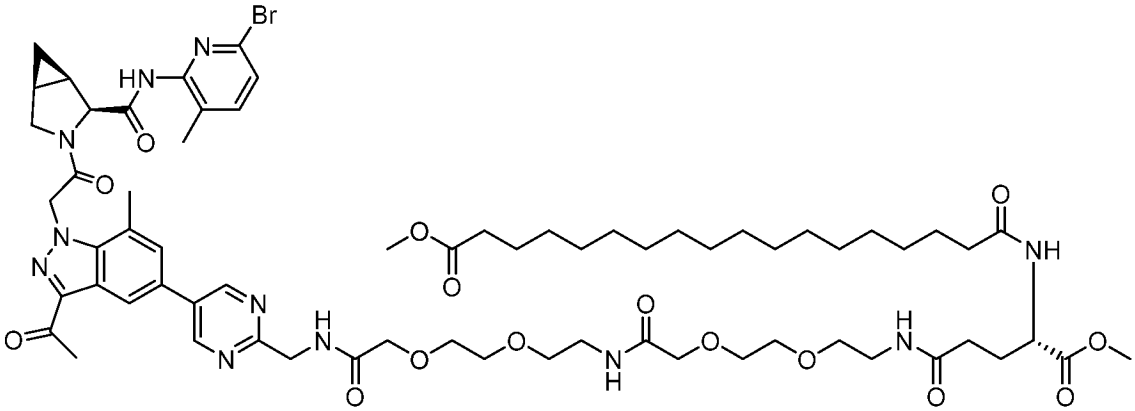


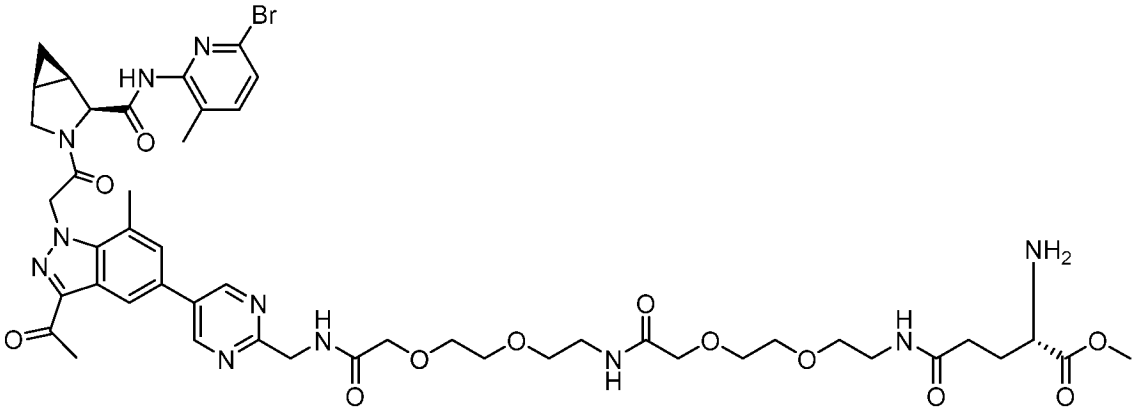

C12-C20алкил
C12-C20алкил

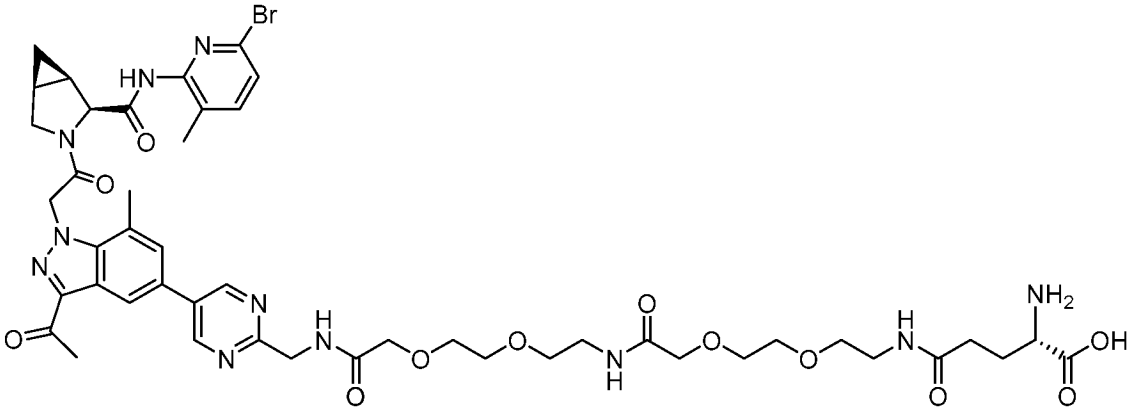

Br
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
H
N
O
P
O
O
OH
O
C12-C20алкил

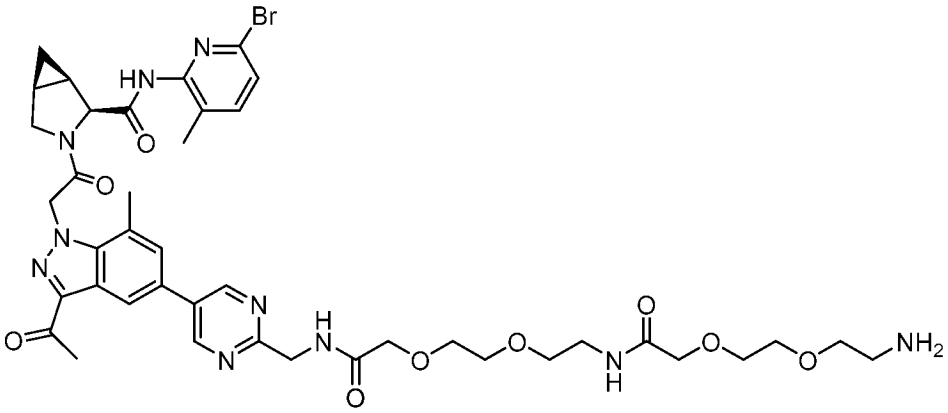

Br
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
O
O
NH2

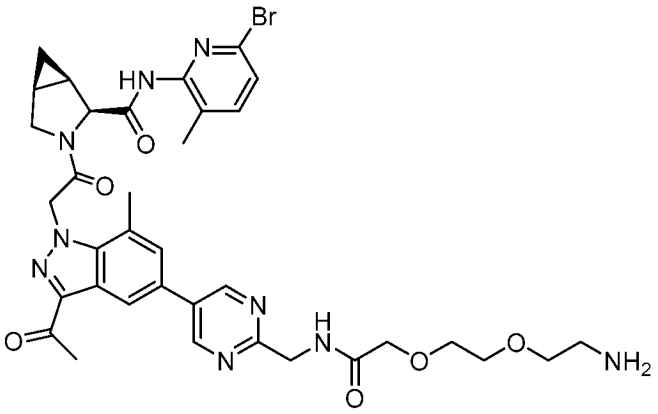

Br
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
H
N
O
O
O
N
H
O
O
O
H
N
O
O
HO
O
O
NH
OH

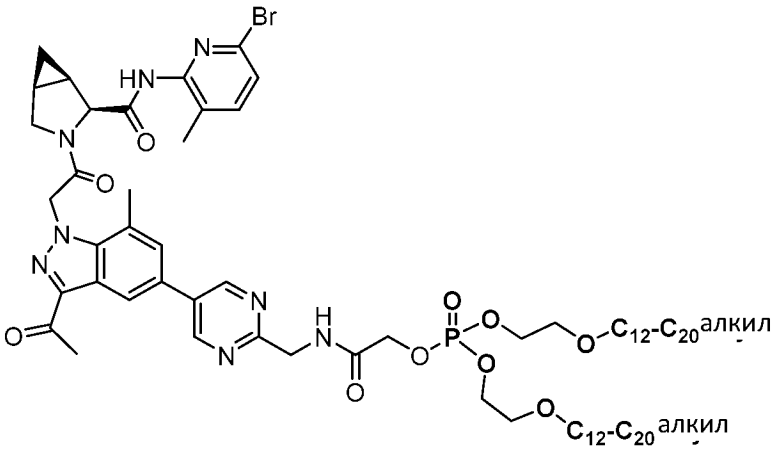

Br
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
H
N
O
O
O
N
H
O
O
O
H
N
O
O
O
O
O
NH

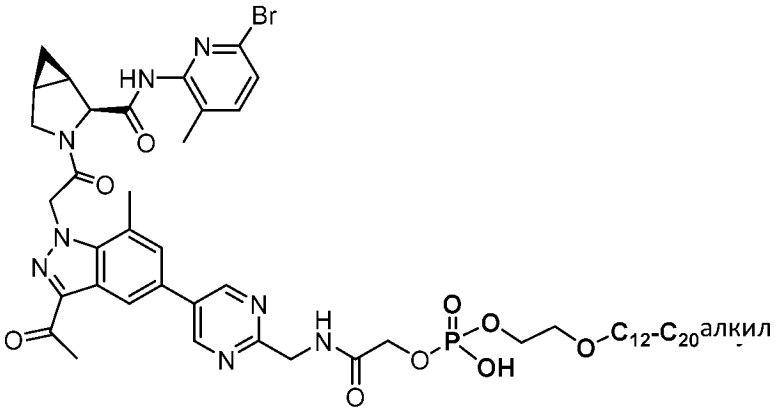


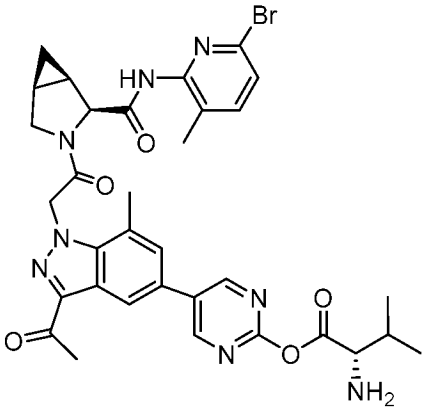


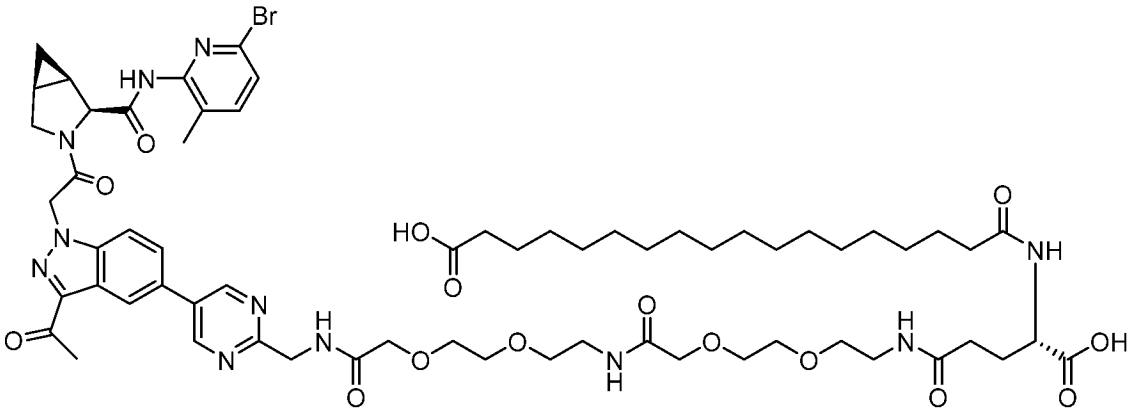


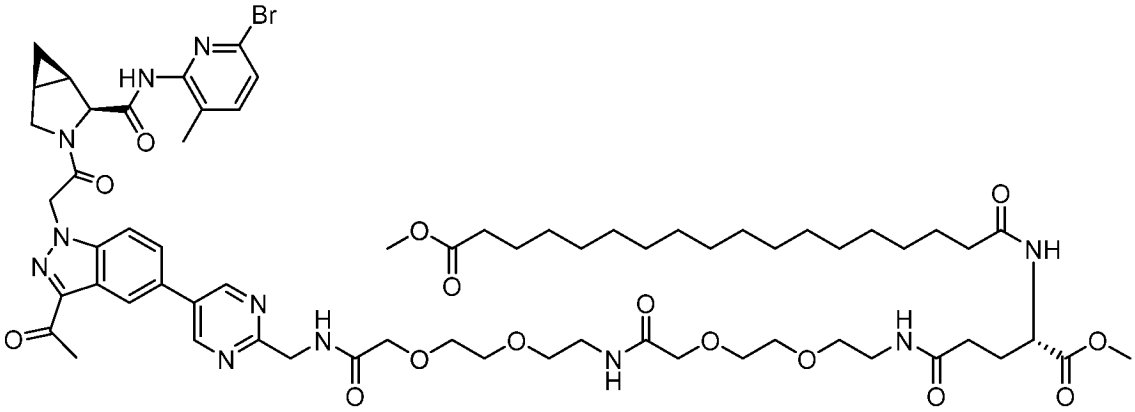


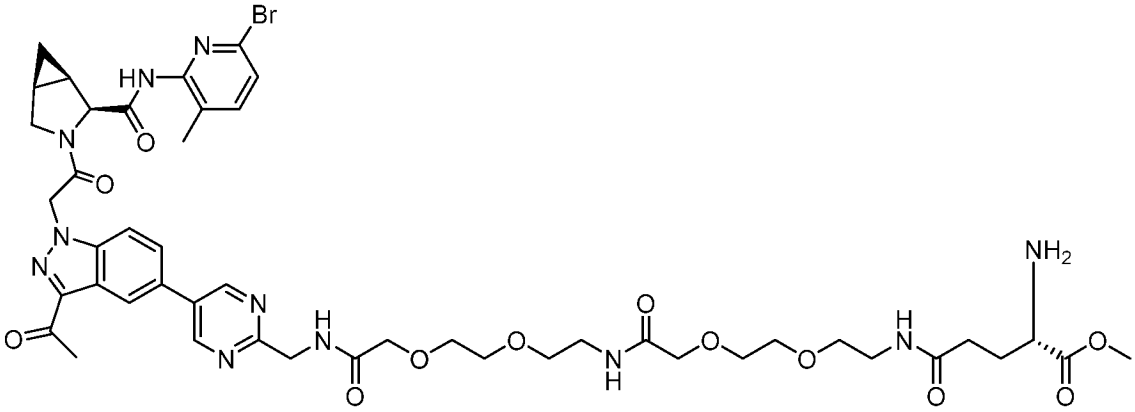


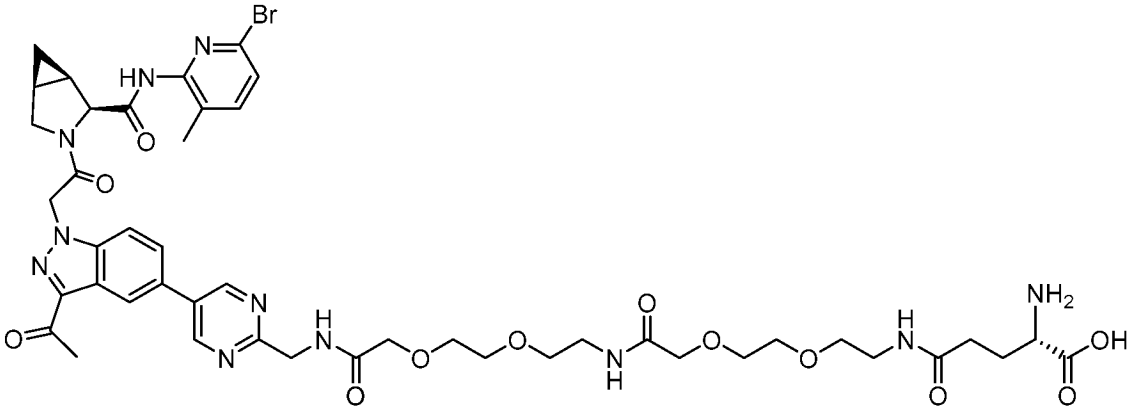


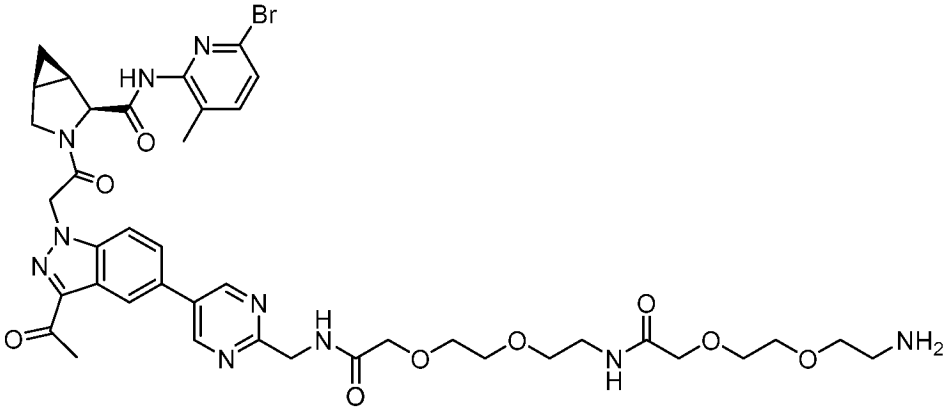


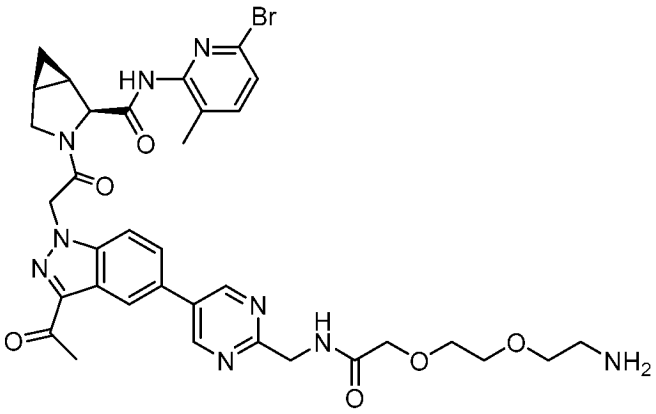


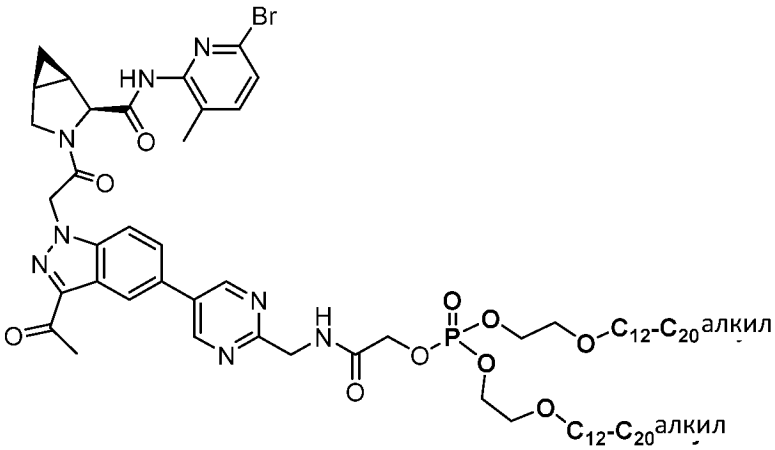


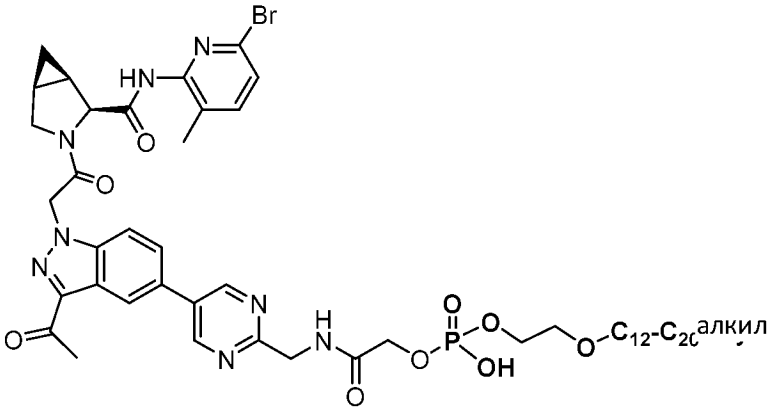


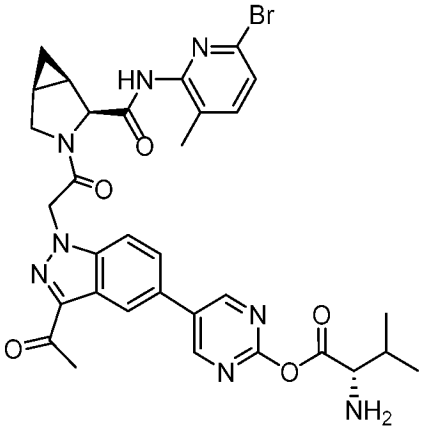


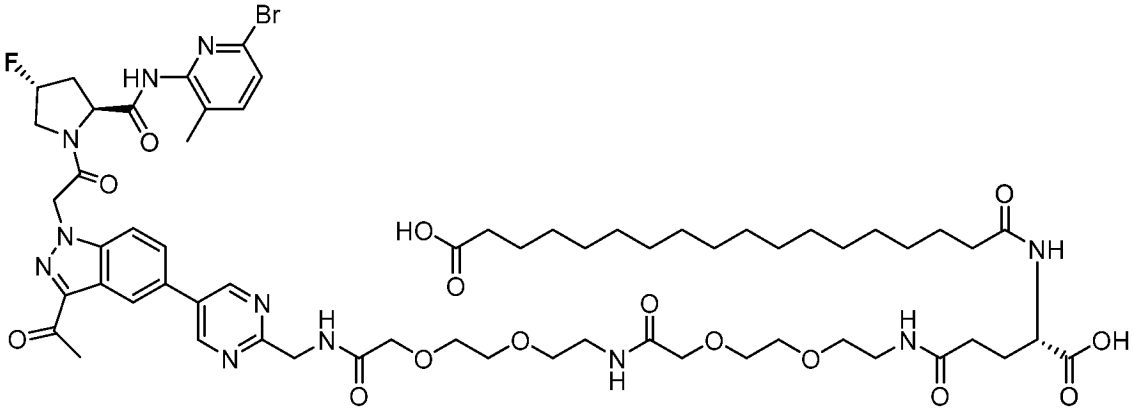


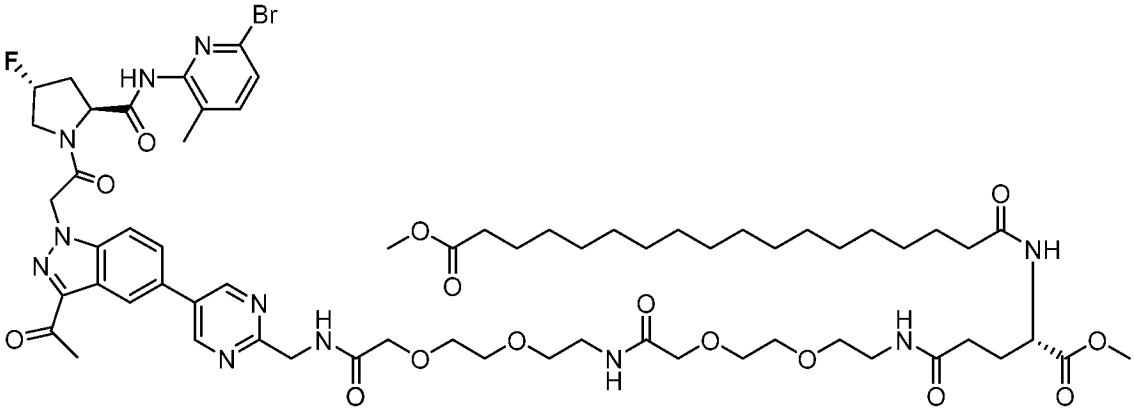


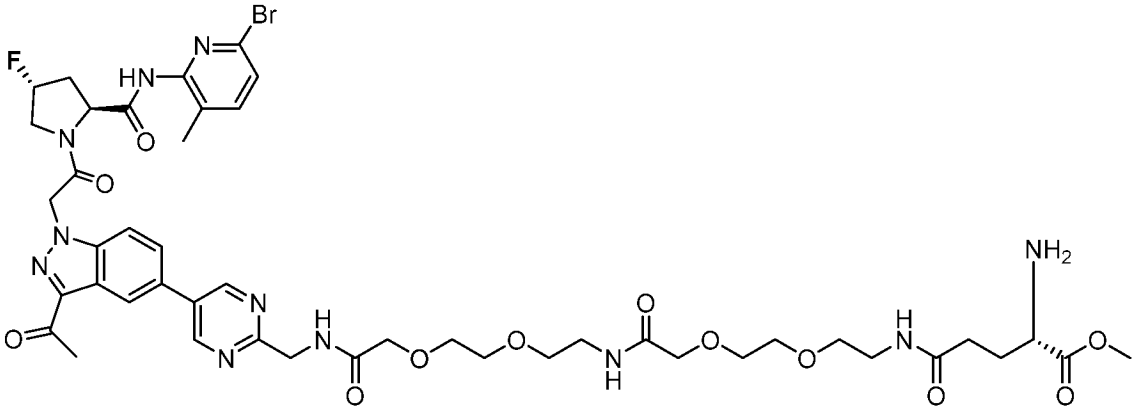


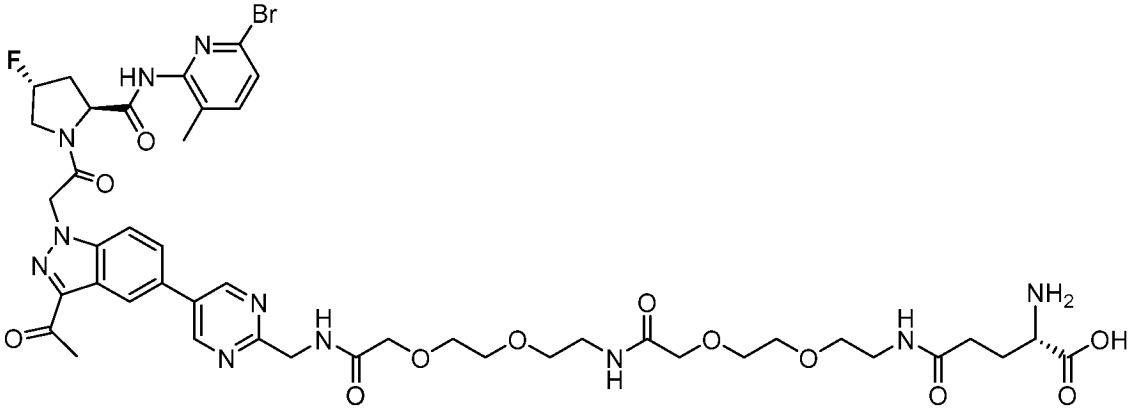


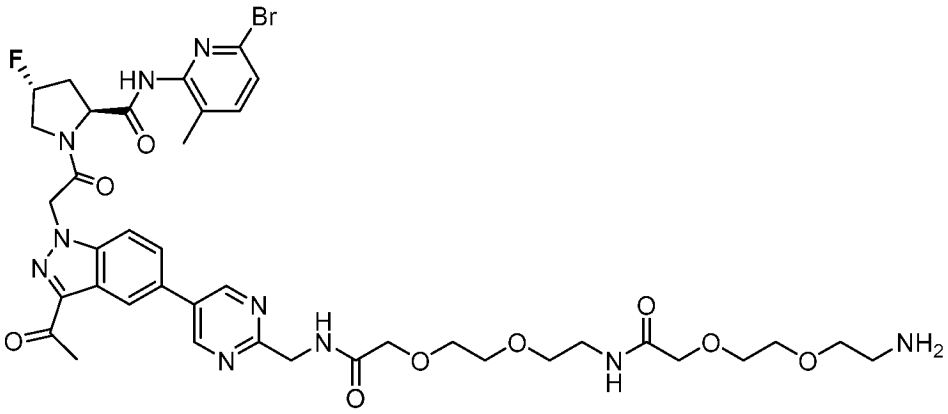


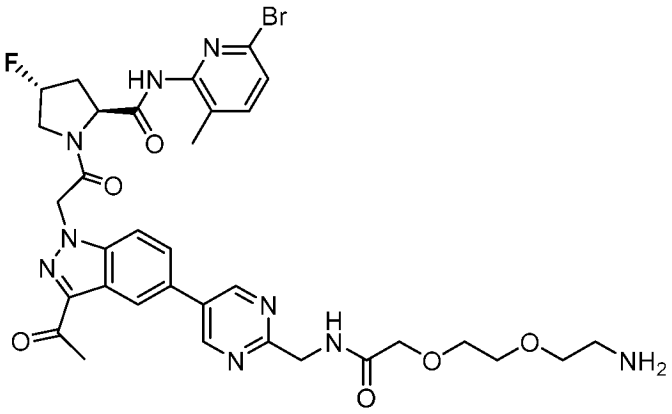


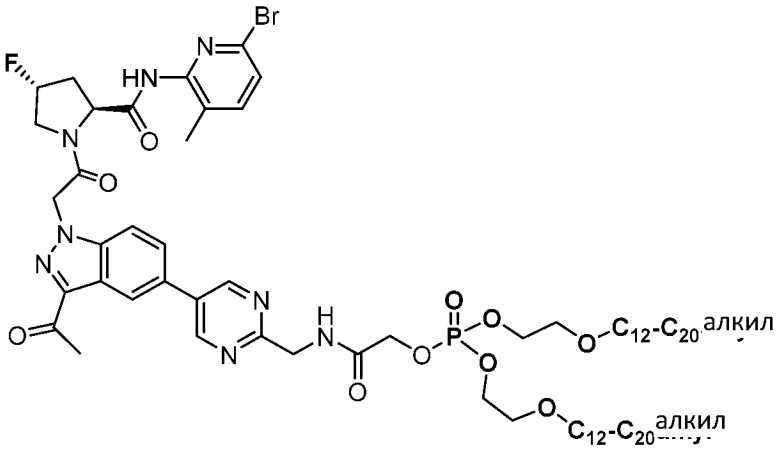


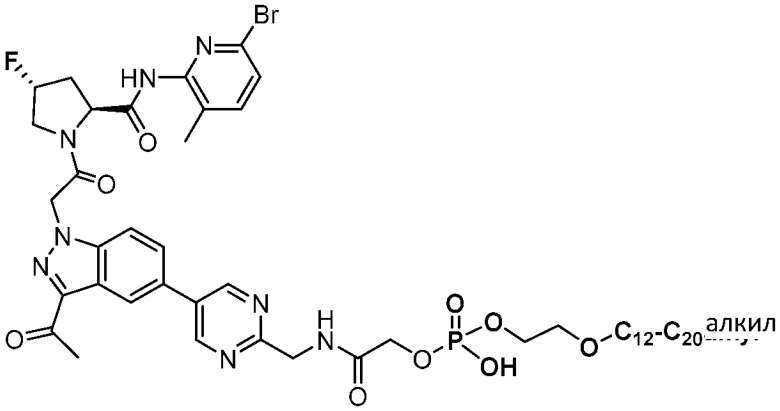


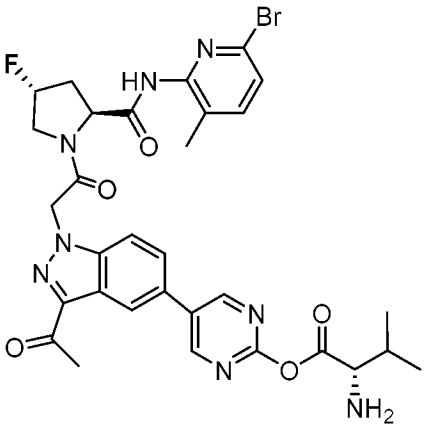


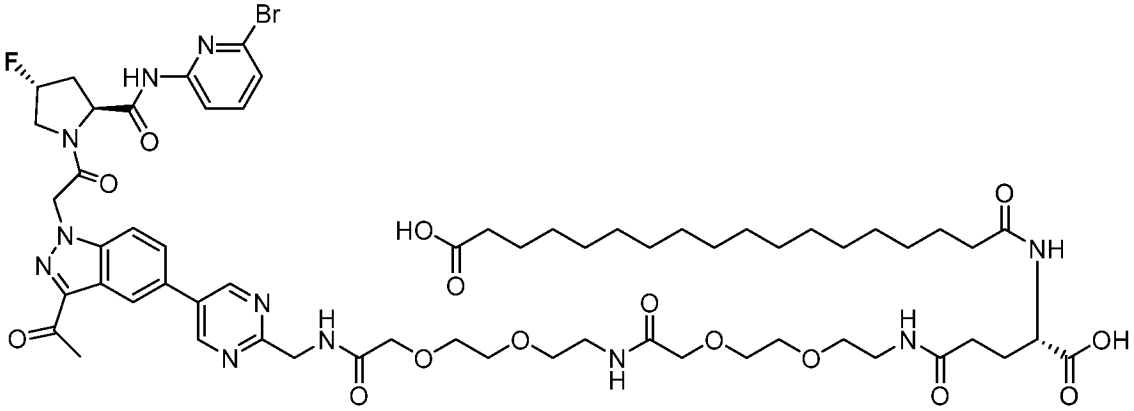


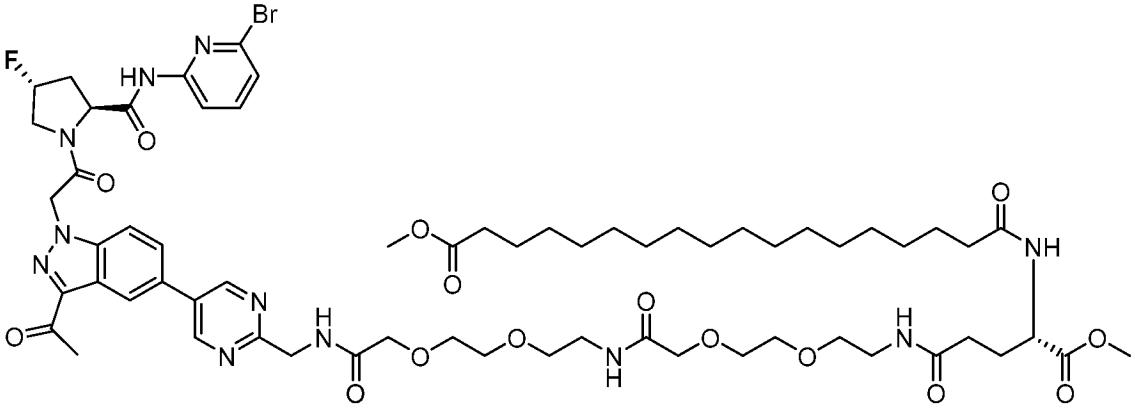


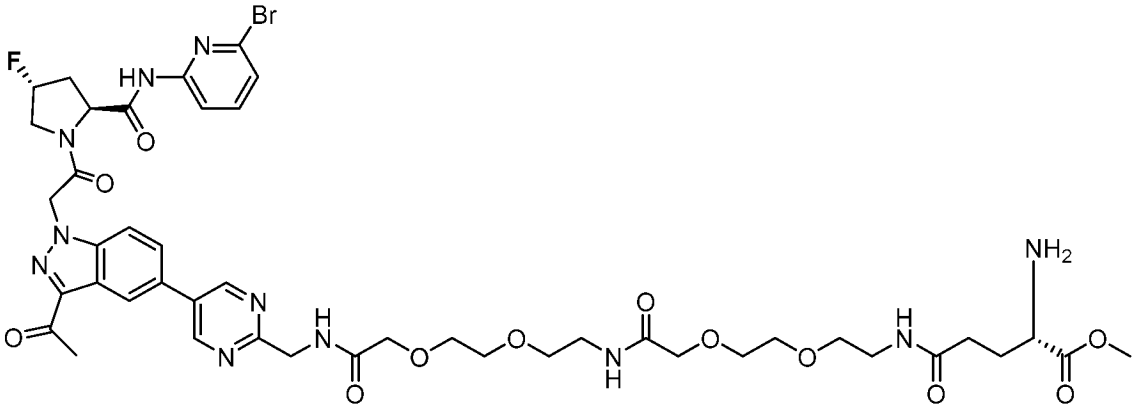


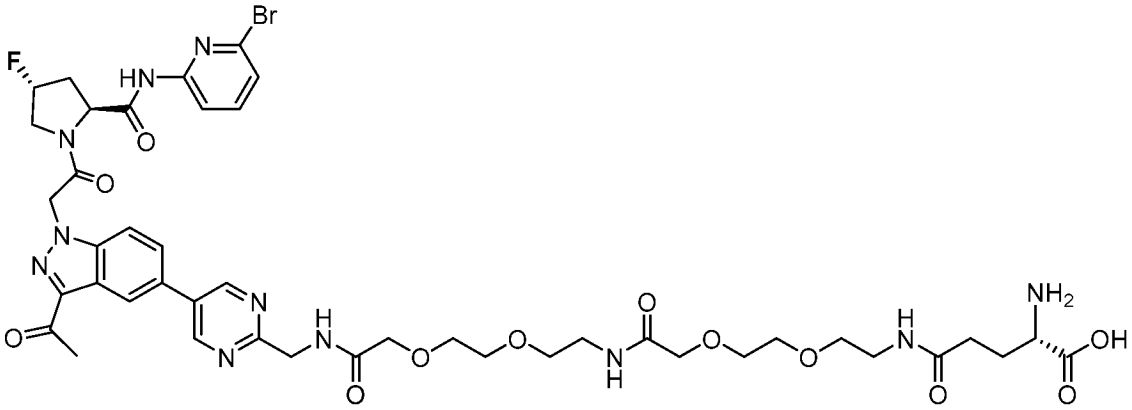


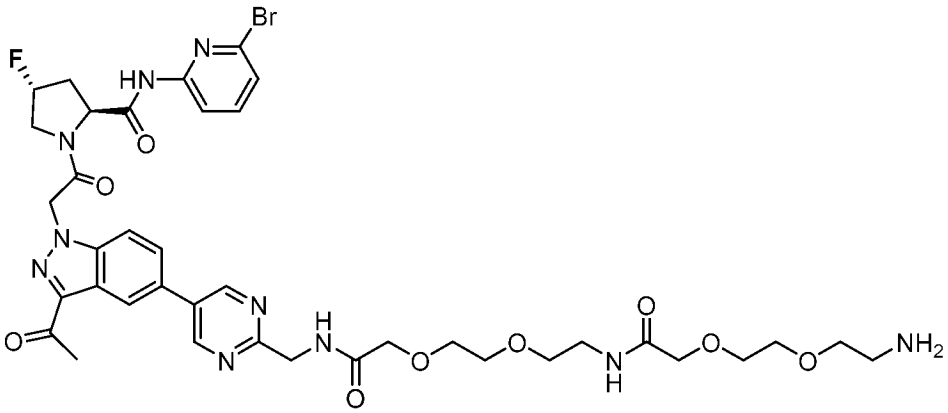


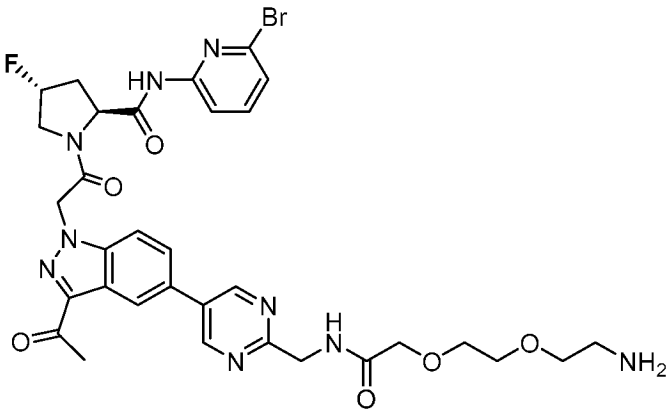


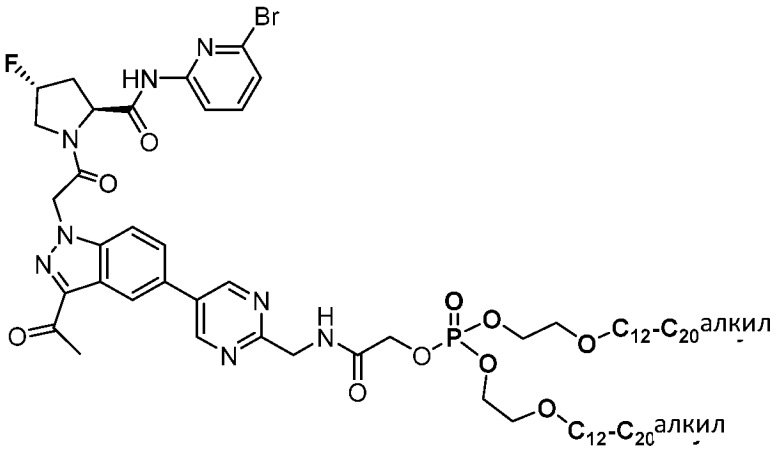


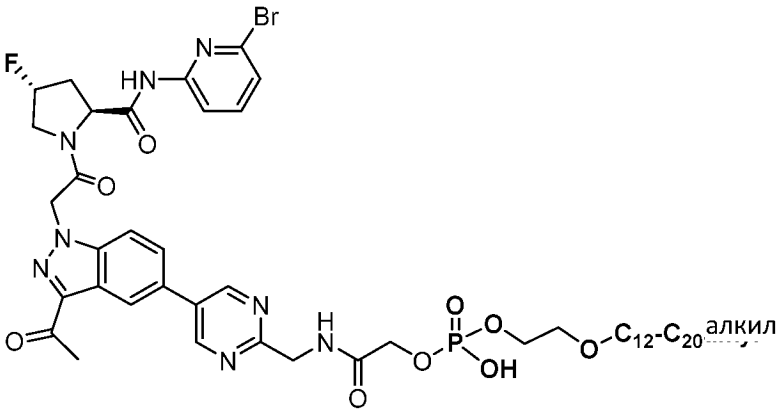


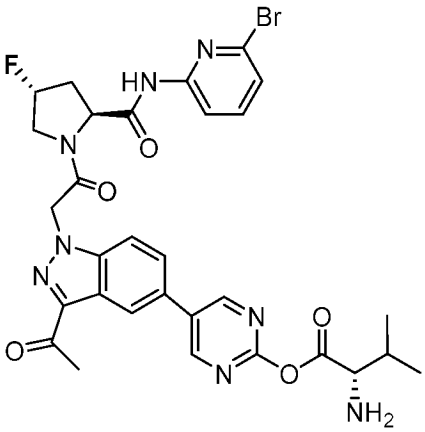


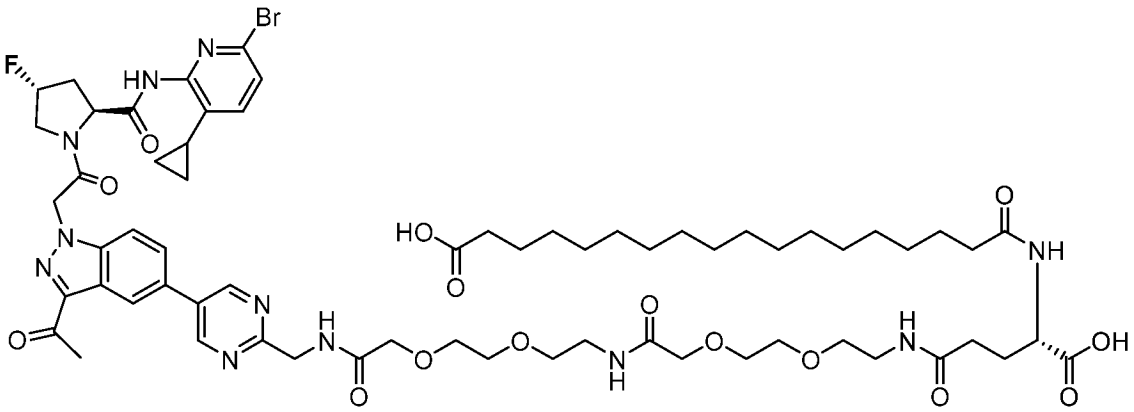


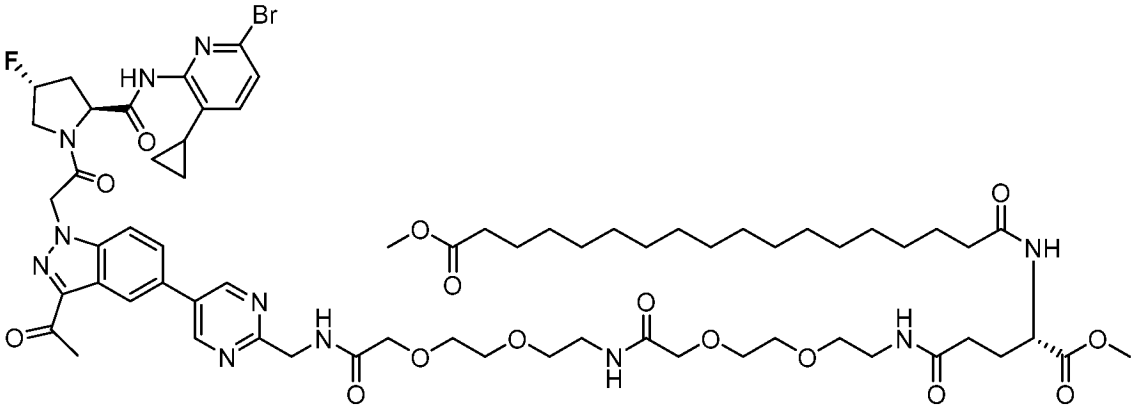


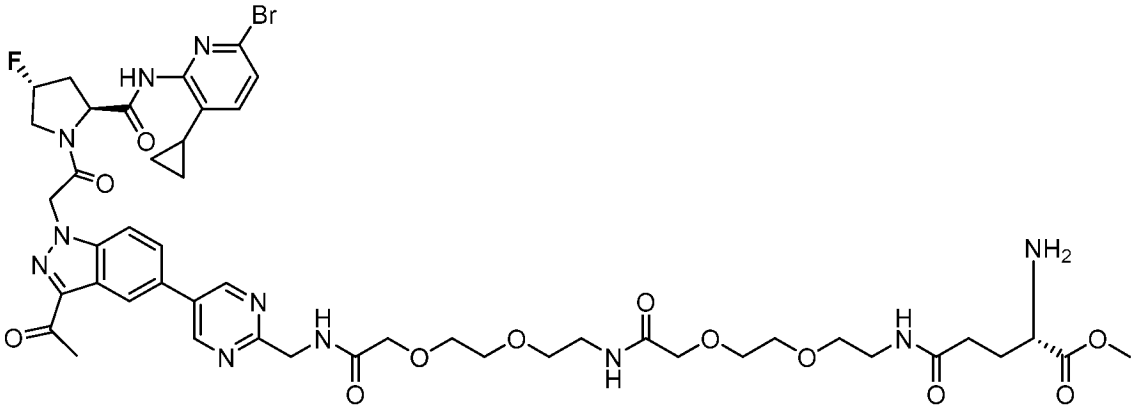

$C_{12}$-$C_{20}$алкил
$C_{12}$-$C_{20}$алкил

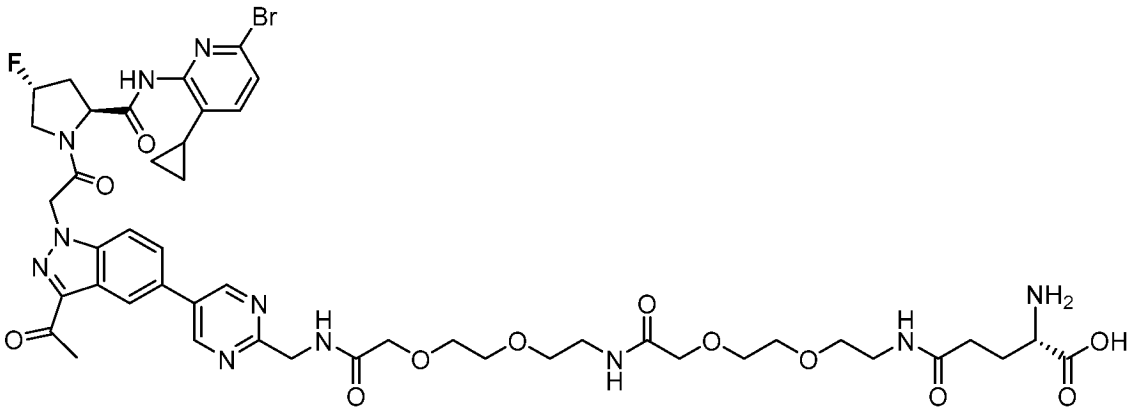

Br
F
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
N
H
N
O
O
P
O
OH
O
C12-C20 алкил

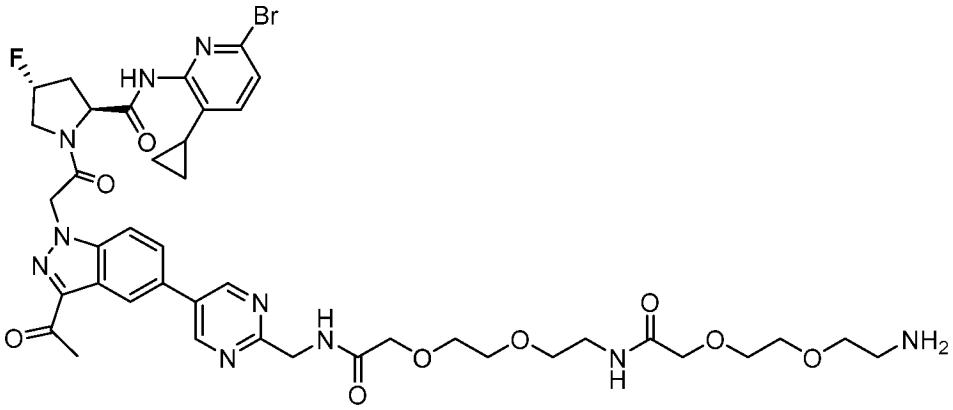

Br
F
HN
N
O
N
O
N
N
O
N
N
O
O
NH2

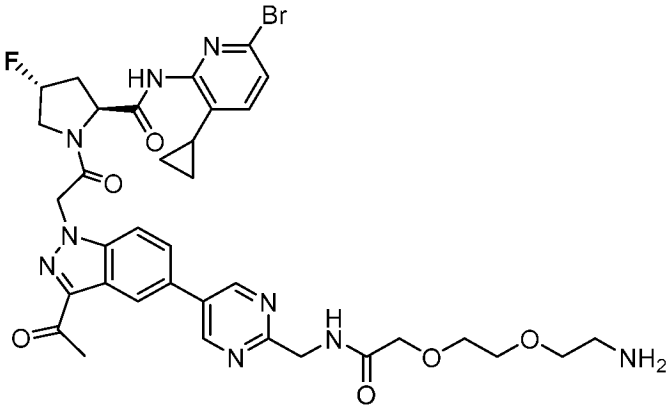

Br
F
HN
N
O
N
O
N
N
O
HO
O
O
NH
N
N
H
N
O
O
O
N
H
O
O
H
N
O
OH
O

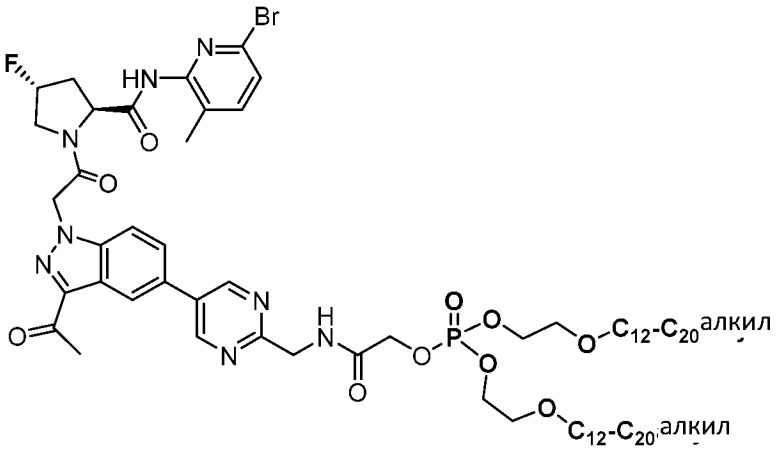

Br
F
HN
N
O
N
O
N
N
O
O
O
O
NH
N
N
H
N
O
O
O
N
H
O
O
H
N
O
O
O

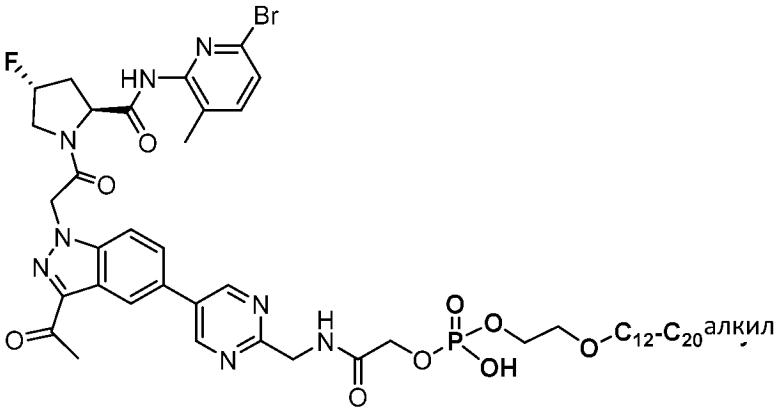


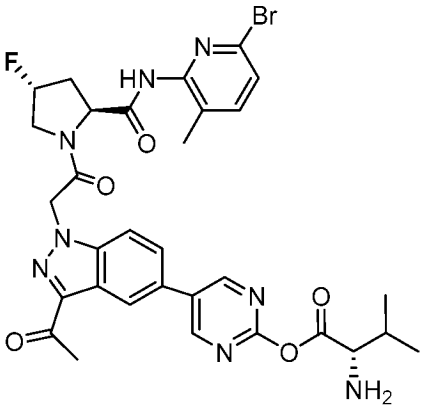


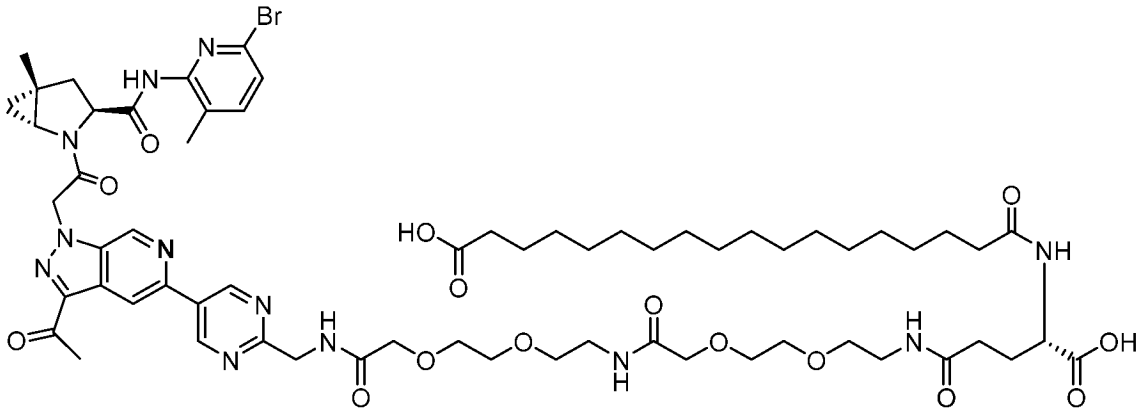


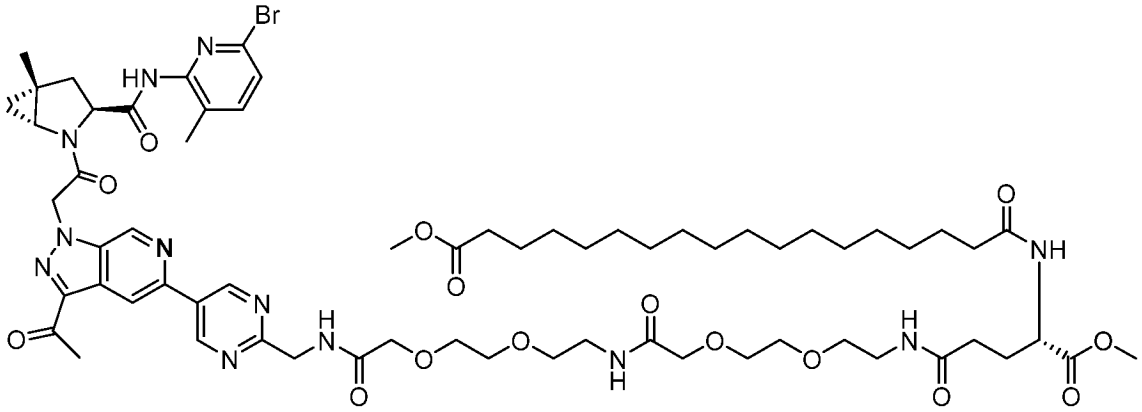


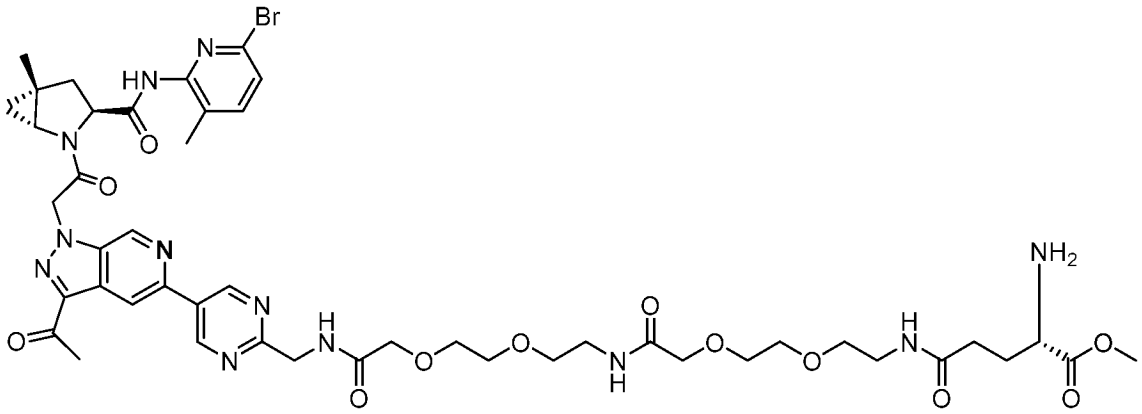


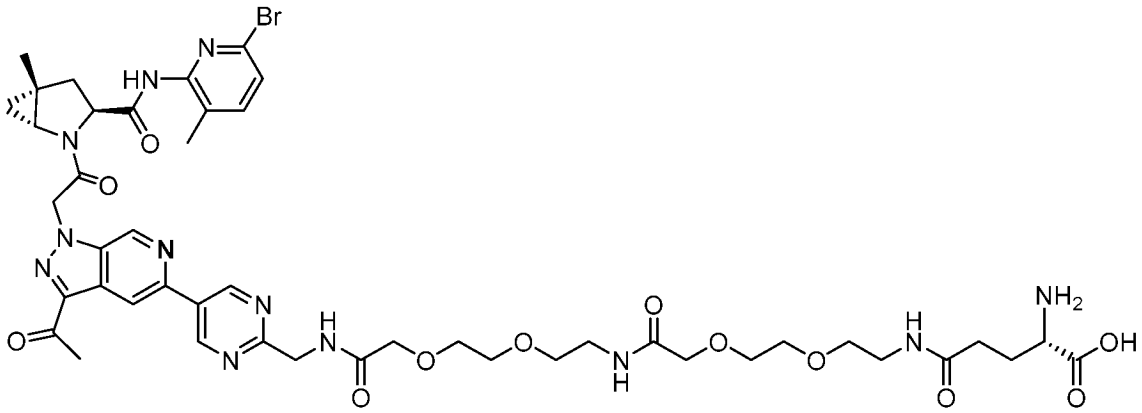


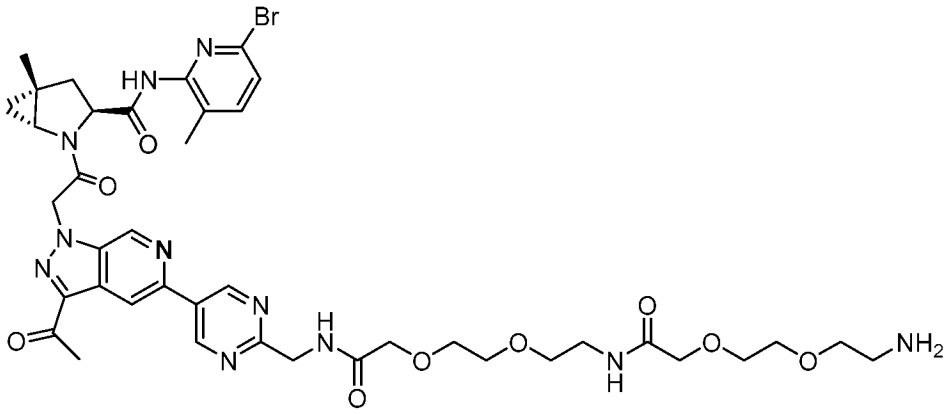


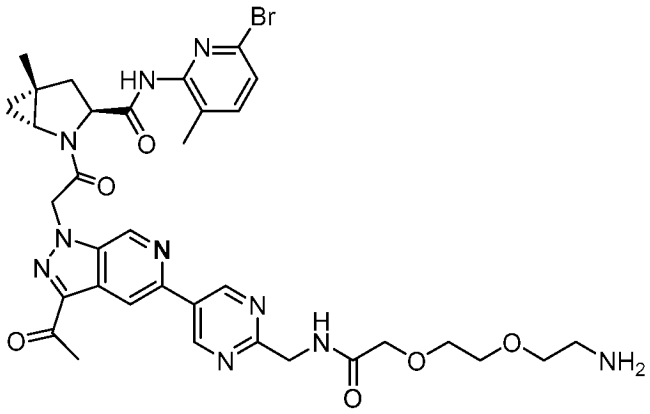


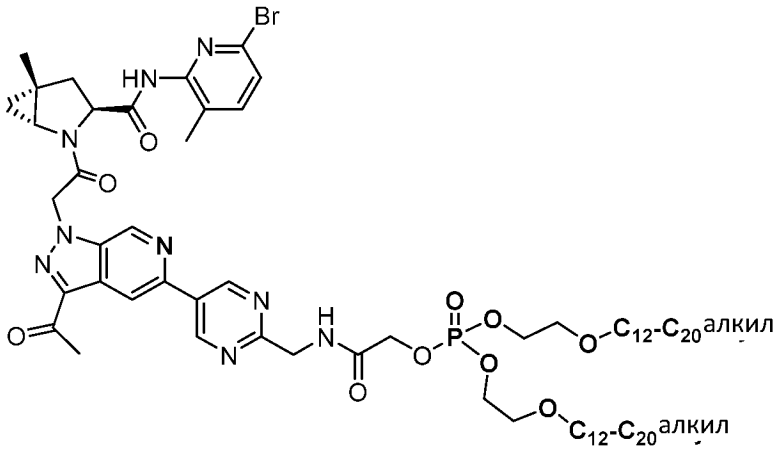


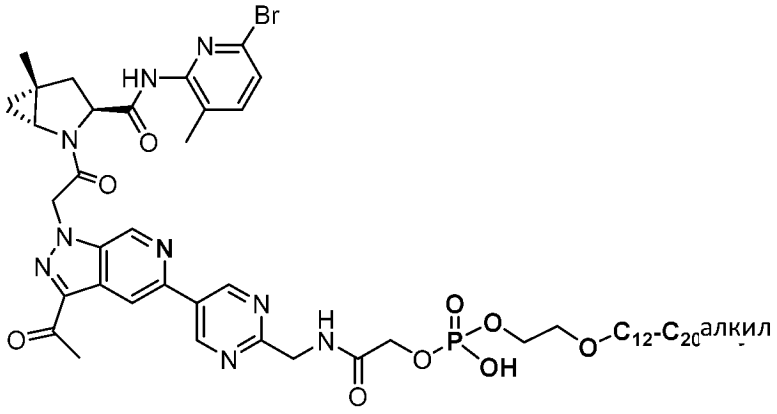


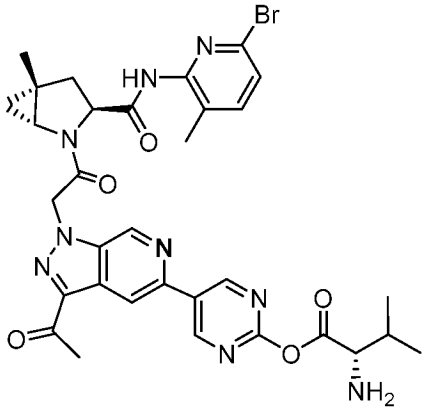


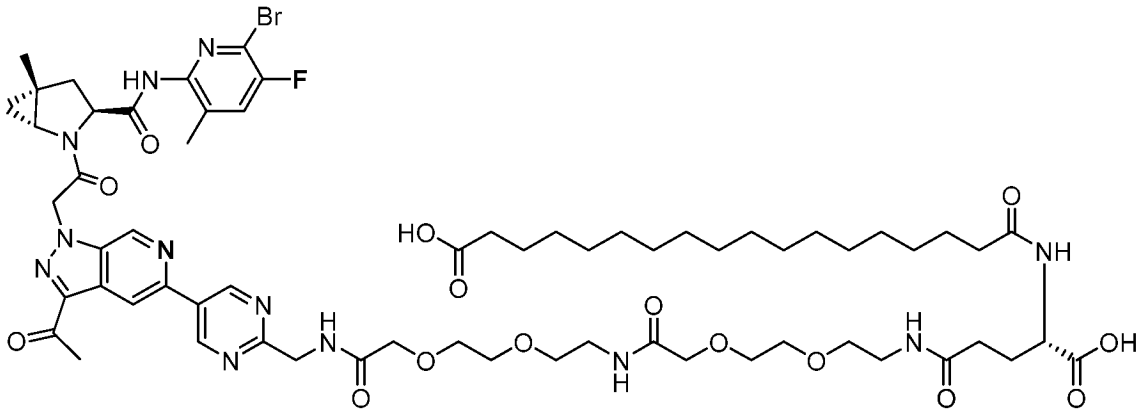


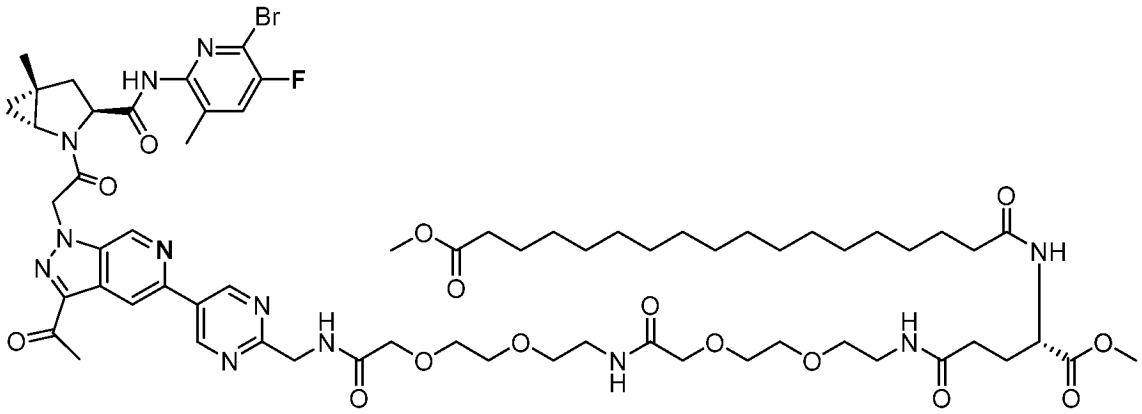


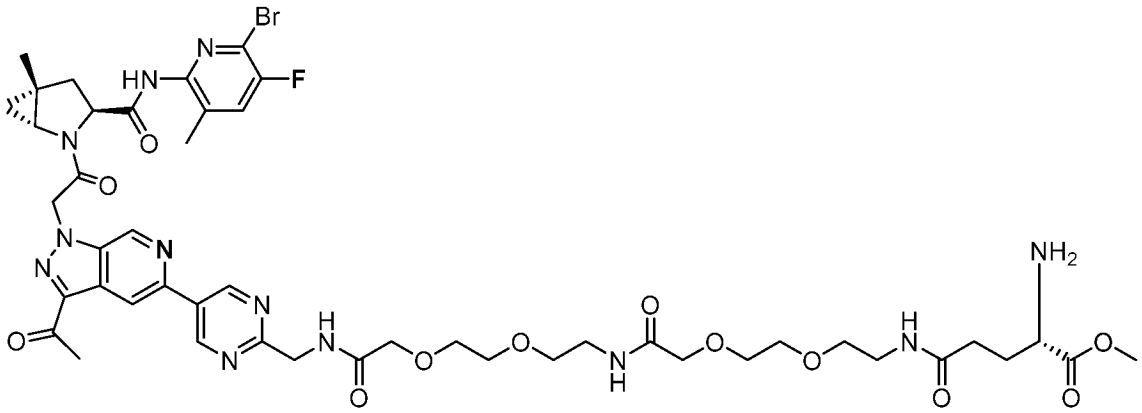

C12-C20алкил
C12-C20алкил

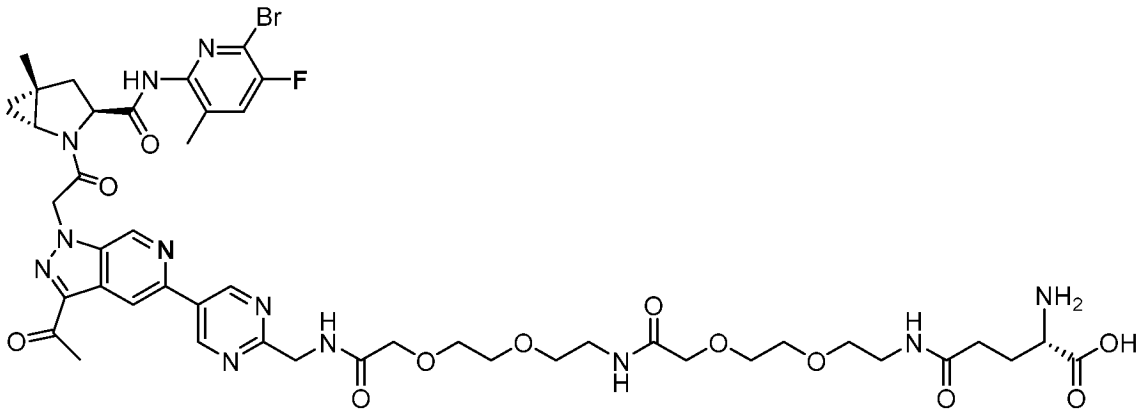

OH
C12-C20алкил

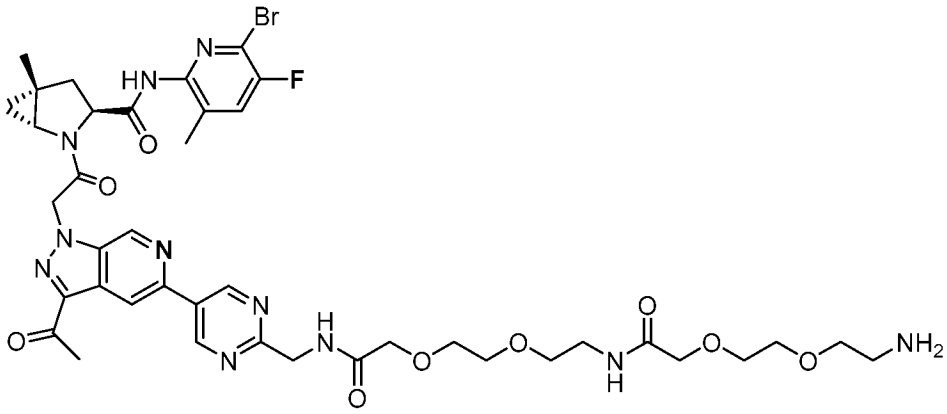


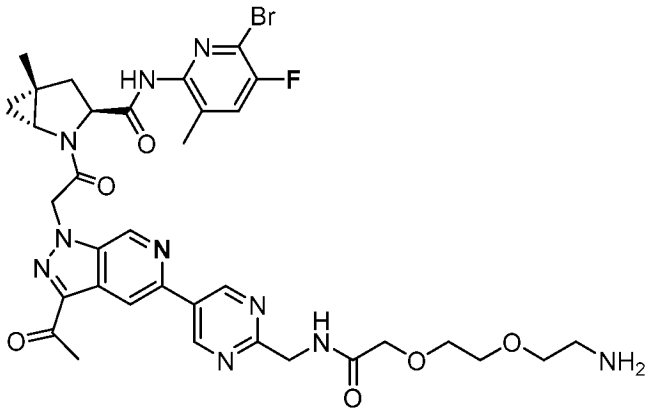


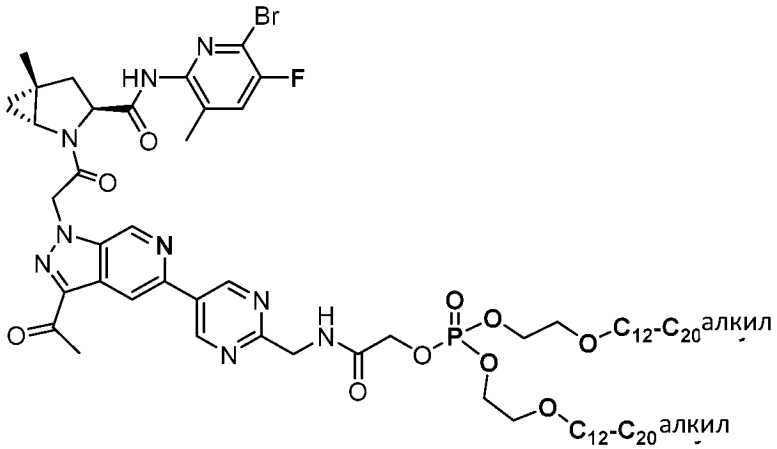


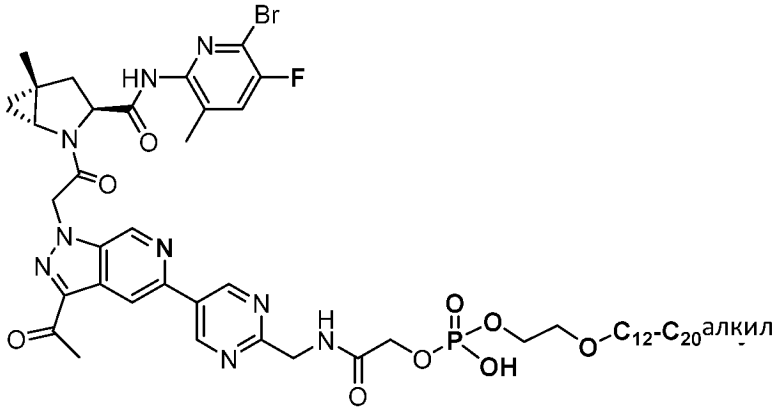


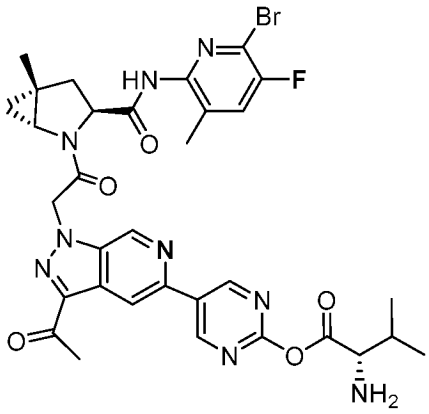


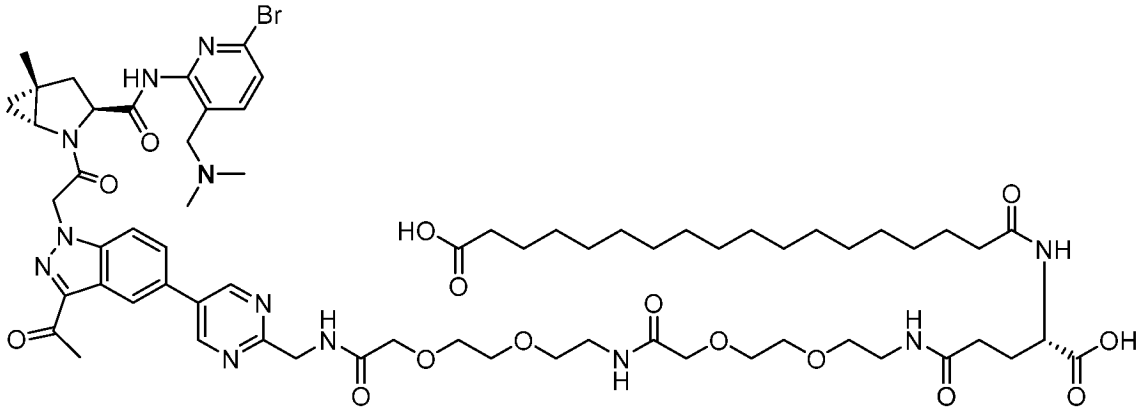


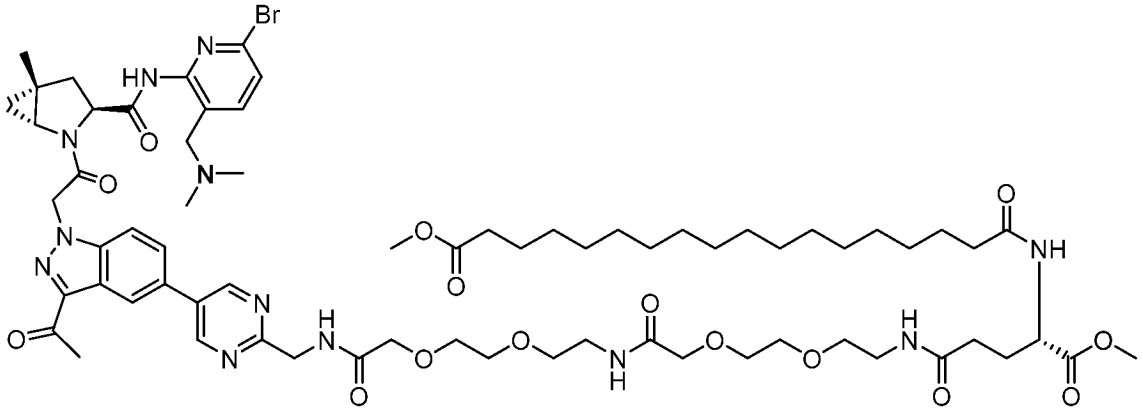


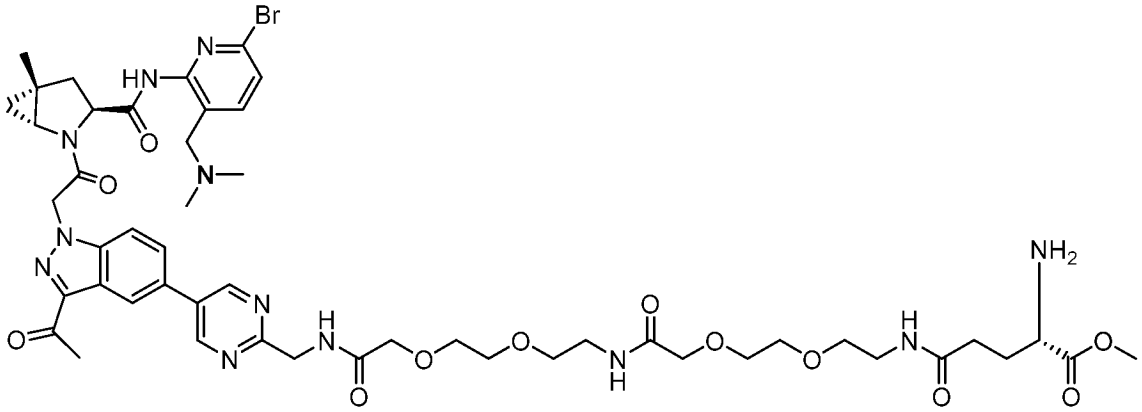


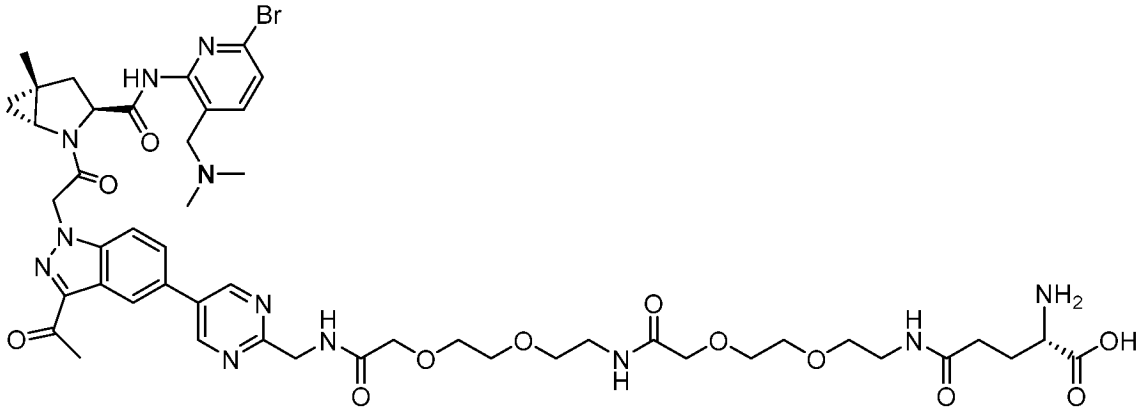


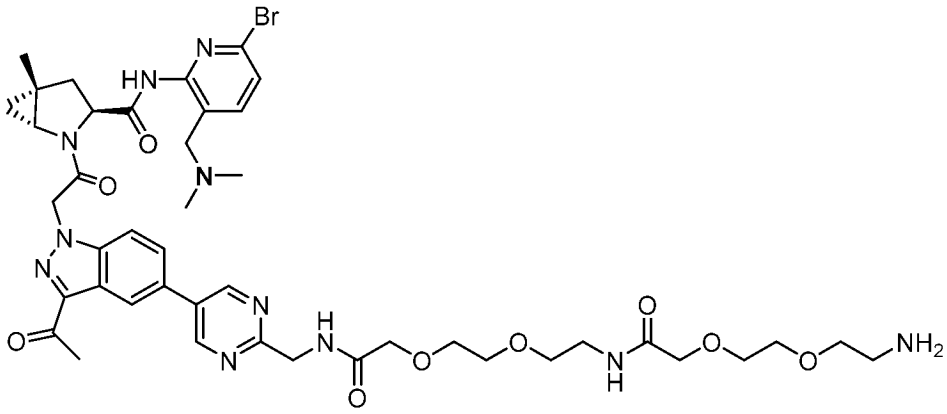


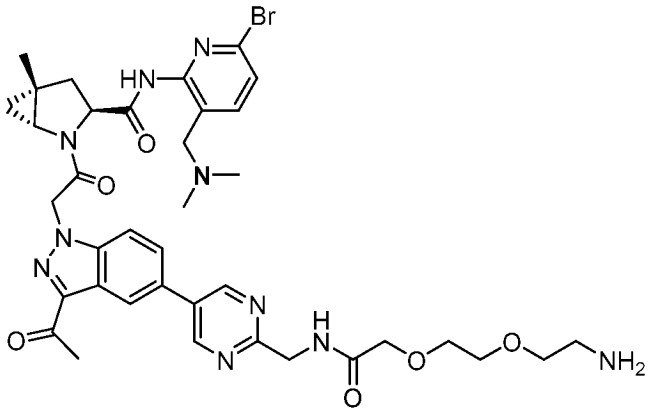


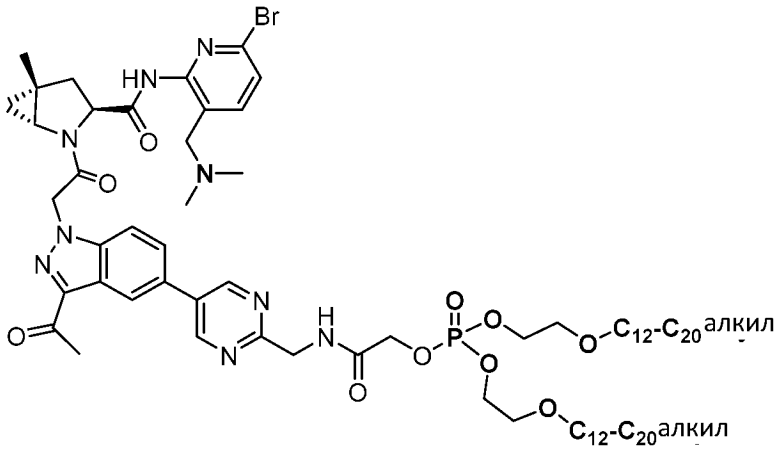


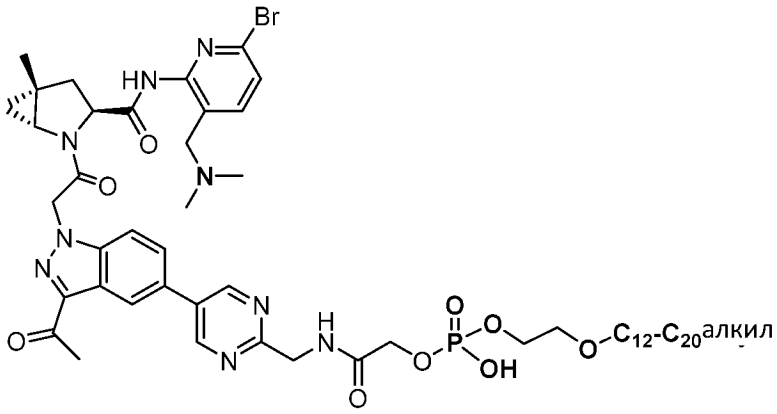


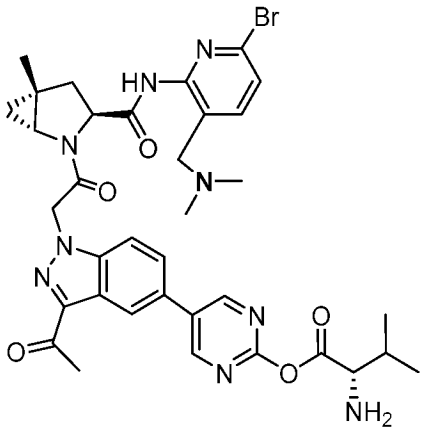


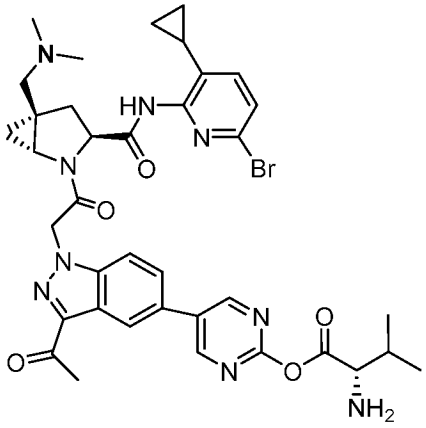


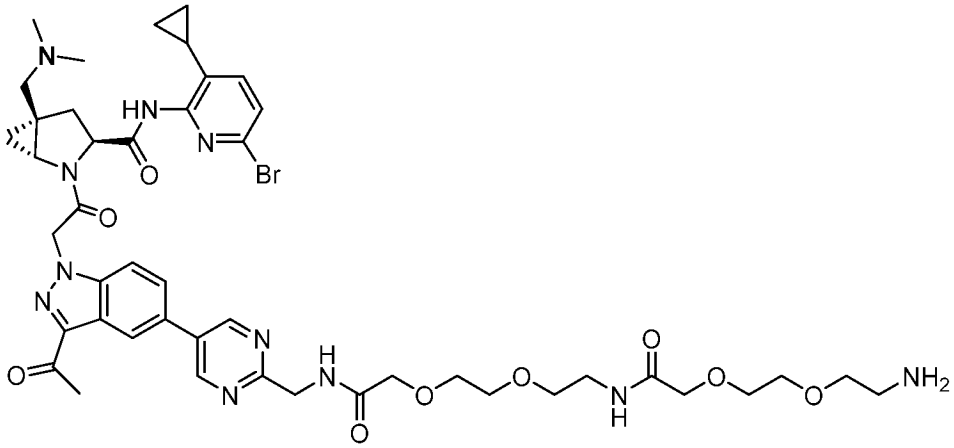


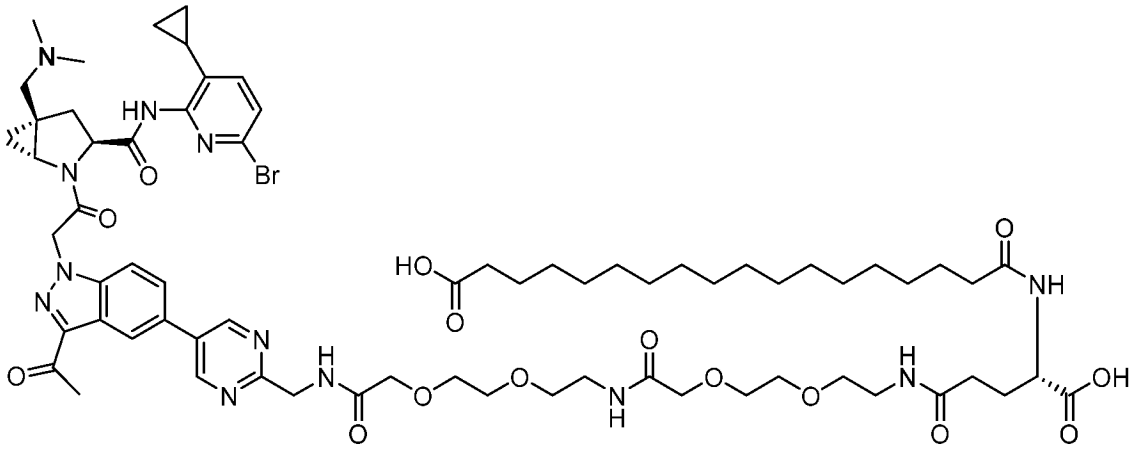

C12-C20алкил
C12-C20алкил

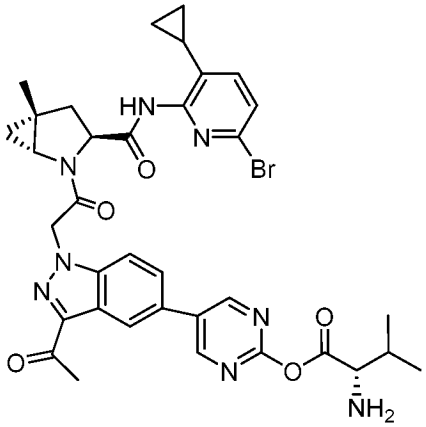


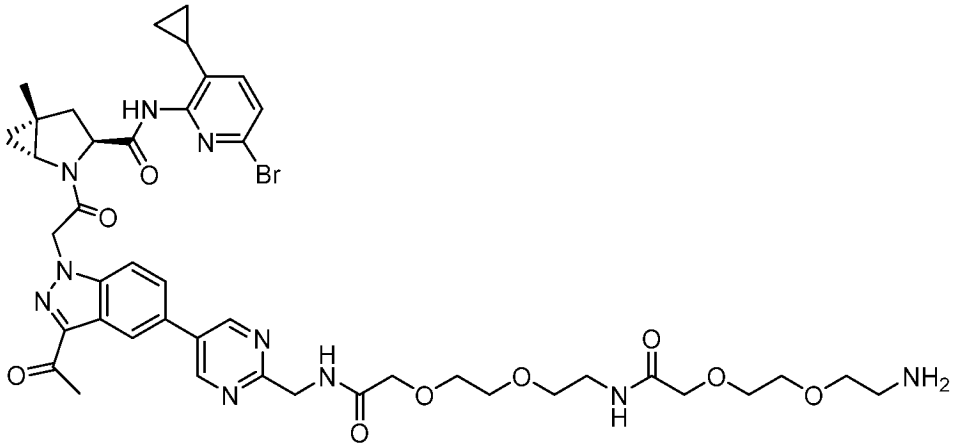


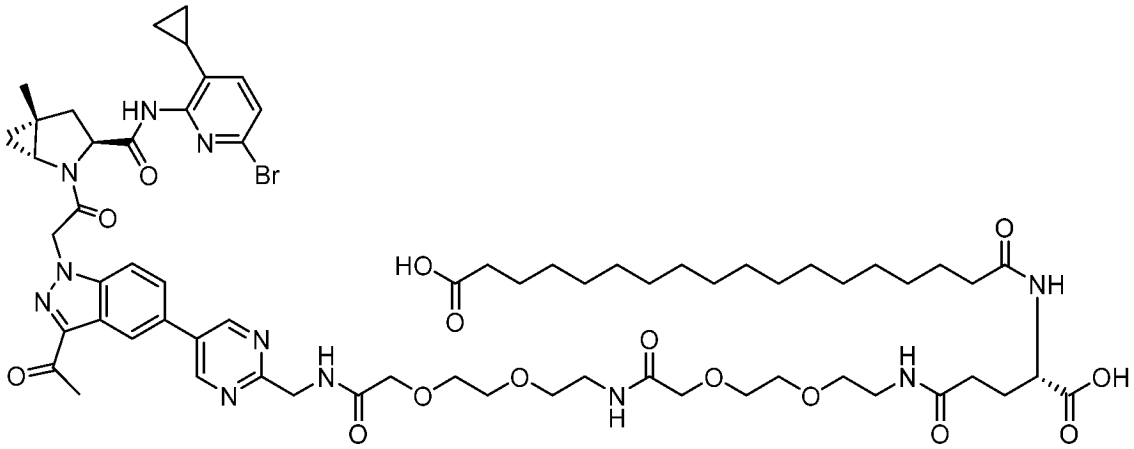


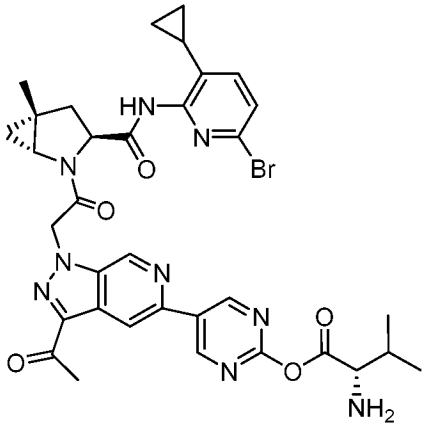


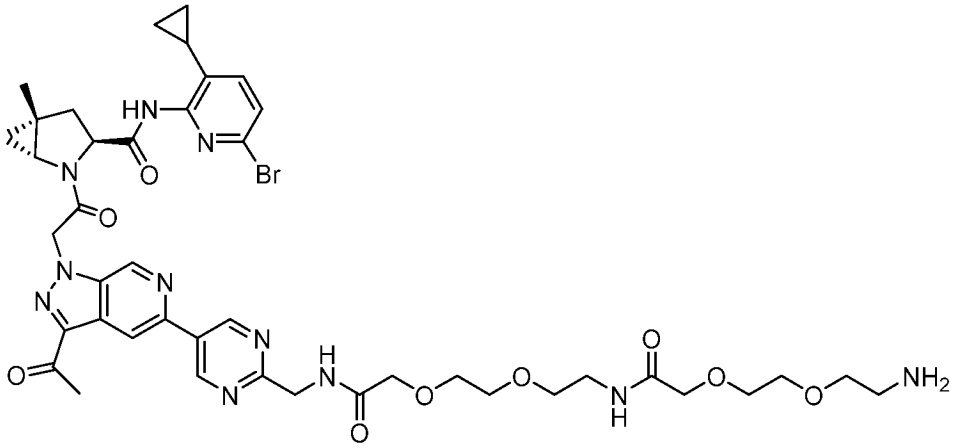


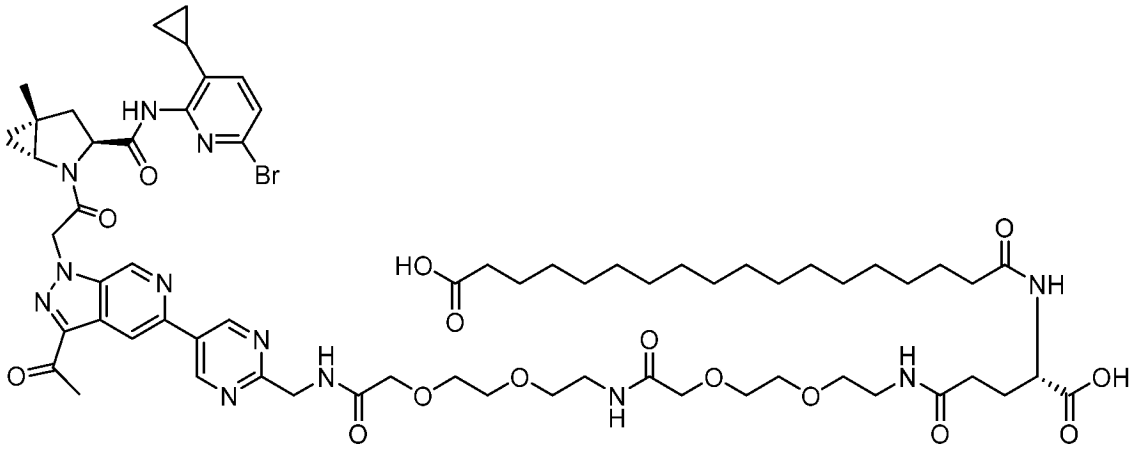


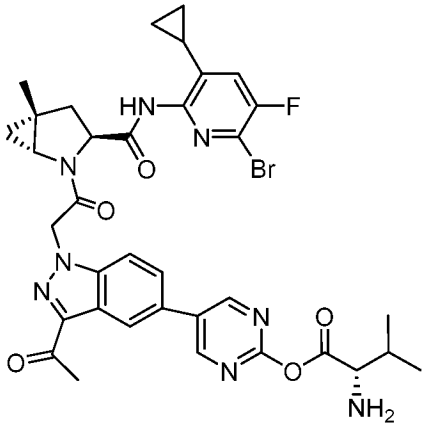


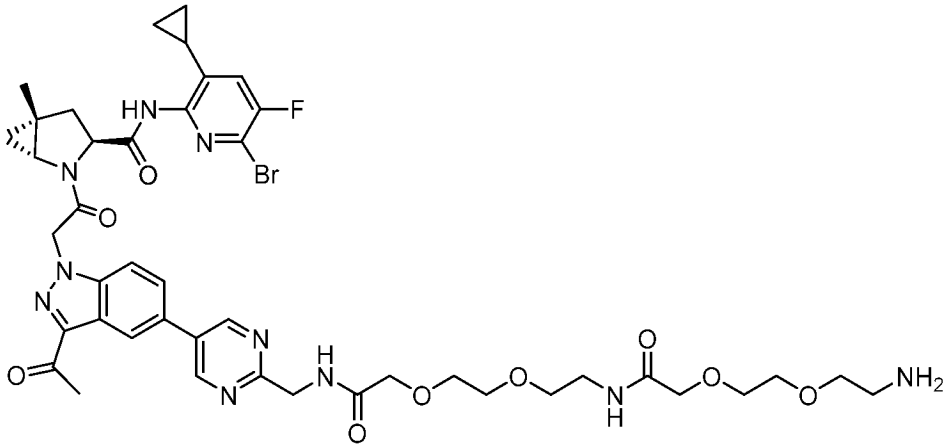


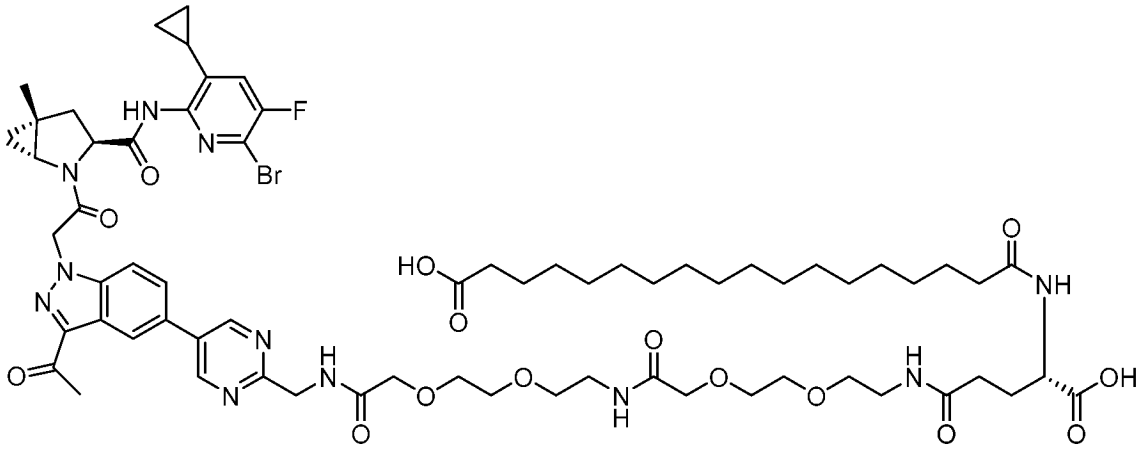


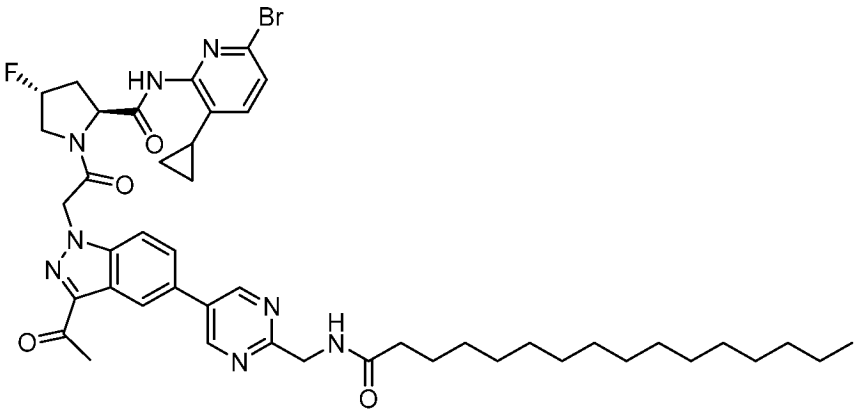


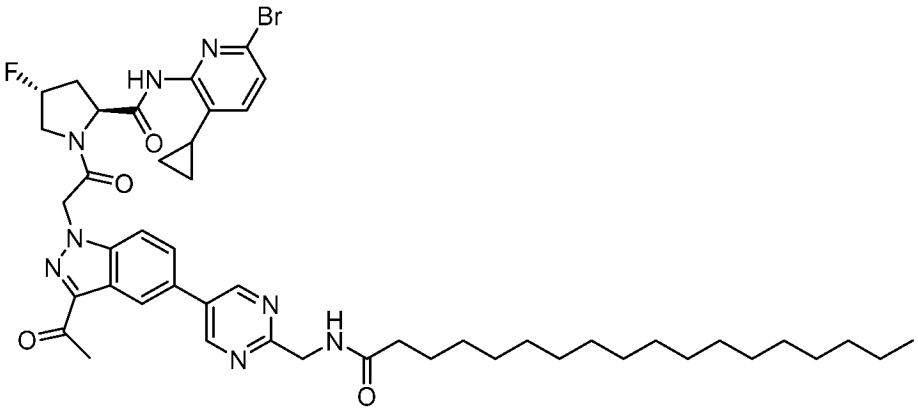


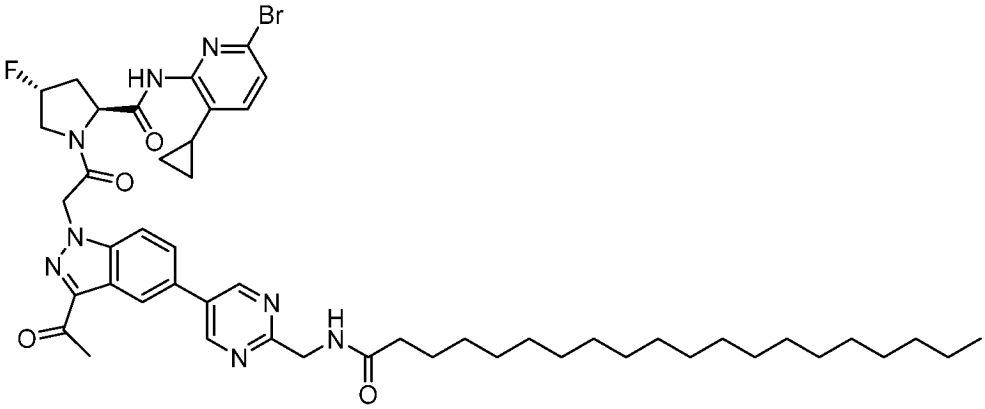




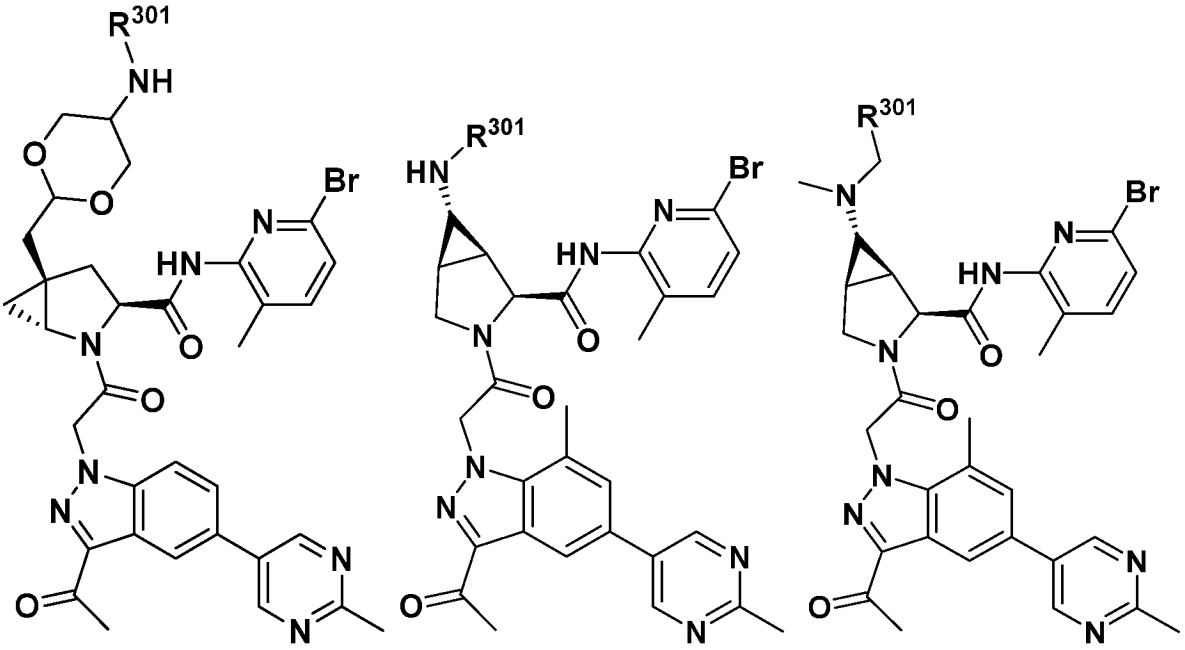


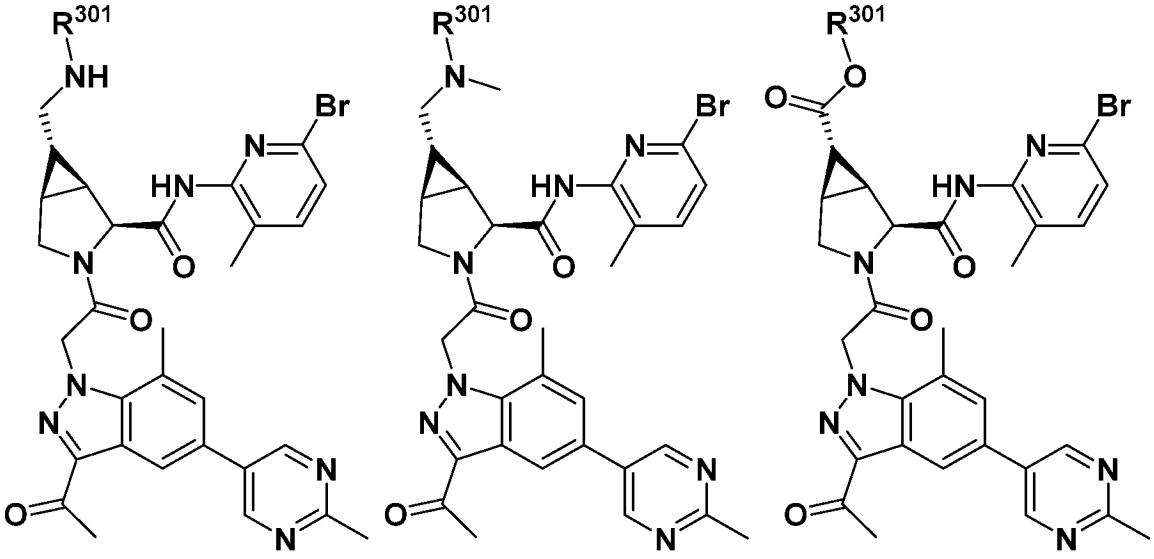


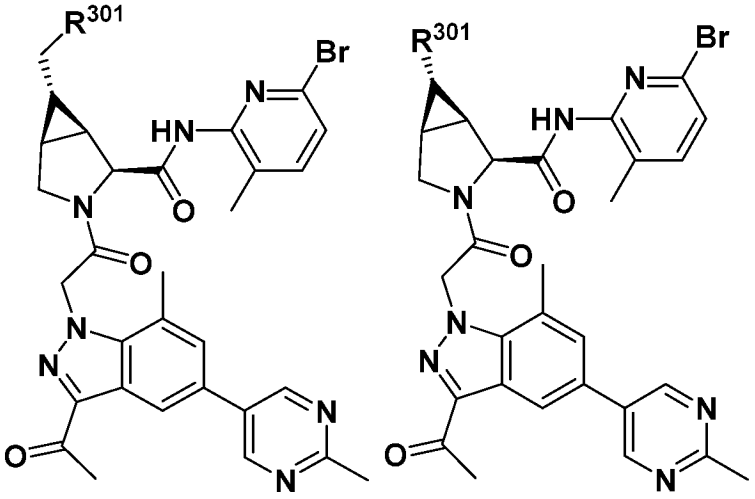




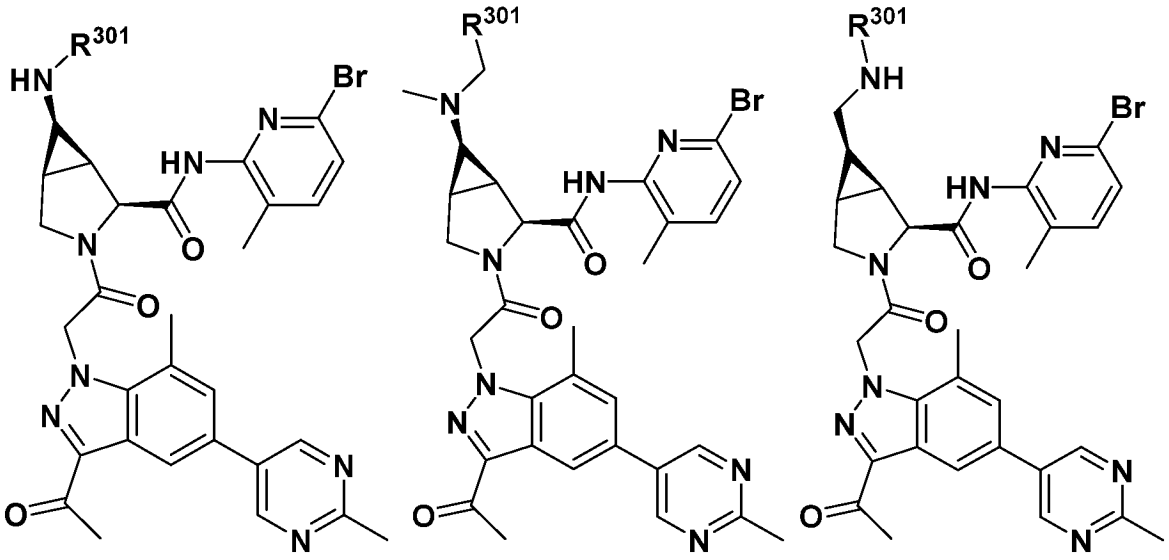
Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению с группой $R^{301}$ включают:

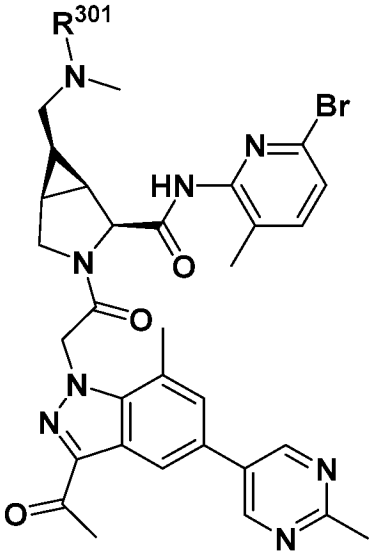
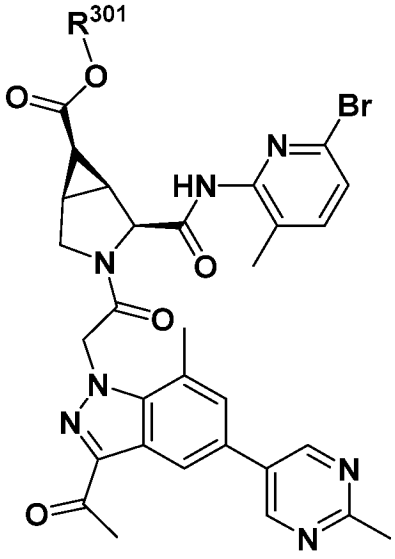
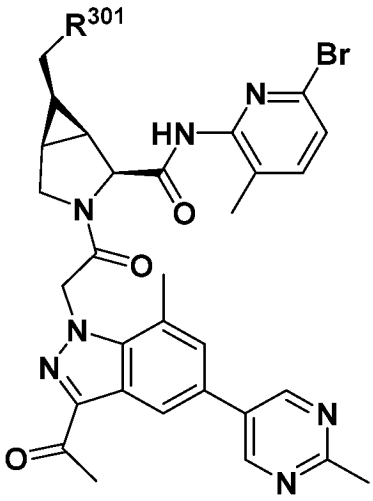
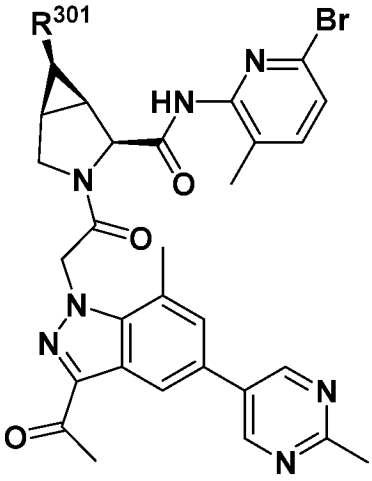




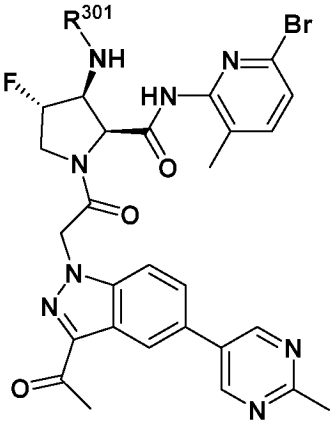
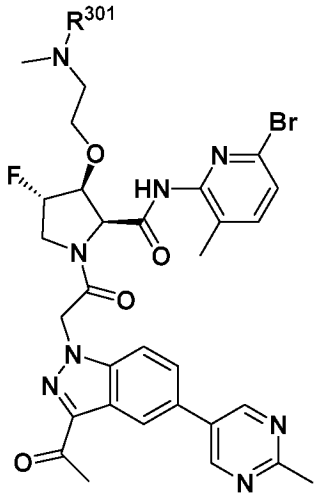
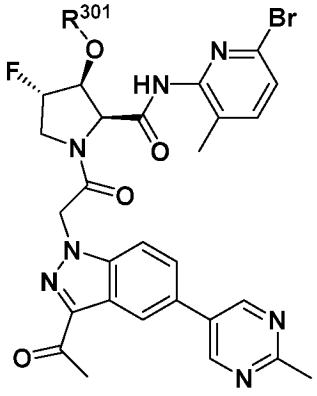


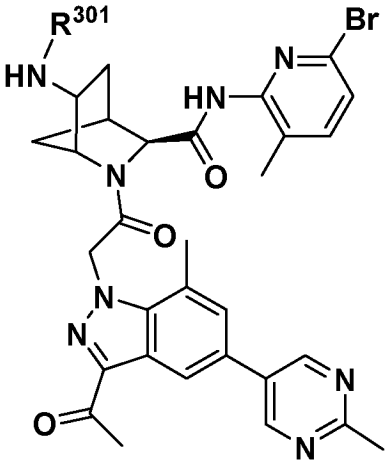
Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению с группой $R^{301}$ включают:

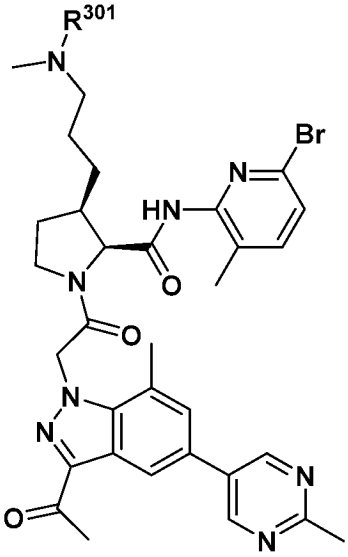


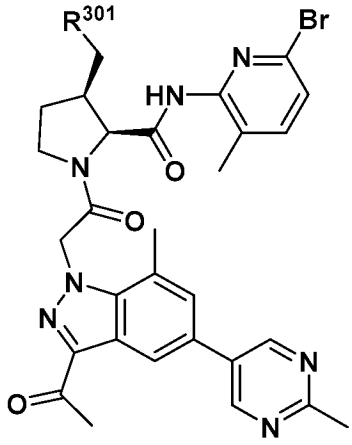





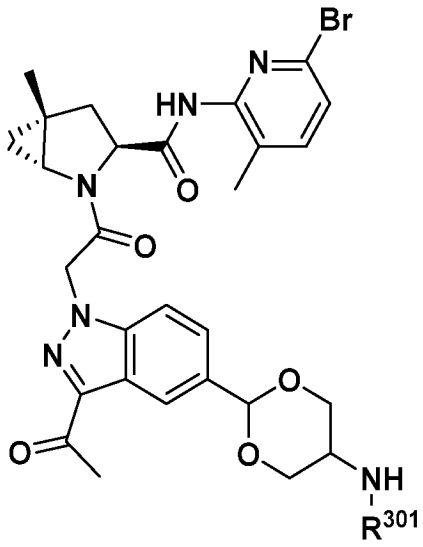
Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению с группой $R^{301}$ включают:

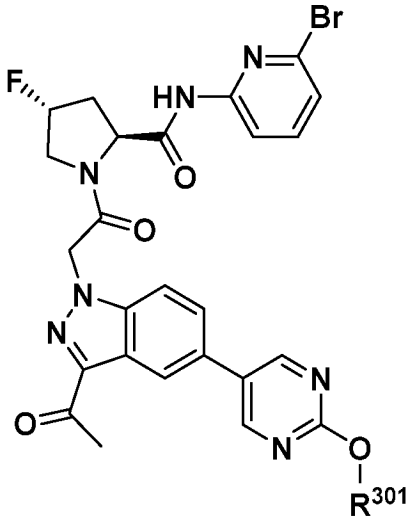






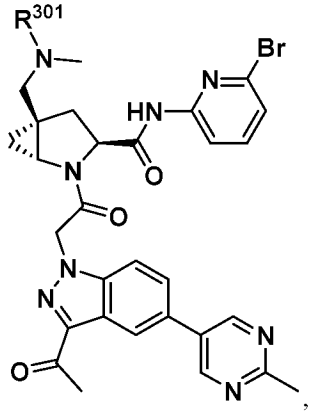
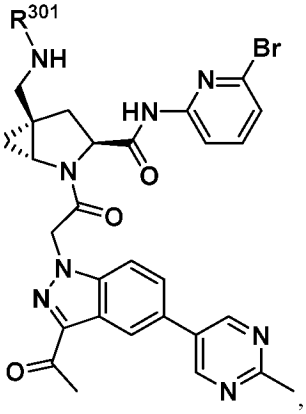
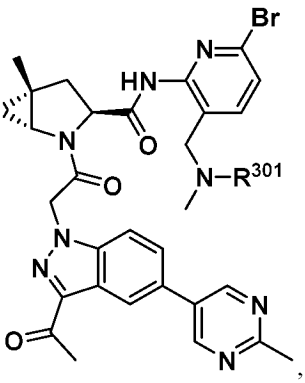
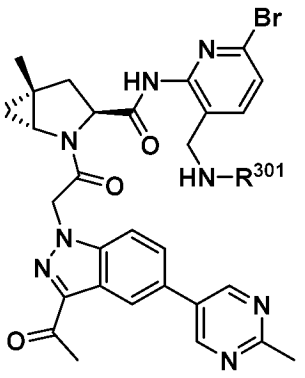
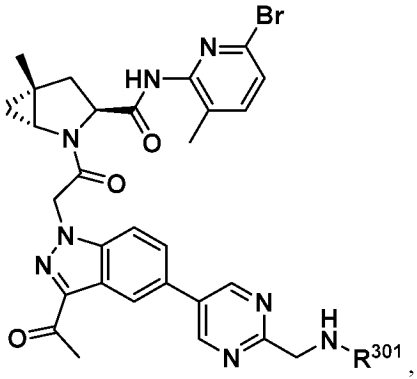
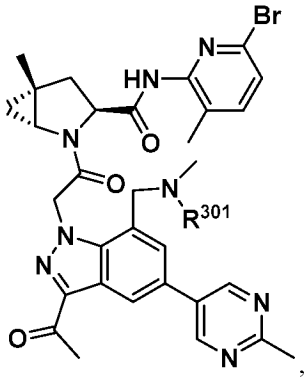
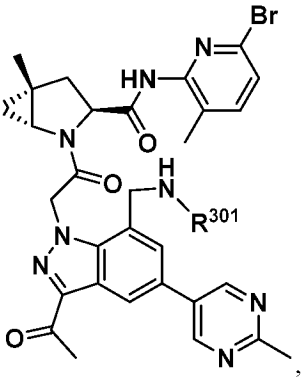
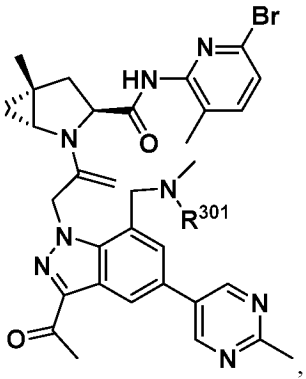
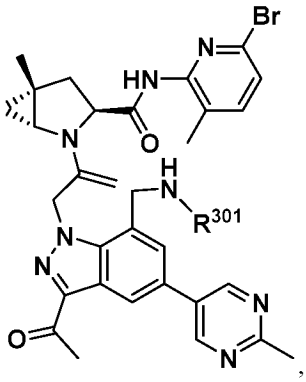
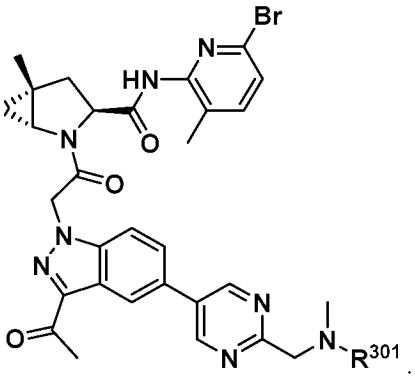






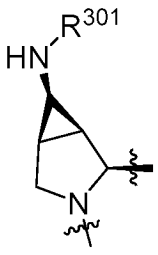
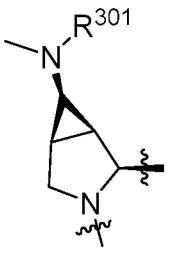


Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению с группой $R^{301}$ включают:

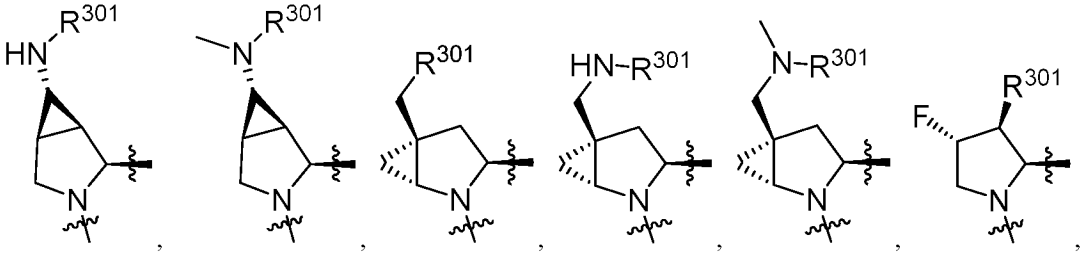











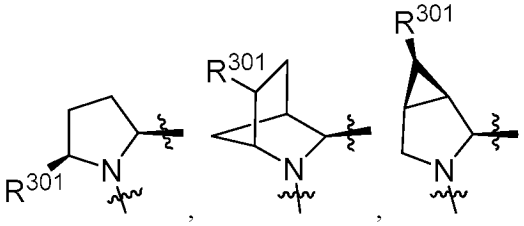
В одном варианте осуществления C выбран из:



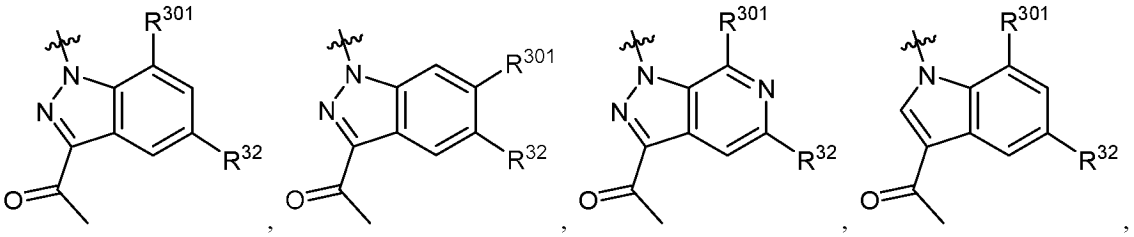



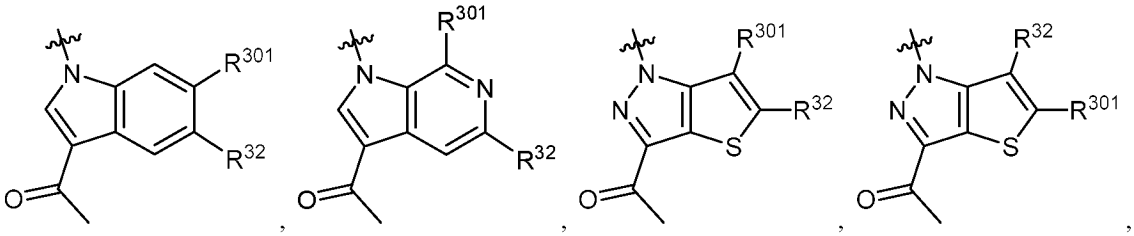


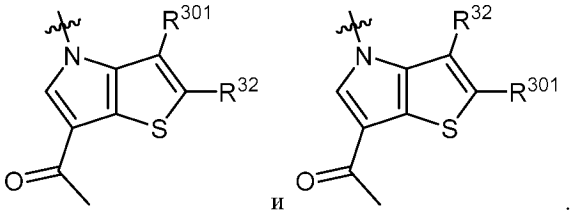




В одном варианте осуществления A выбран из:

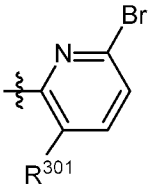
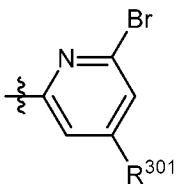
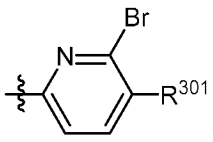
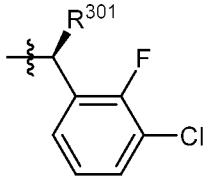
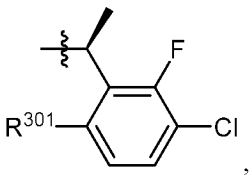
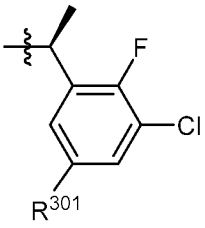
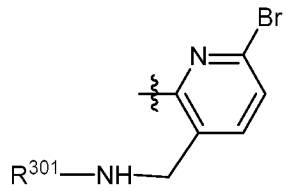
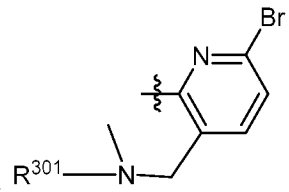
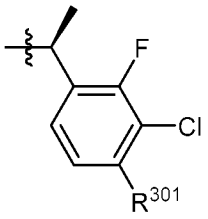




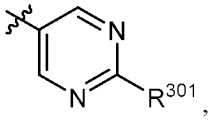
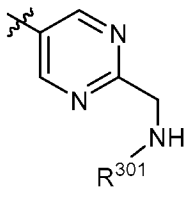
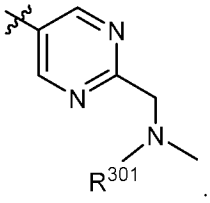


и

В одном варианте осуществления B выбран из:

В одном варианте осуществления $R^{32}$ представляет собой:

**Дополнительные Формулы**

В одном аспекте раскрытие включает соединения и соли Формул в Таблице 1 для любого применения и в любой композиции, описанной в настоящей заявке.

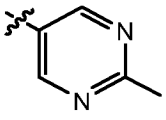
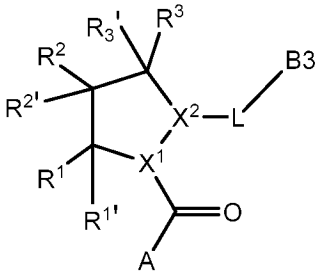
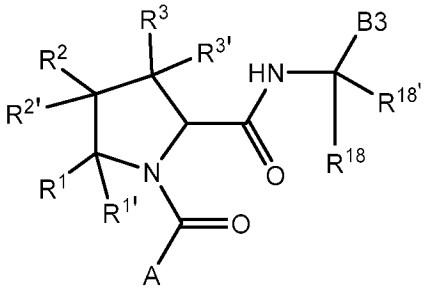
В некоторых из приведенных ниже Формул в целях удобства и расположения $R^{32}$ обозначается как  , однако каждый описанный или проиллюстрированный $R^{32}$ в этой заявке считается независимо показанным в каждой из этих Формул.

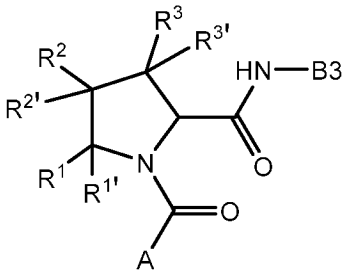
**Таблица 1. Дополнительные примерные Формулы в рамках настоящего изобретения**



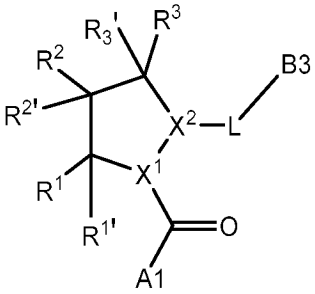
Формула I-1



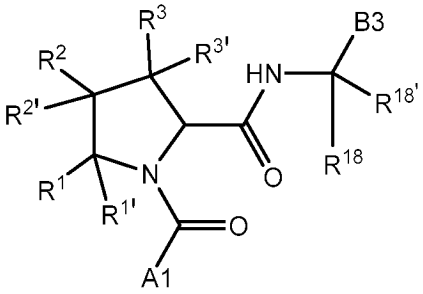
Формула I-2



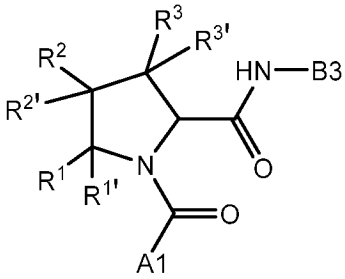
Формула I-3



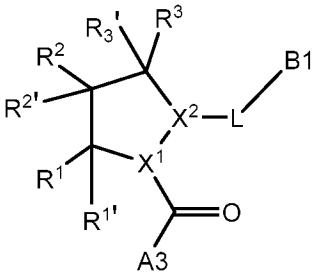

Формула I-4



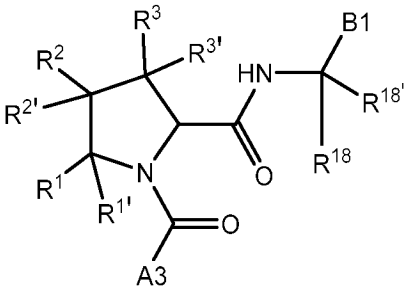

Формула I-5



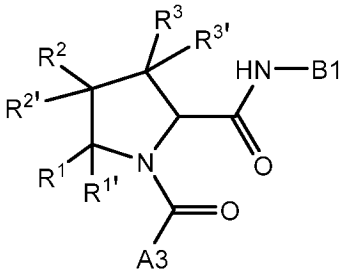

Формула I-6



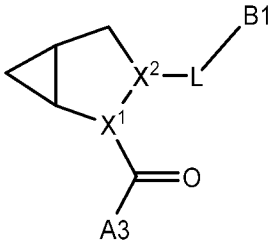

Формула I-7



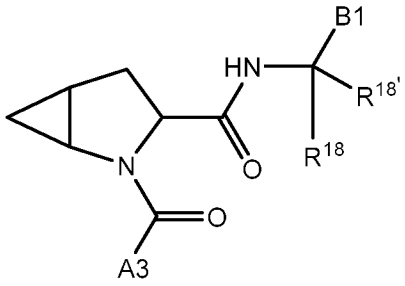

Формула I-8



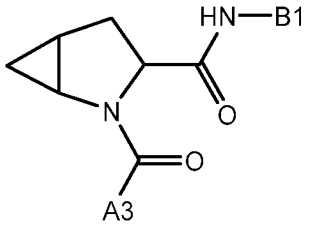

Формула I-9



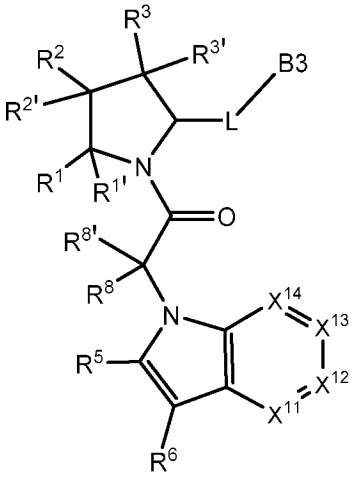

Формула I-10



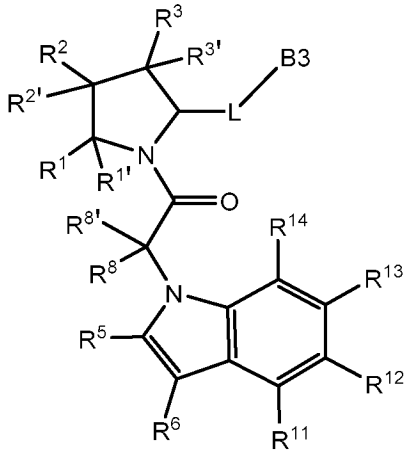

Формула I-11



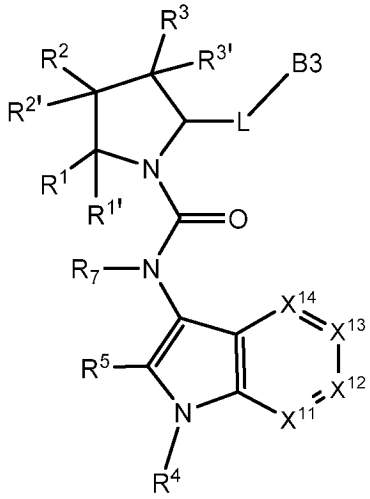

Формула I-12



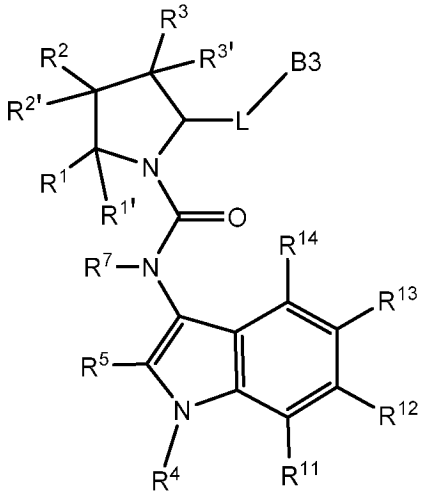
Формула I-13



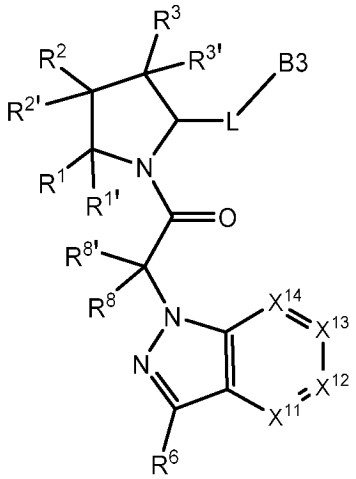
Формула I-14



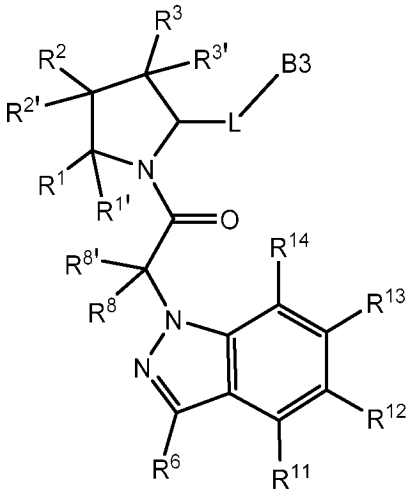
Формула I-15



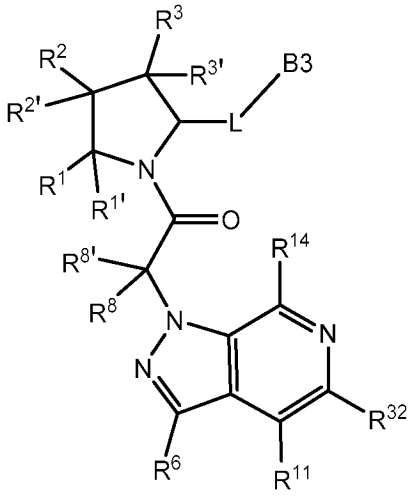
Формула I-16



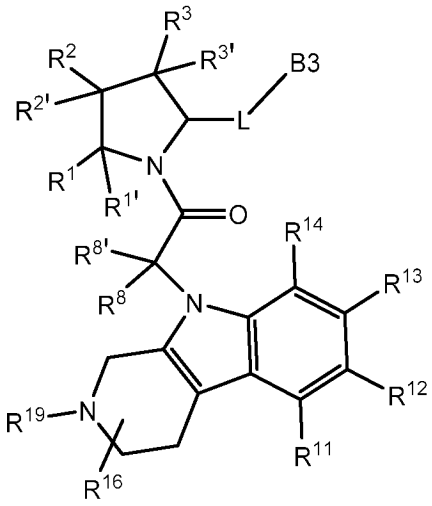
Формула I-17



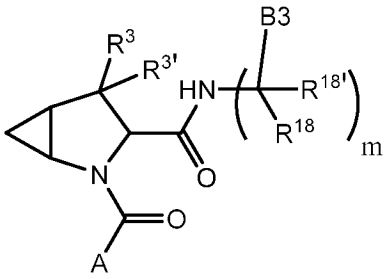
Формула I-18



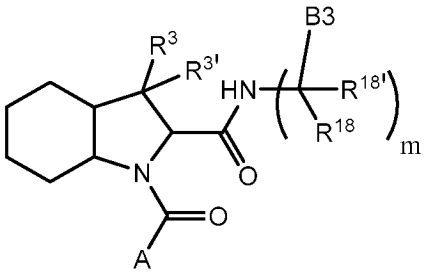
Формула I-19



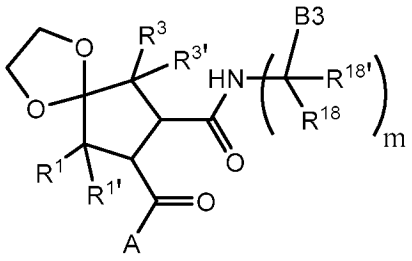
Формула I-20



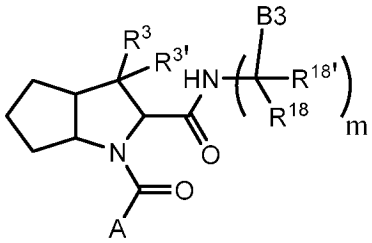
Формула I-21



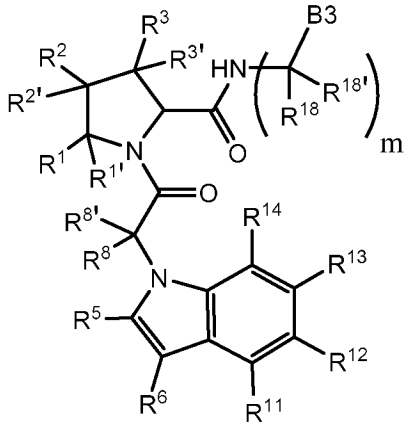
Формула I-22



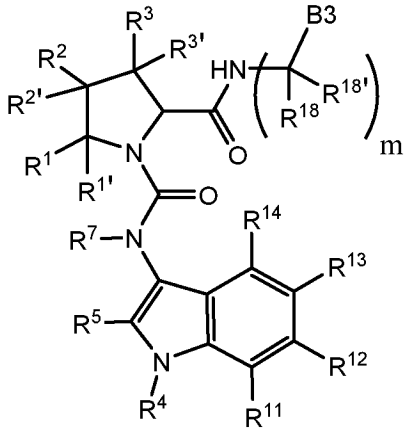
Формула I-23



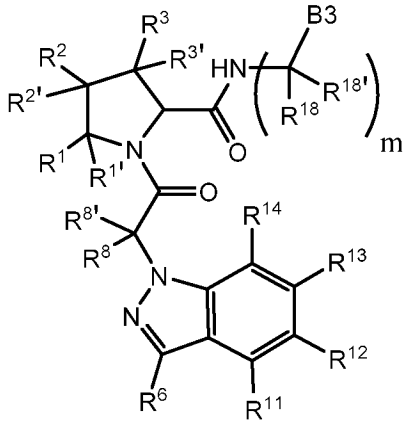
Формула I-24



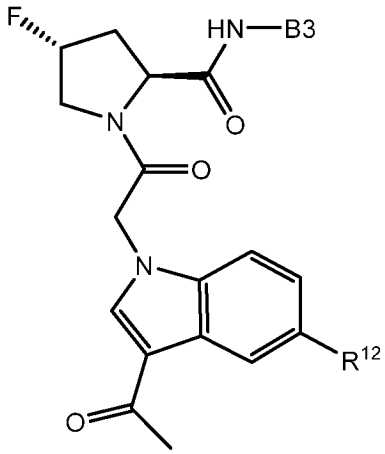
Формула I-25



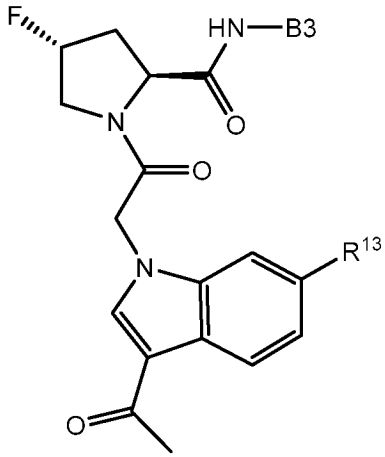
Формула I-26



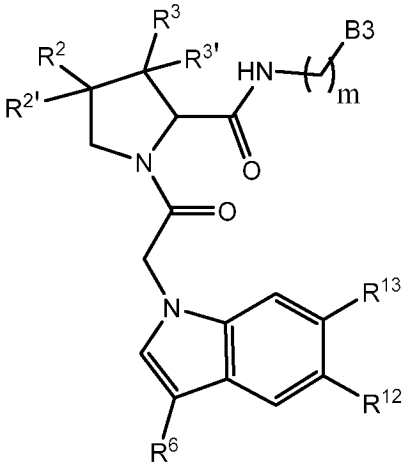
Формула I-27



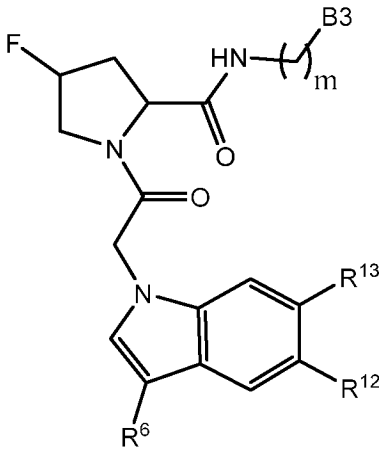

Формула I-28



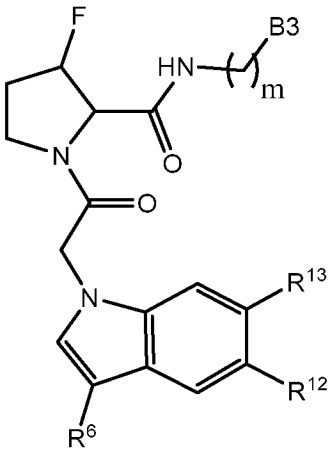

Формула I-29



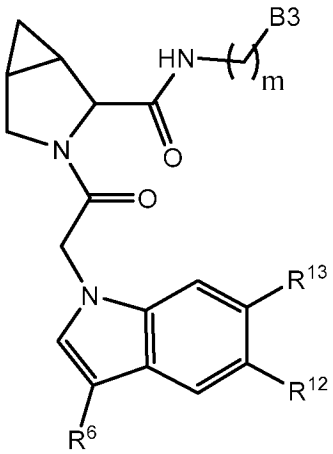

Формула I-30



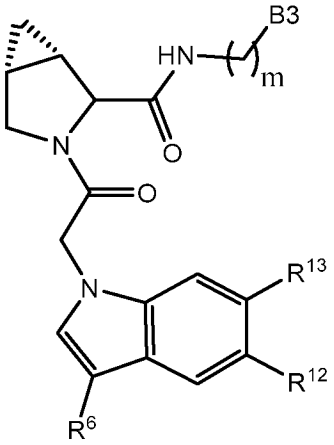

Формула I-31



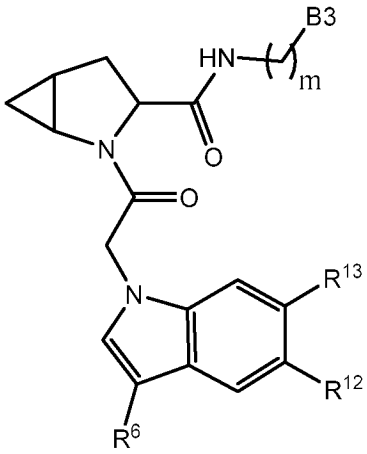

Формула I-32



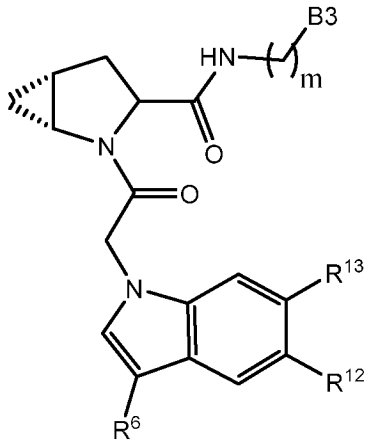

Формула I-33



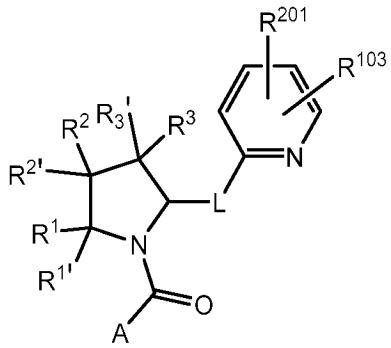

Формула I-34



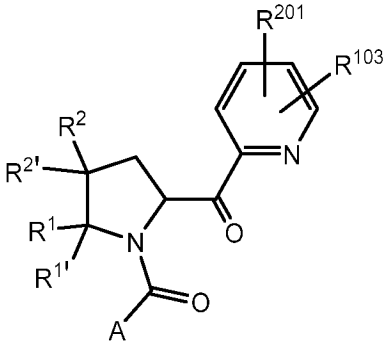

Формула I-35



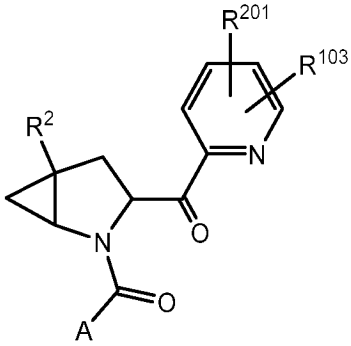

Формула I-36



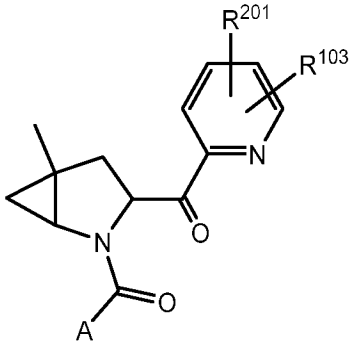

Формула I-37



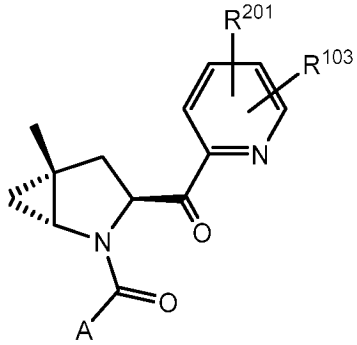
Формула I-38



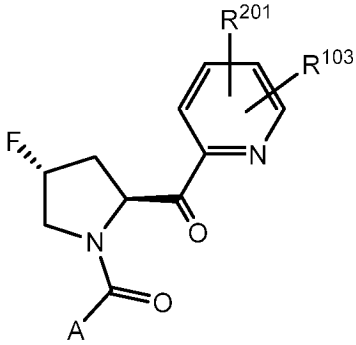
Формула I-39



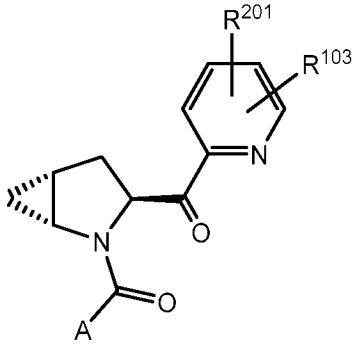
Формула I-40



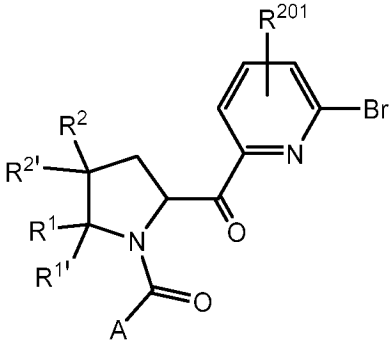
Формула I-41



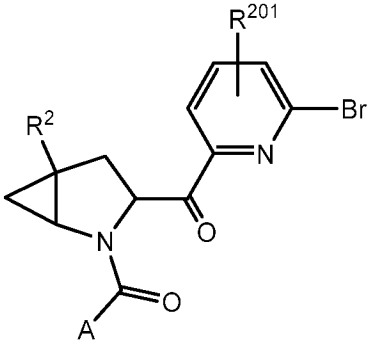
Формула I-42



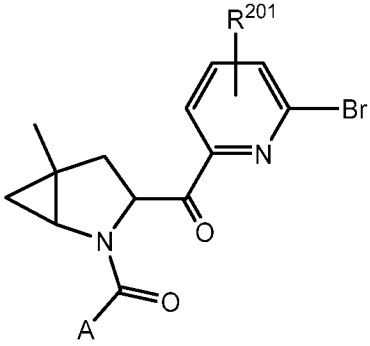
Формула I-43



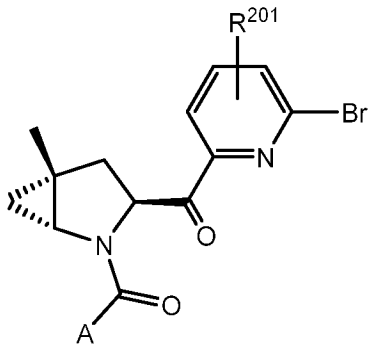
Формула I-44



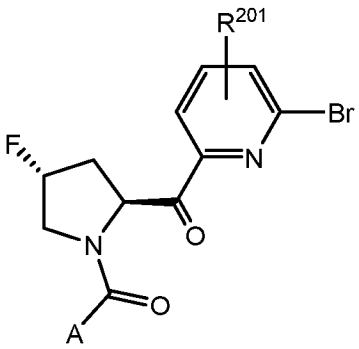
Формула I-45



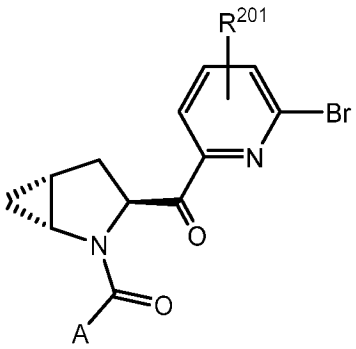
Формула I-46



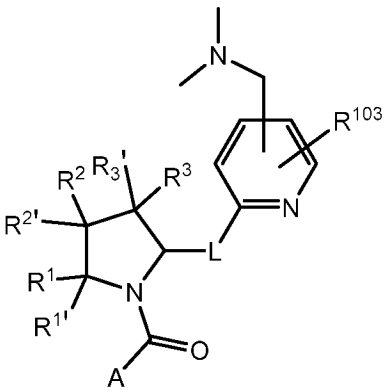
Формула I-47



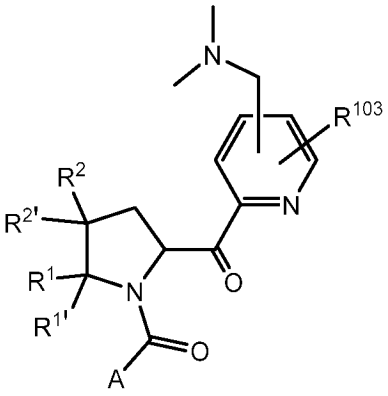
Формула I-48



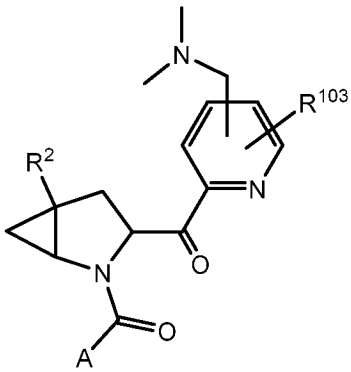
Формула I-49



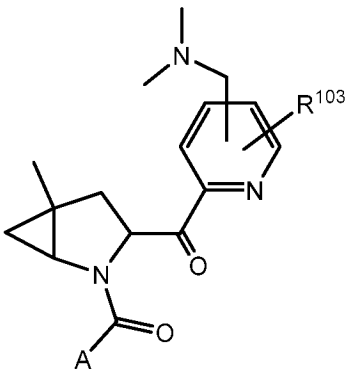
Формула I-50



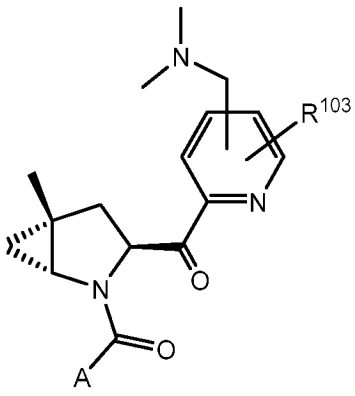
Формула I-51



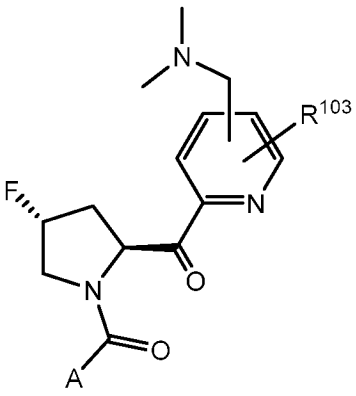
Формула I-52



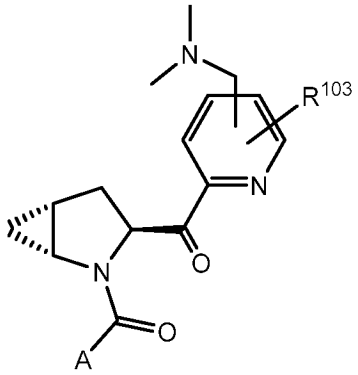
Формула I-53



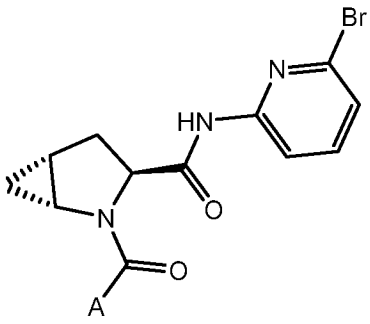
Формула I-54



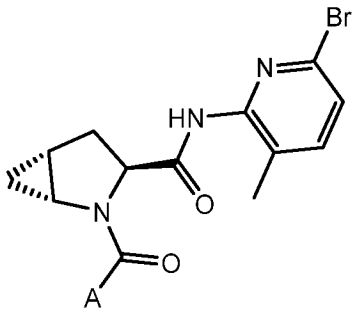
Формула I-55



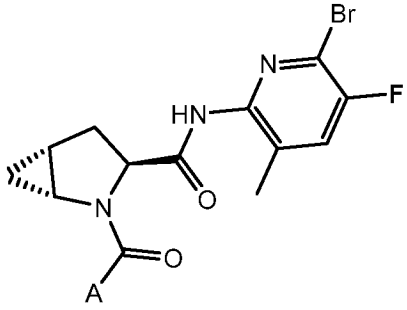
Формула I-56



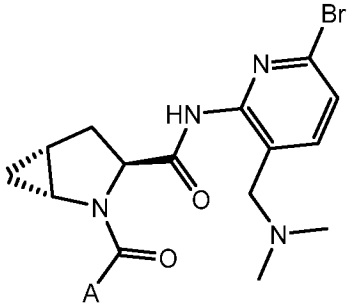
Формула I-57



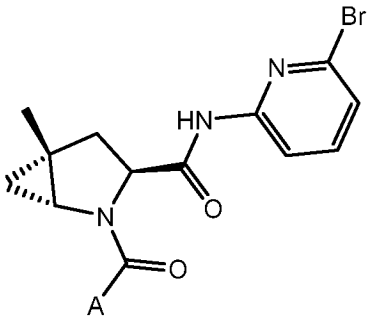
Формула I-58



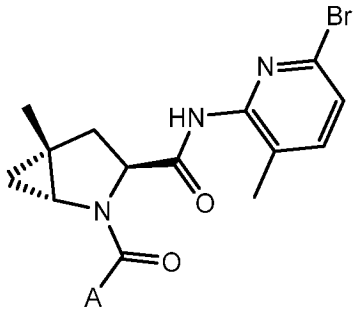
Формула I-59



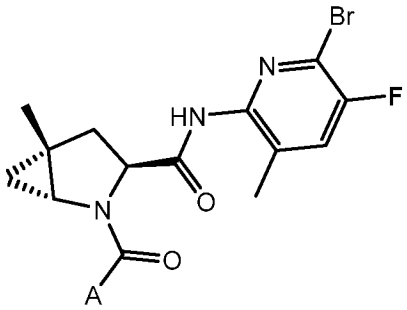
Формула I-60



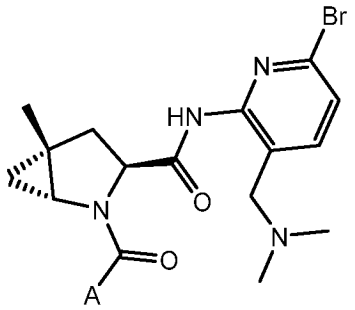
Формула I-61



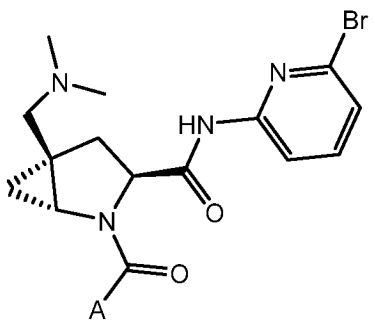
Формула I-62



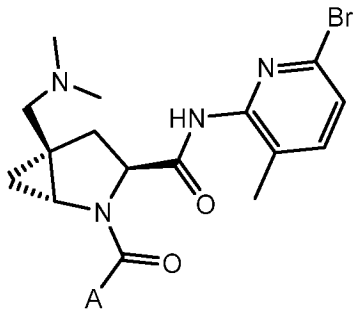
Формула I-63



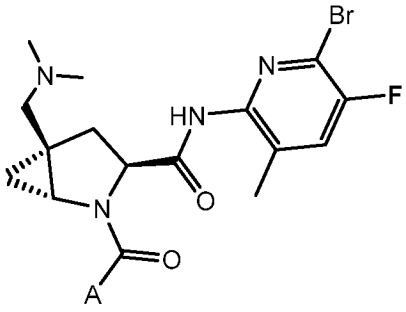
Формула I-64



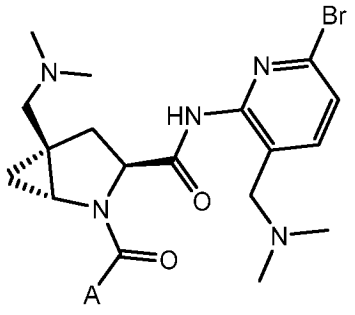
Формула I-65



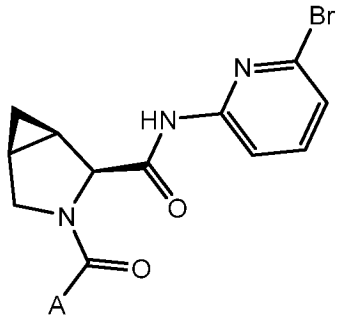
Формула I-66



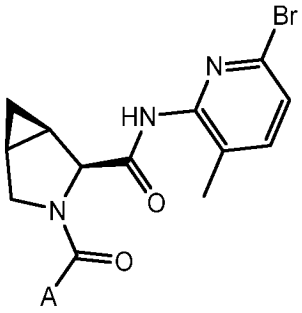
Формула I-67



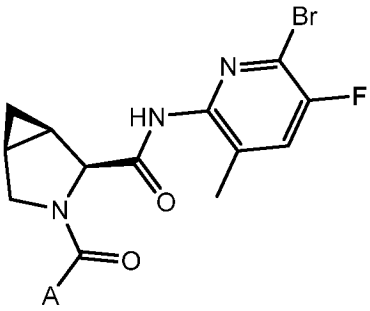
Формула I-68



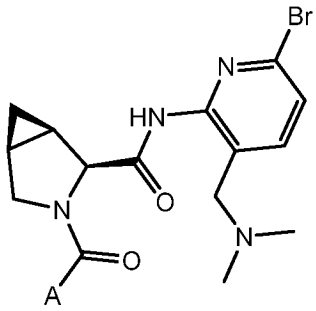
Формула I-69



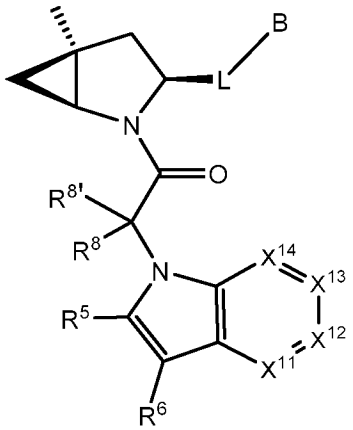
Формула I-70



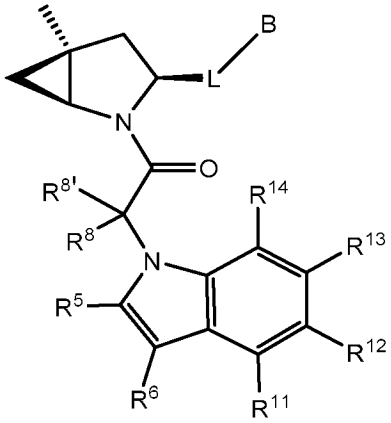
Формула I-71



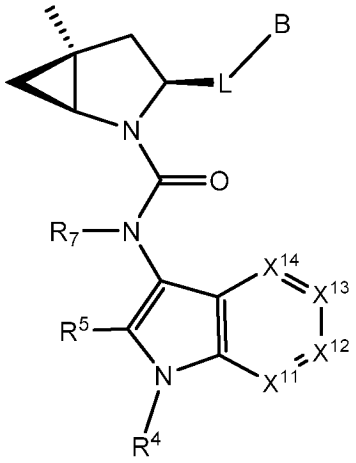
Формула I-72



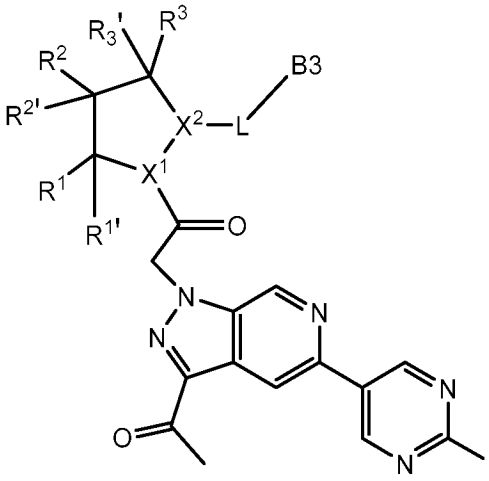
Формула I-73



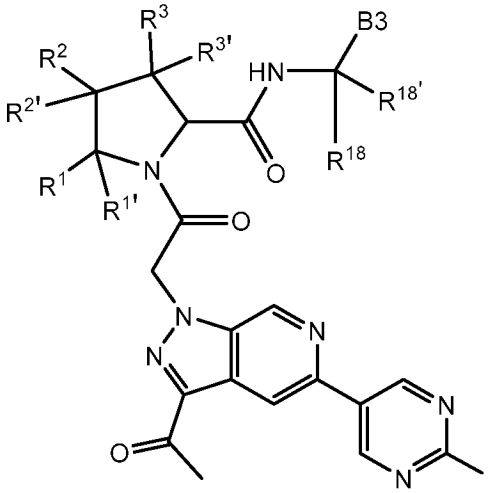
Формула I-74



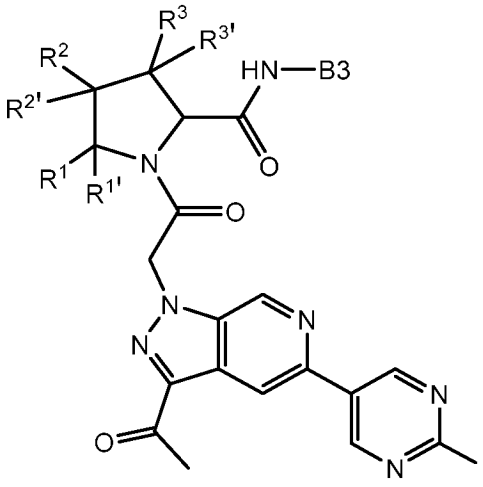
Формула I-75



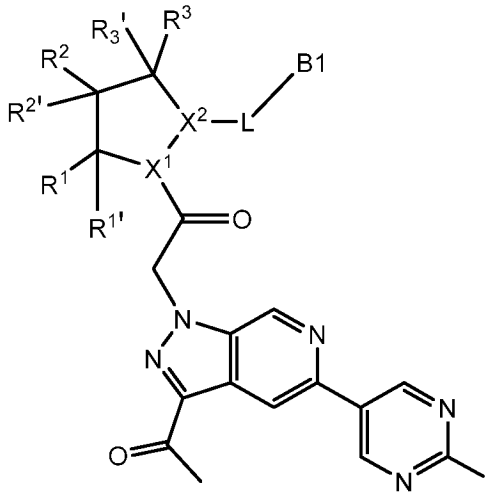
Формула I-76



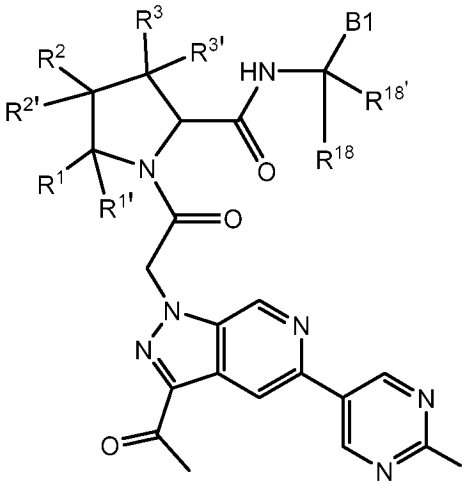
Формула I-77



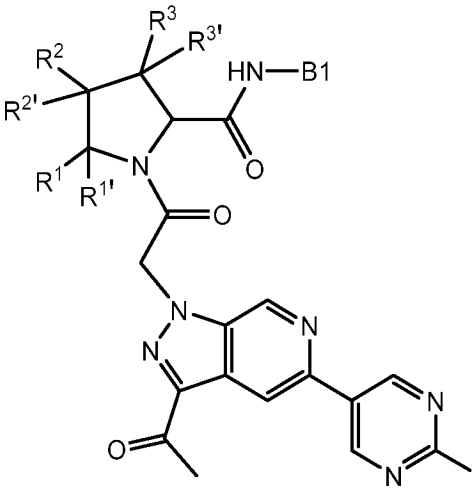
Формула I-78



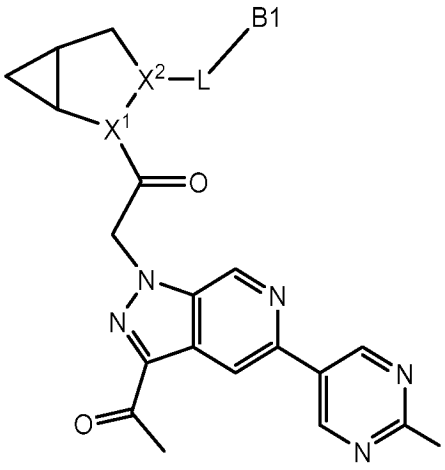
Формула I-79



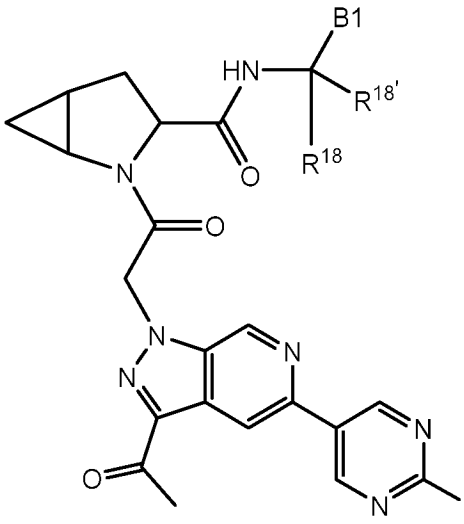
Формула I-80



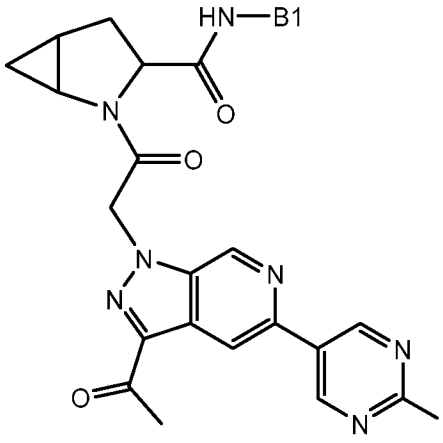
Формула I-81



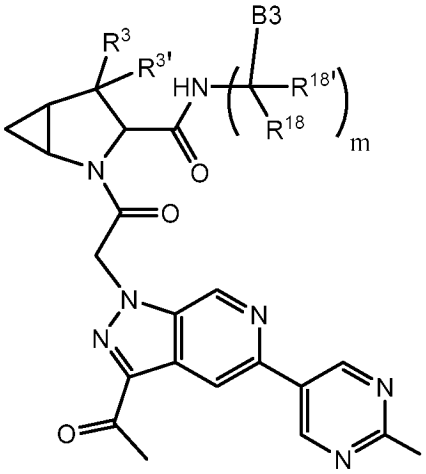

Формула I-82



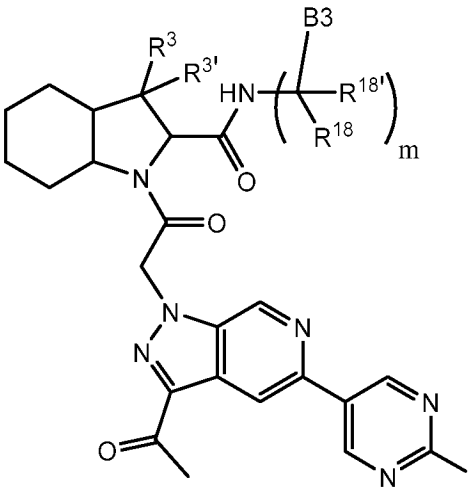

Формула I-83



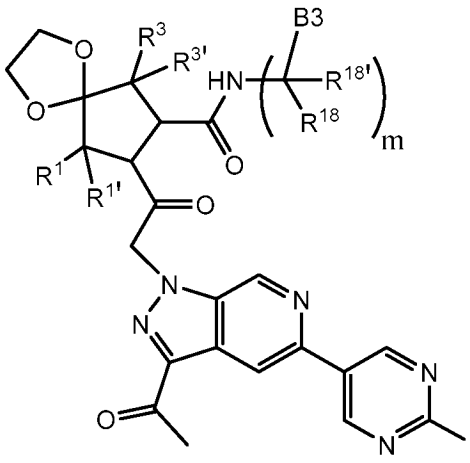

Формула I-84



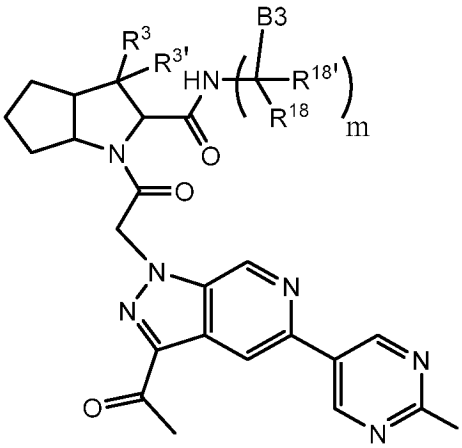

Формула I-85



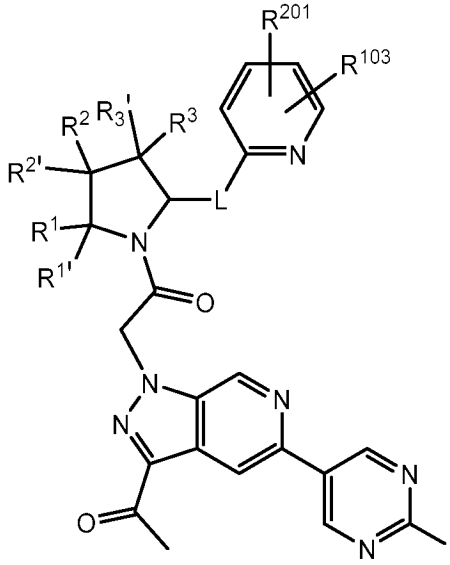
Формула I-86



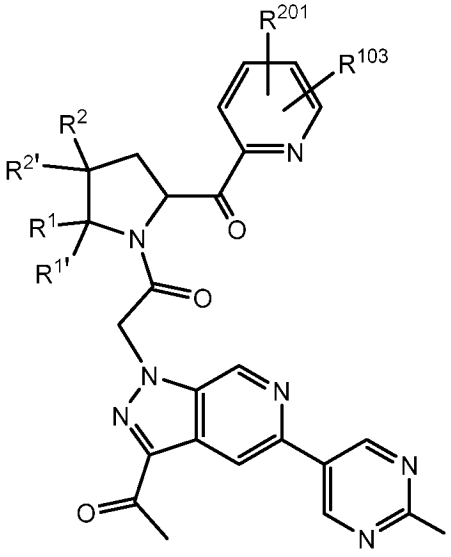
Формула I-87



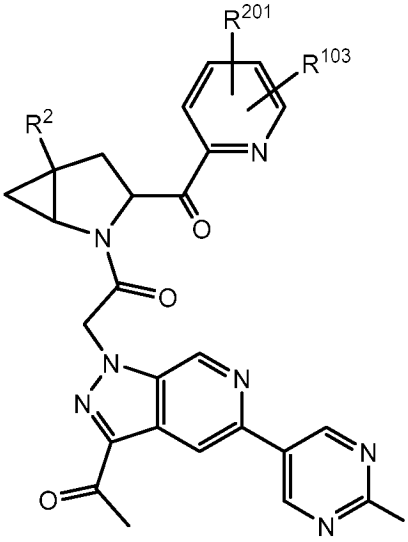
Формула I-88



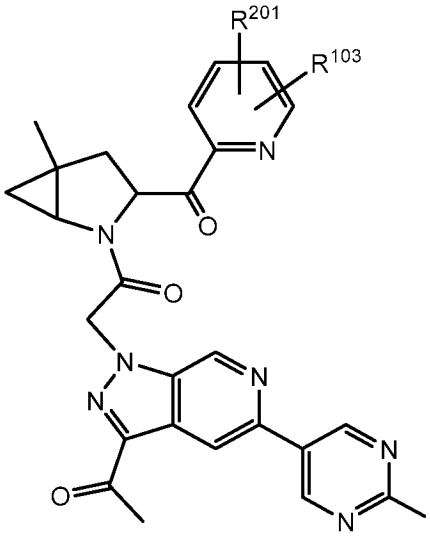
Формула I-89



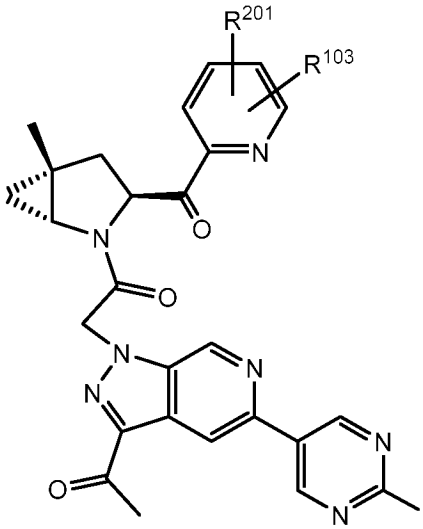
Формула I-90



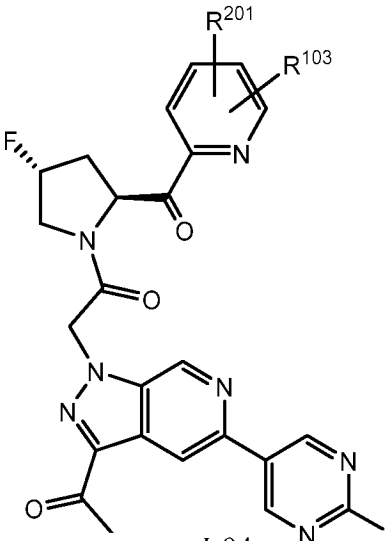
Формула I-91



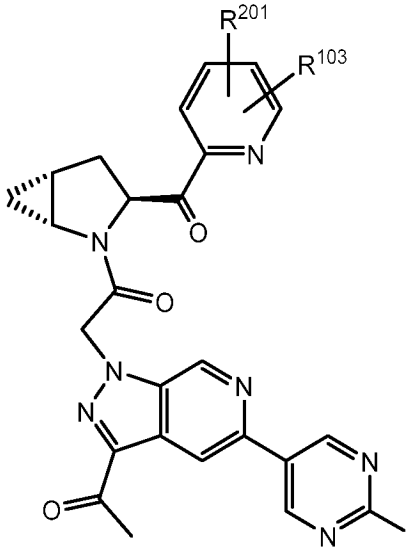
Формула I-92



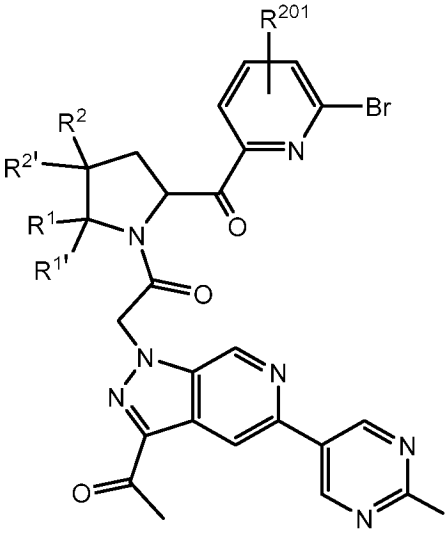
Формула I-93



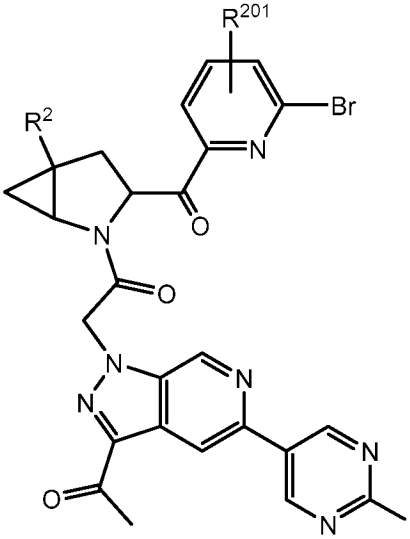
Формула I-94



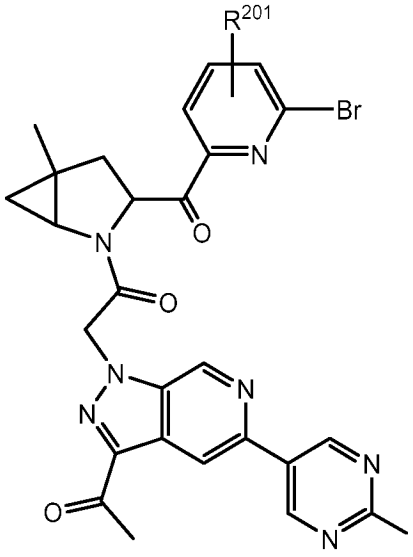
Формула I-95



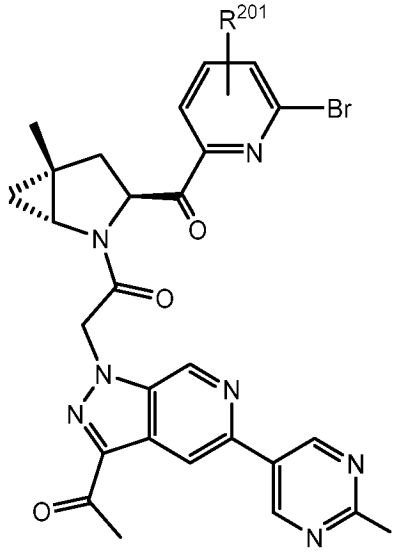
Формула I-96



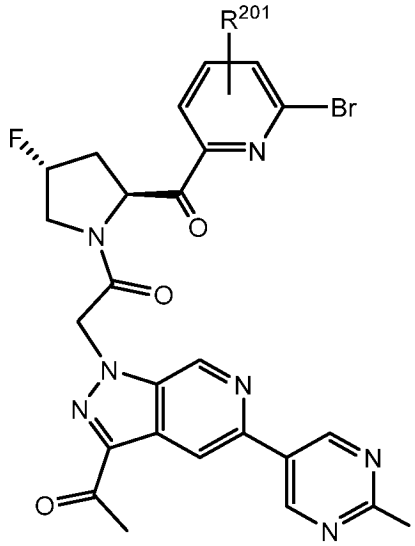
Формула I-97



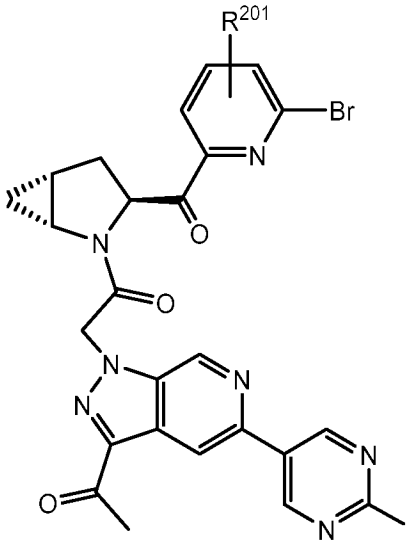
Формула I-98



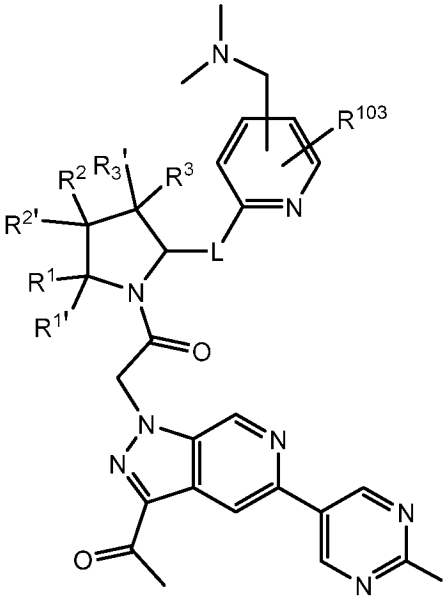
Формула I-99



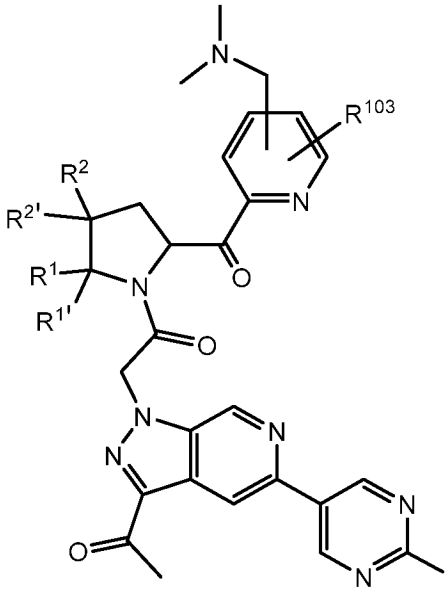
Формула I-100



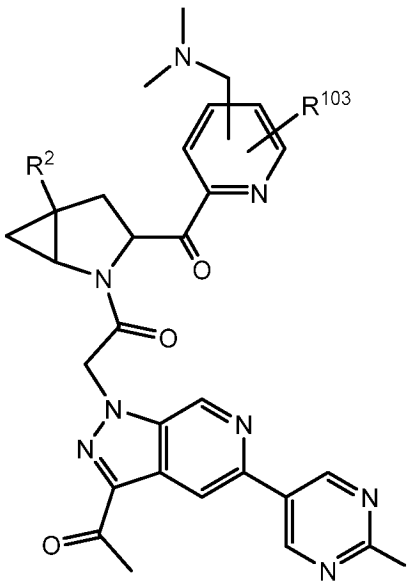
Формула I-101



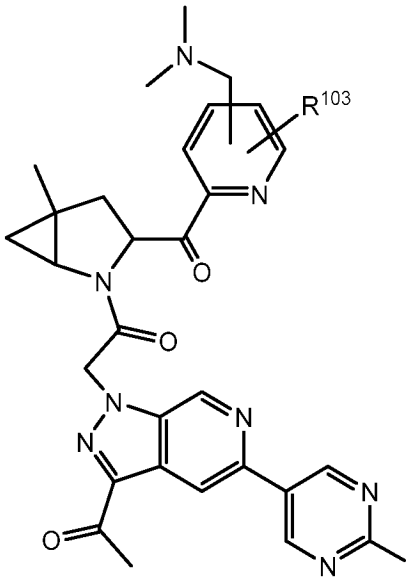
Формула I-102



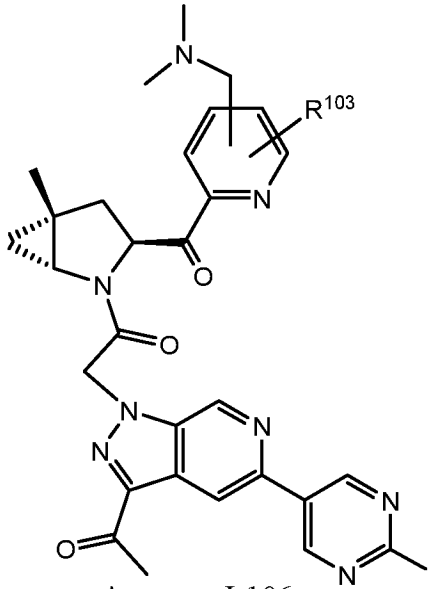
Формула I-103



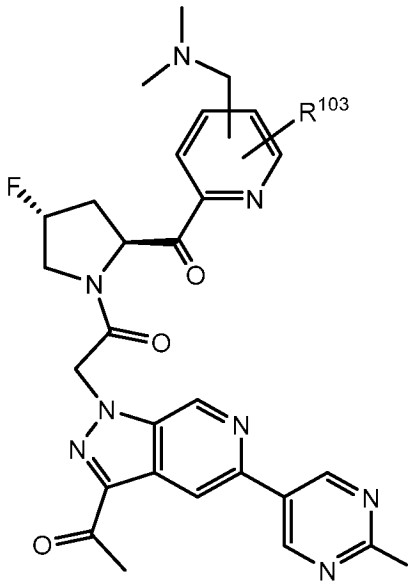
Формула I-104



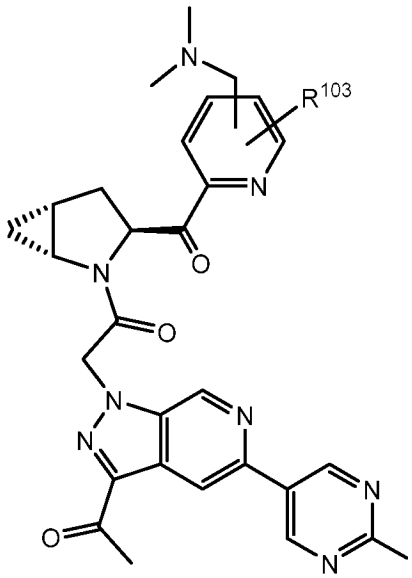
Формула I-105



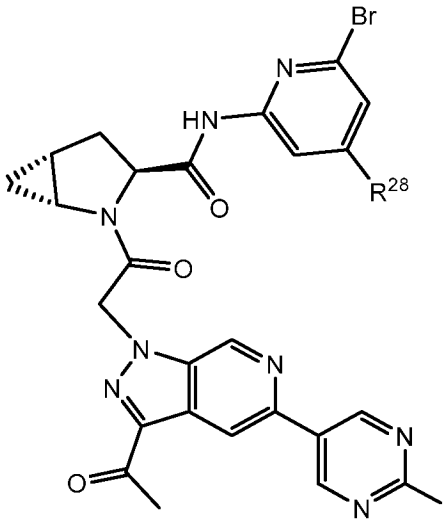
Формула I-106



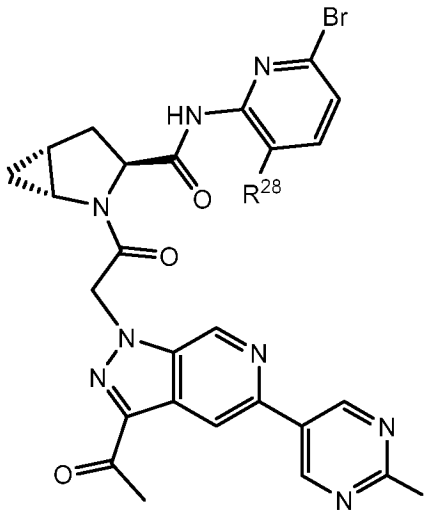
Формула I-107



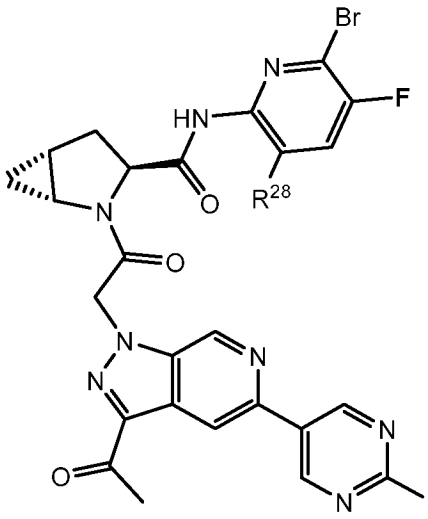
Формула I-108



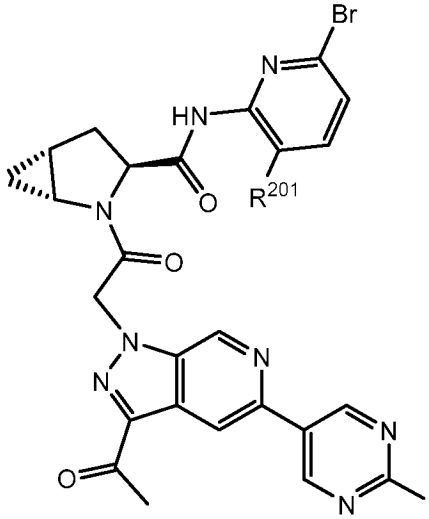
Формула I-109



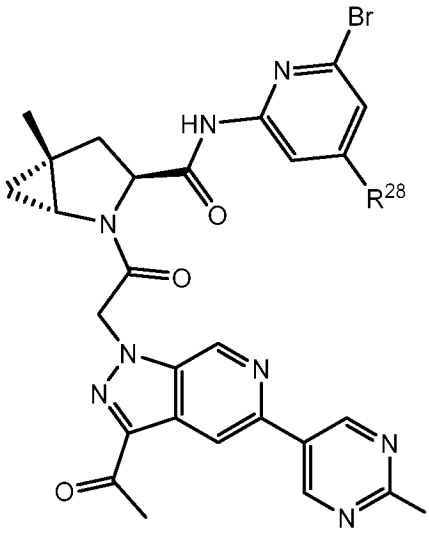
ФФормула -110



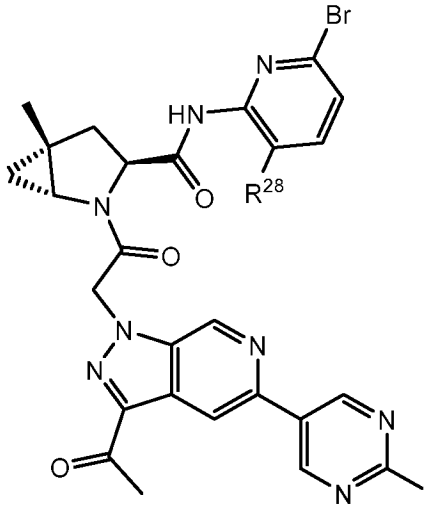
Формула I-111



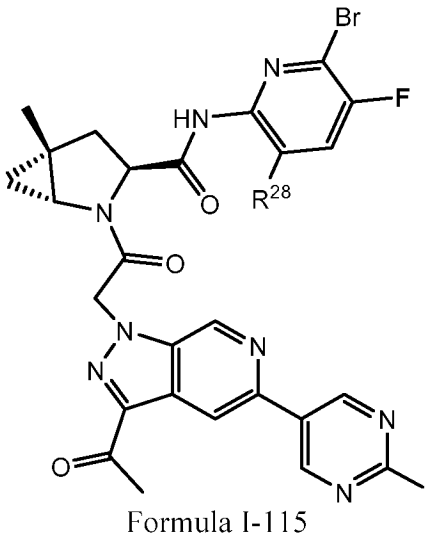
Формула I-112



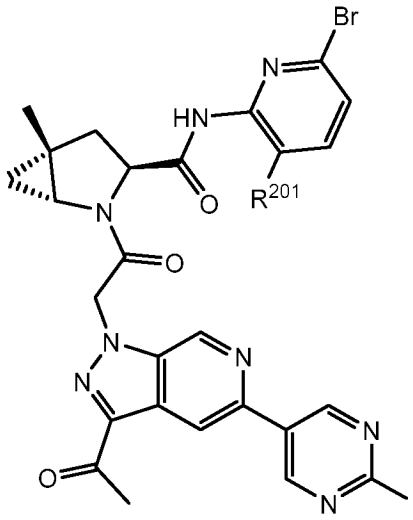
Формула I-113



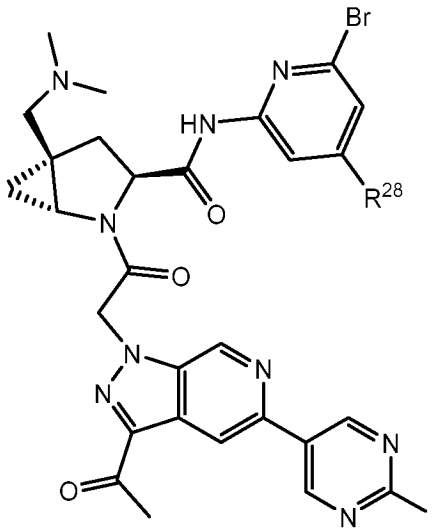
Formula I-114



Formula I-115

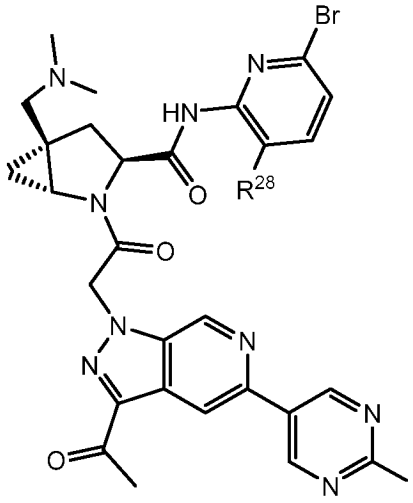


Формула . I-116



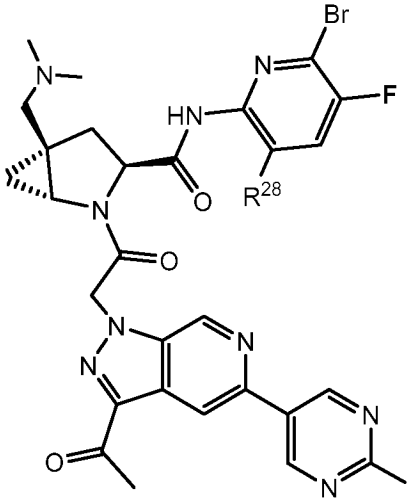
Формула Formula I-117

Формула



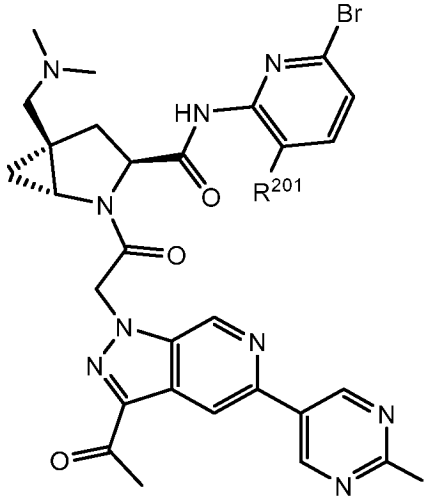
Formula I-118

Формула

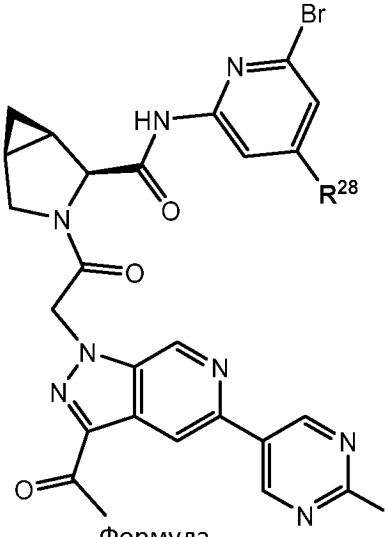


Formula I-119

Формула

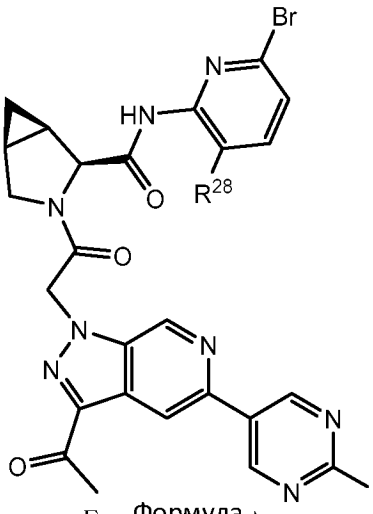


Formula I-120

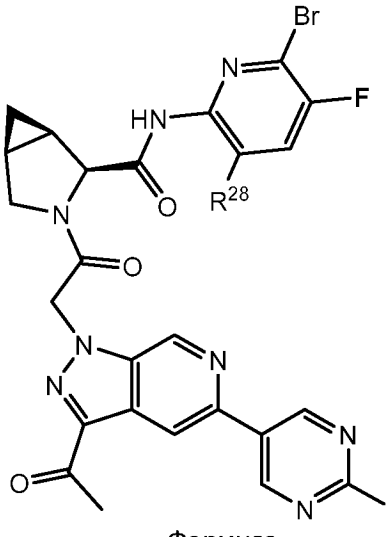


Формула

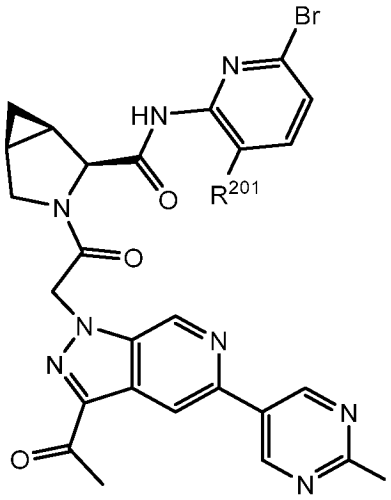
Formula I-121



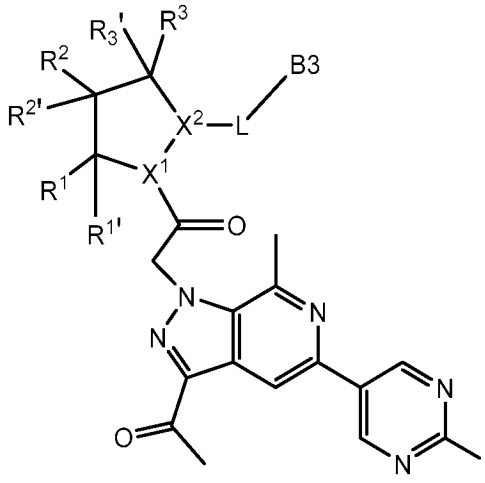
Формула



Формула

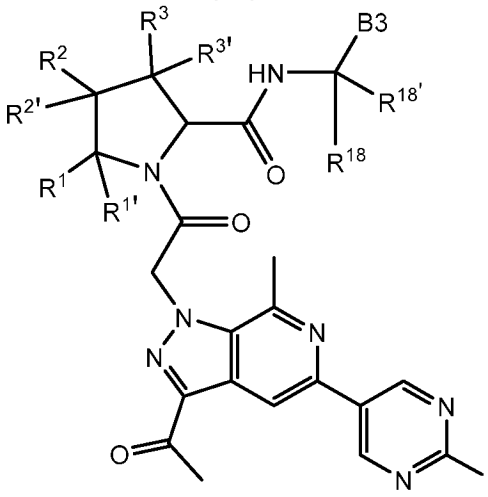


Formula I-124



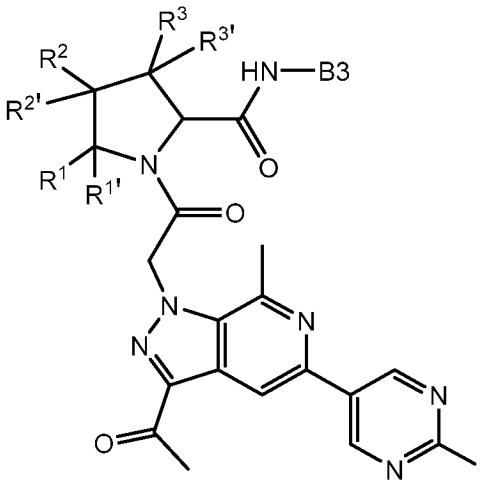
Формула

Formula I-125



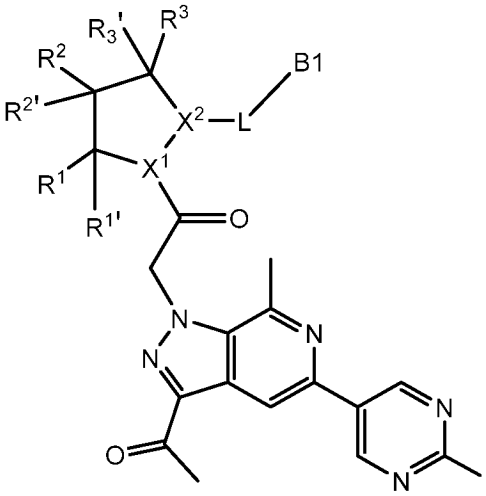
Формула

Formula I-126

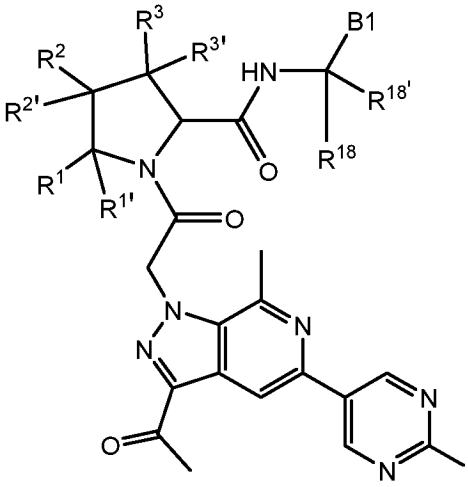


Формула

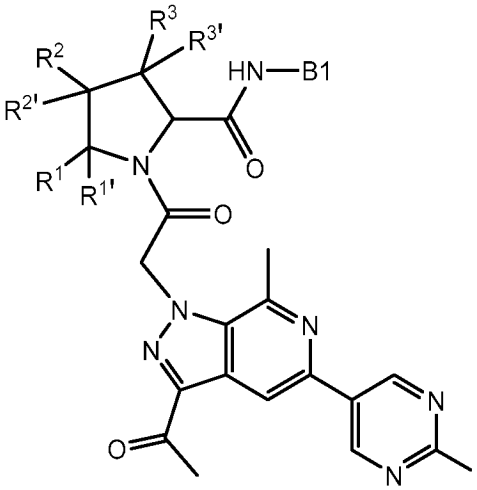
Formula I-127



Формула
Formula I-128

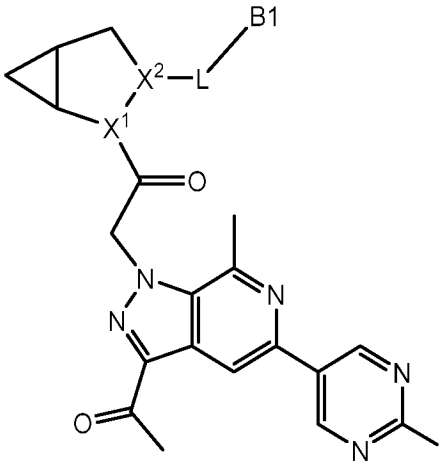


Формула
Formula I-129



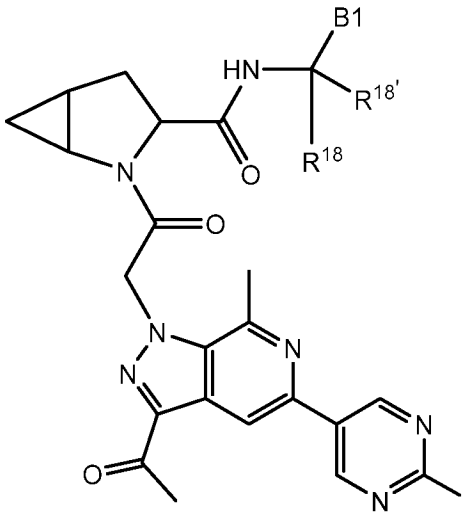
Formula I-130

Формула

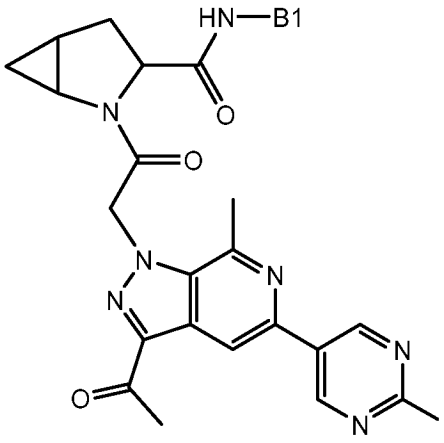


Formula I-131

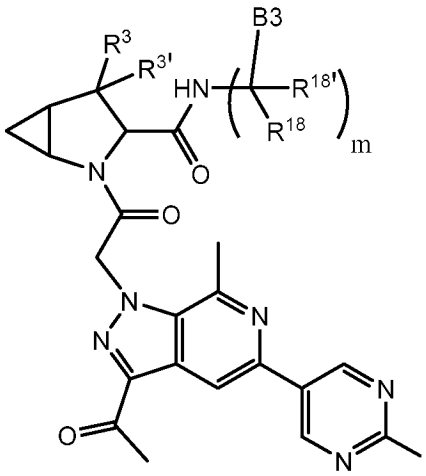
Формула




Formula I-132



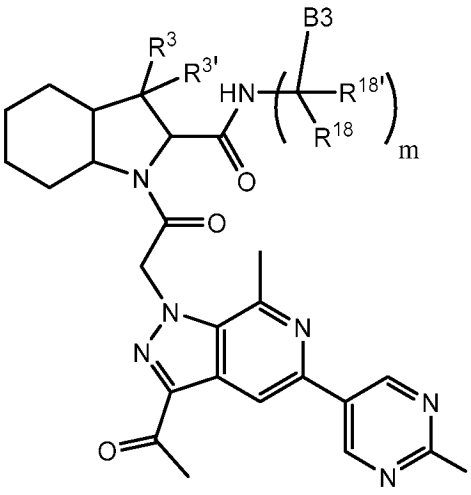

Formula I-133



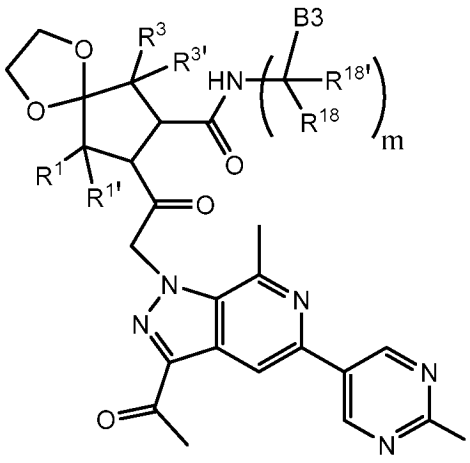

Formula Формула

Формула

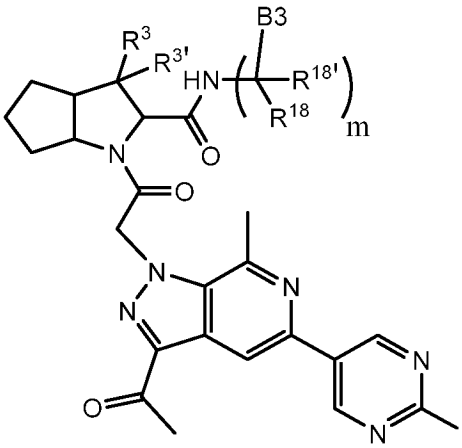
Формула



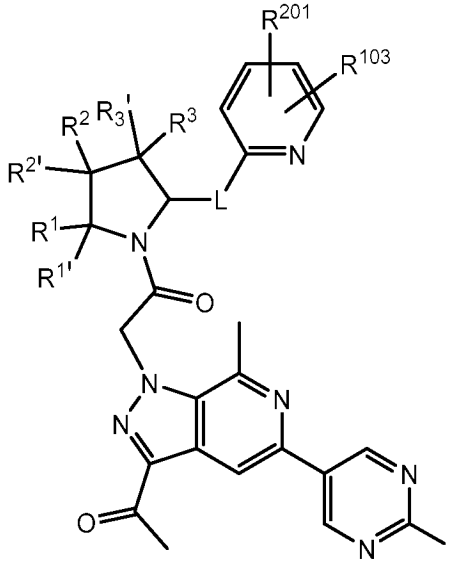
Формула I-135



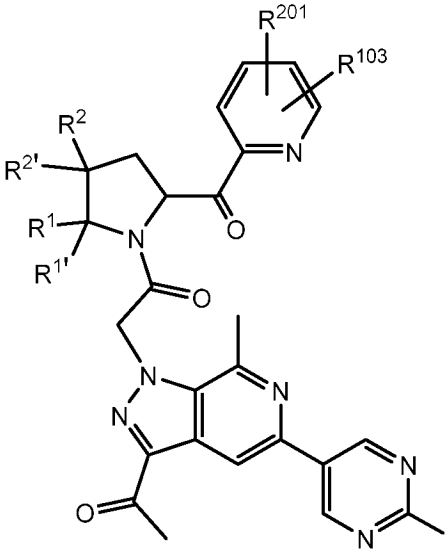
Формула I-136



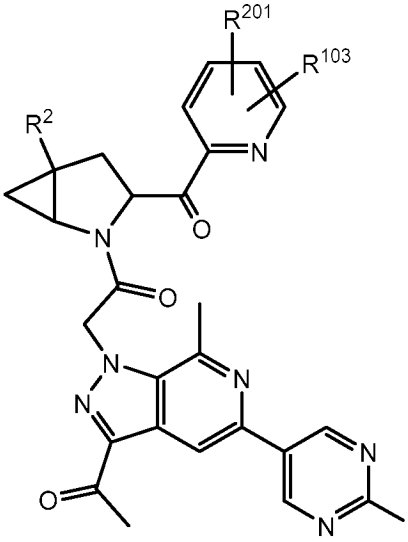
Формула I-137



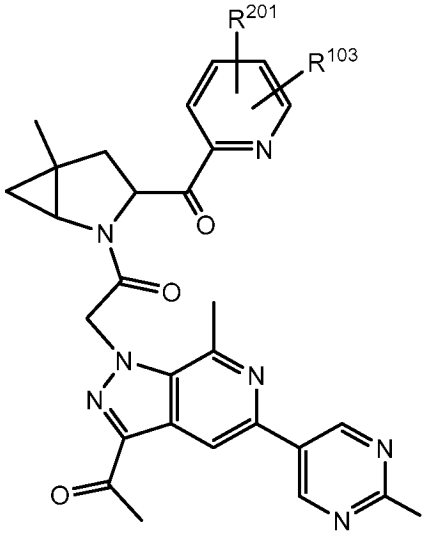
Формула I-138



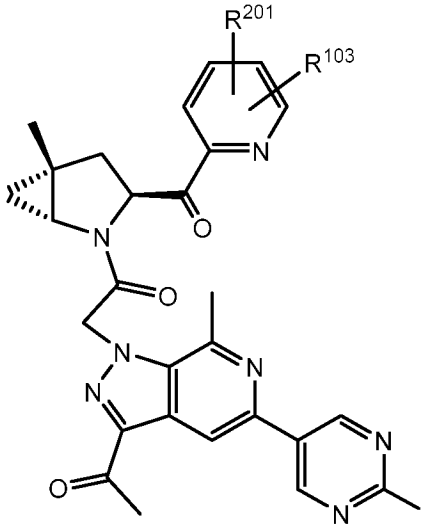
Формула I-139



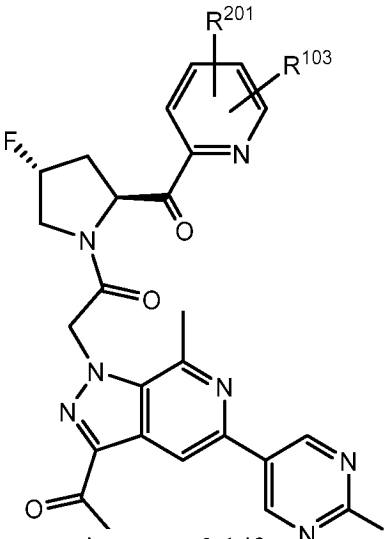
Формула I-140



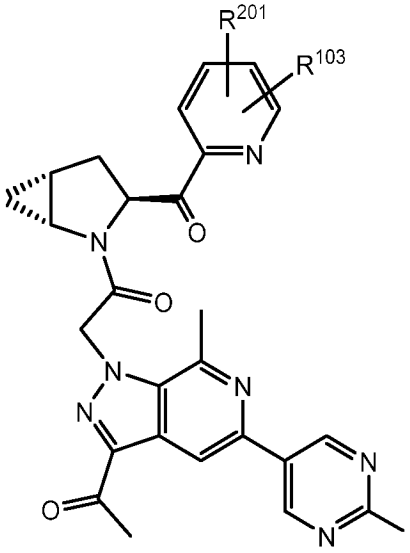
Формула I-141



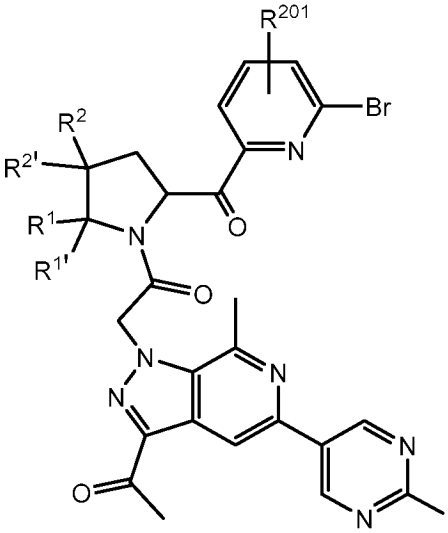
Формула I-142



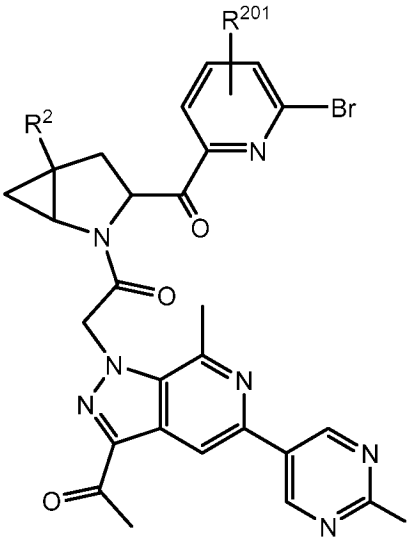
Формула I-143



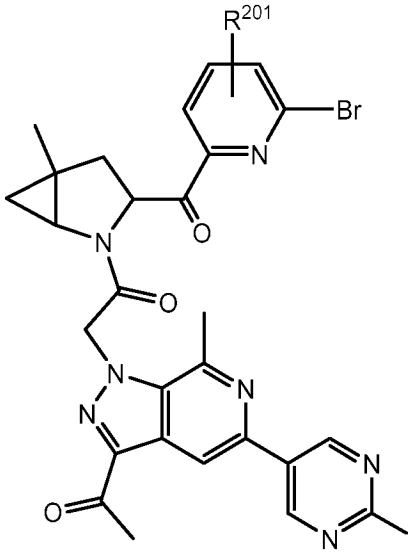
Формула I-144



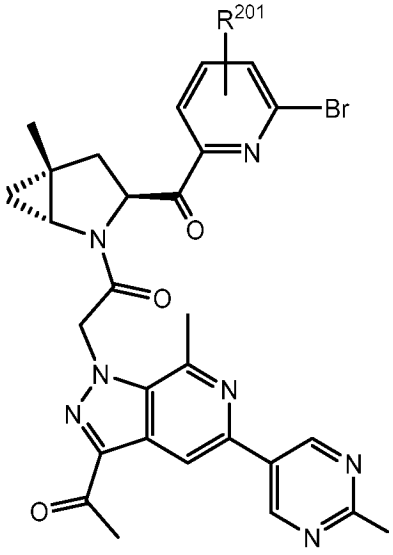
Формула I-145



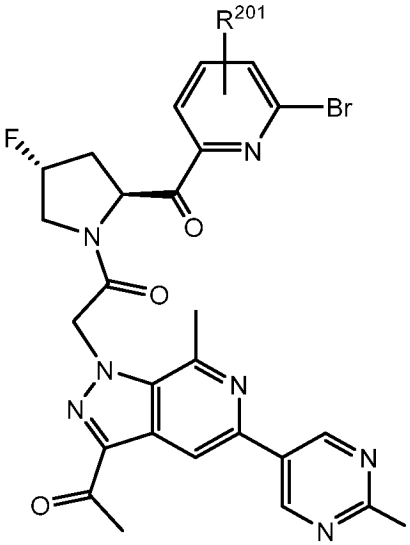
Формула I-146



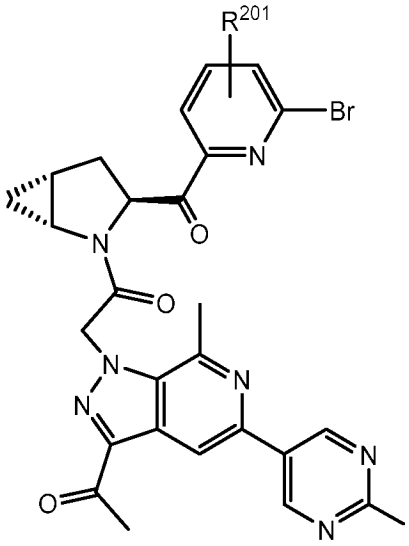
Формула I-147



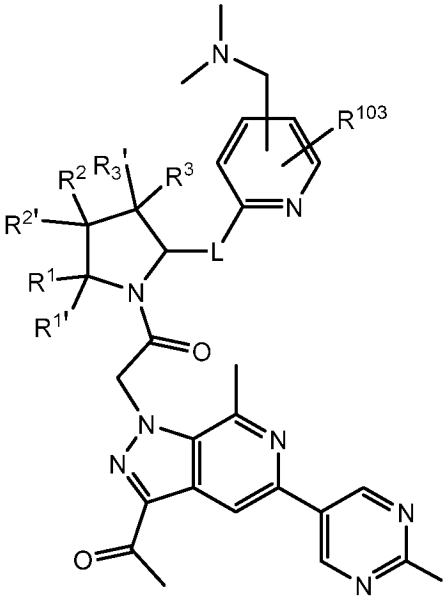
Формула I-148



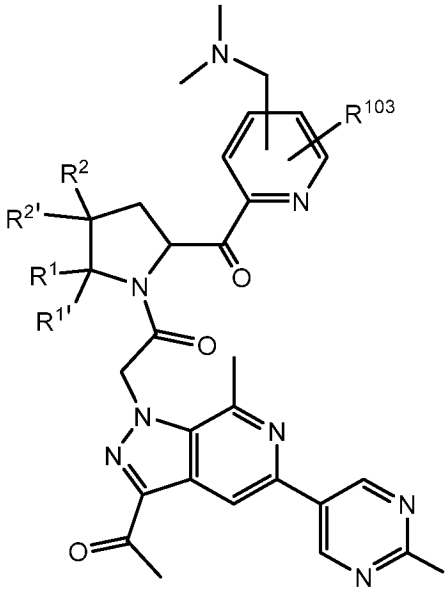
Формула I-149



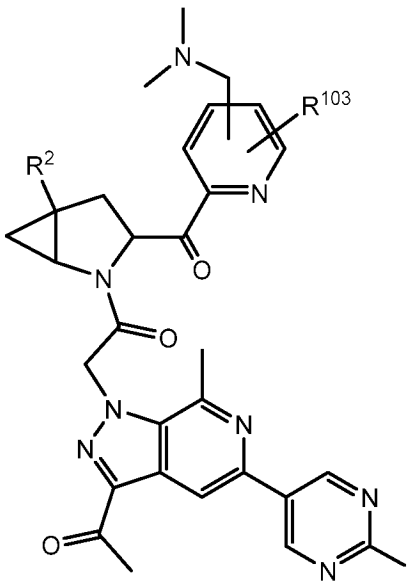
Формула I-150



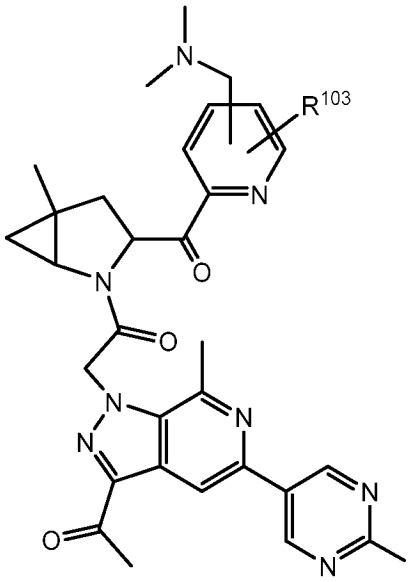
Формула I-151



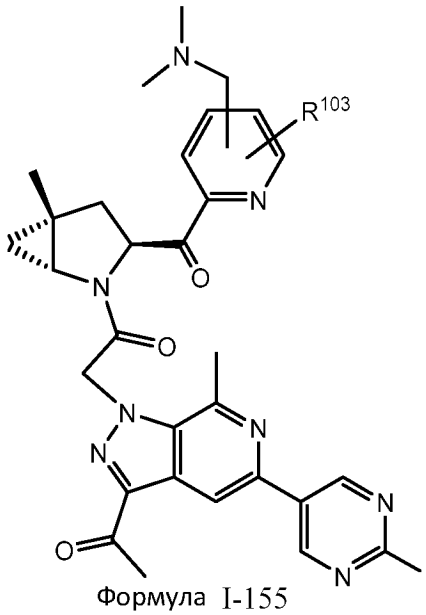
Формула I-152



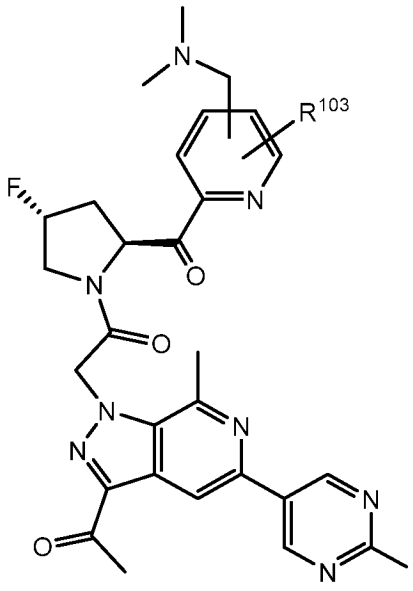
Формула I-153



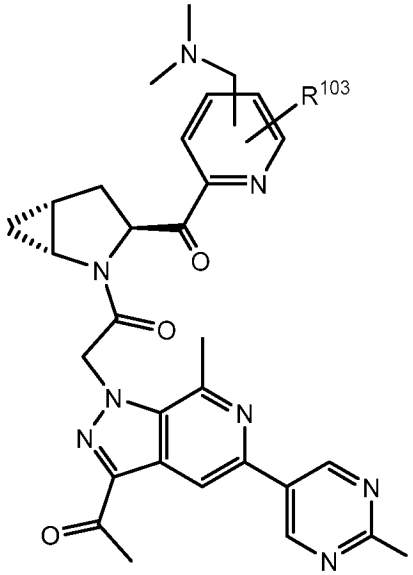
Формула I-154



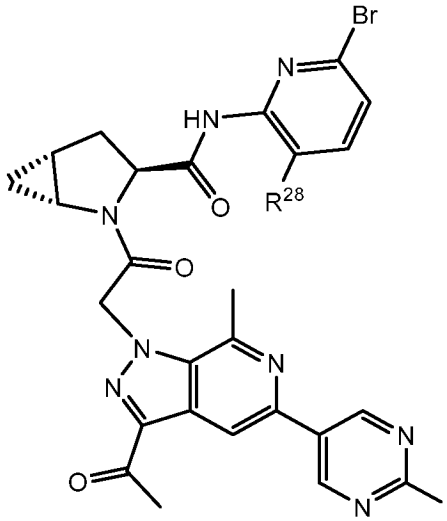
Формула I-155



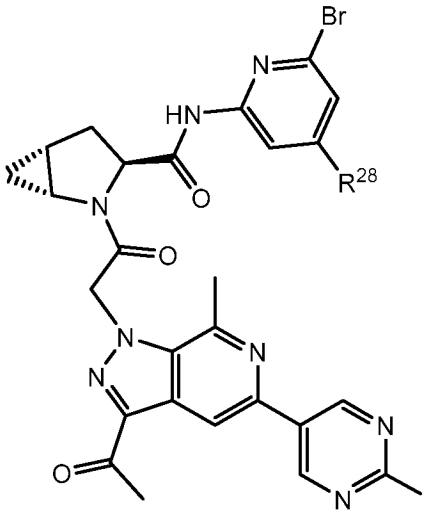
Формула I-156



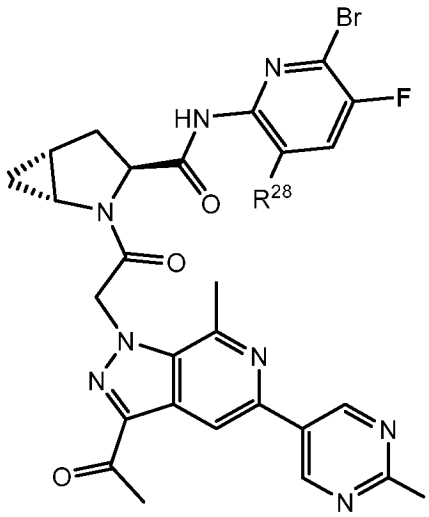
Формула I-157



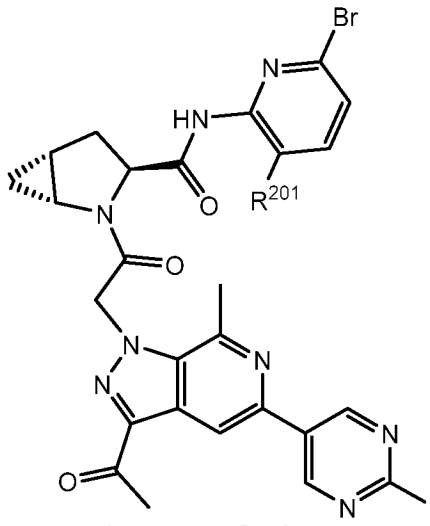
Формула I-158



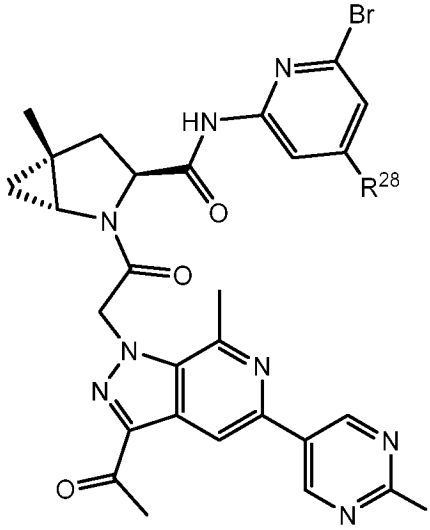
Формула I-159



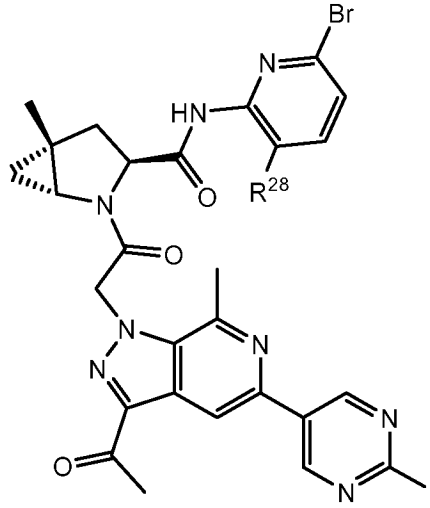
Формула I-160



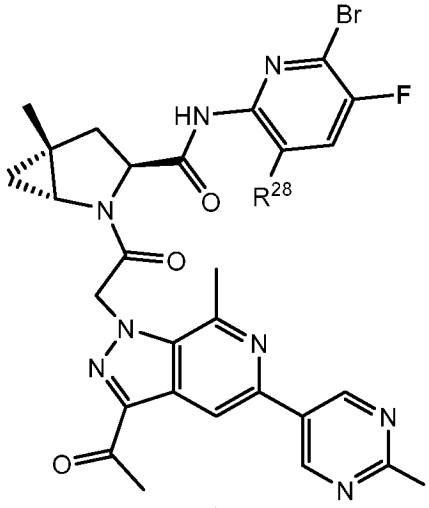
Формула I-161



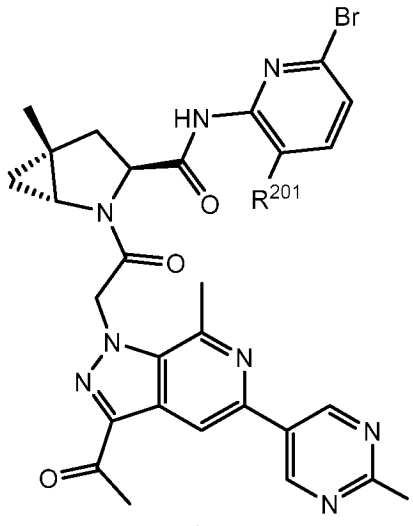
Формула I-162



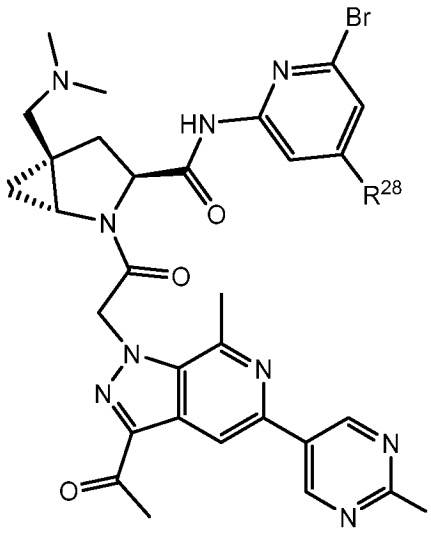
Формула I-163



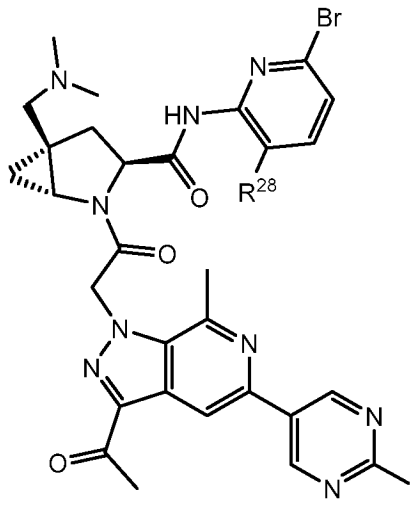
Formula I-164



Formula I-165

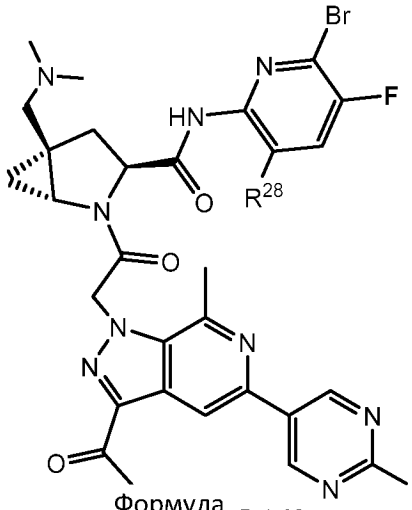


Формула I-166

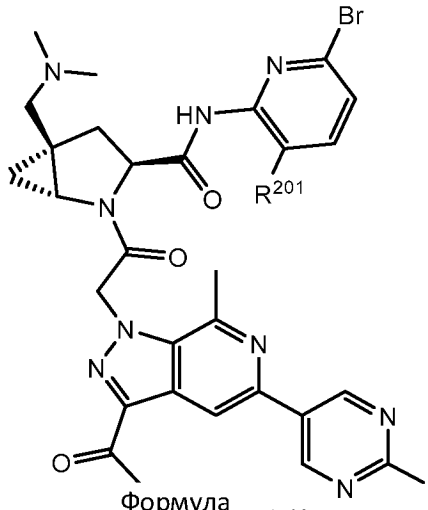


Формула I-167

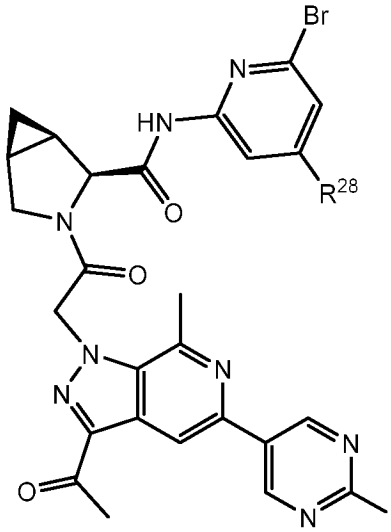
Формула



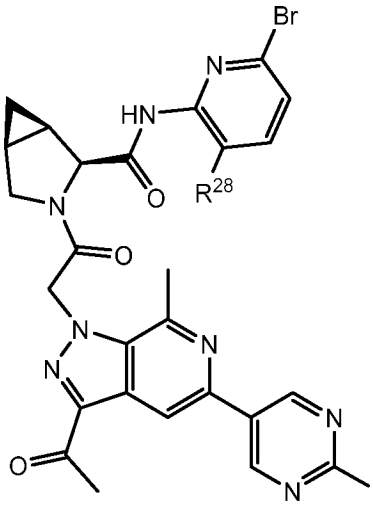
Формула
Formula I-168



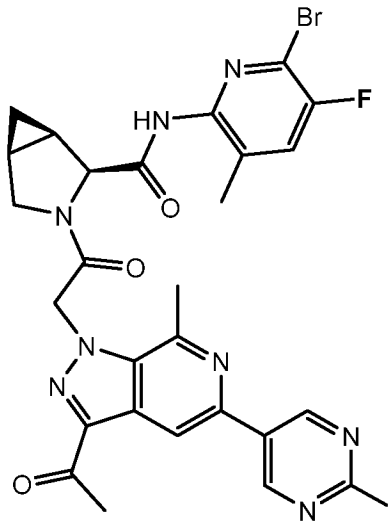
Формула
Formula I-169



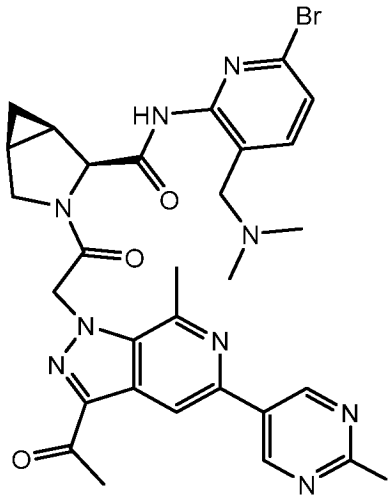
Formula I-170



Formula I-171

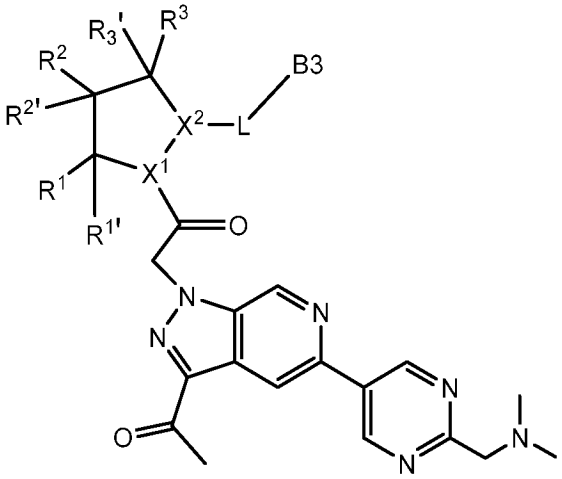


Formula I-172



Formula I-173

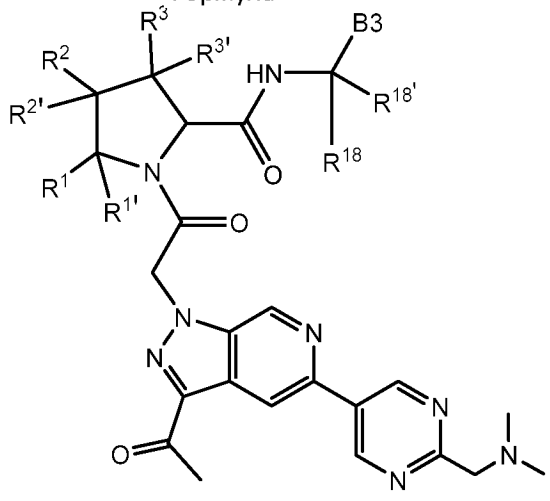
Формула



Формула

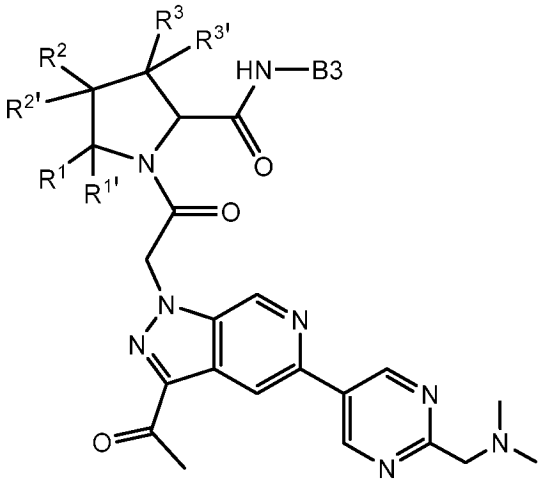
Formula I-174

Формула



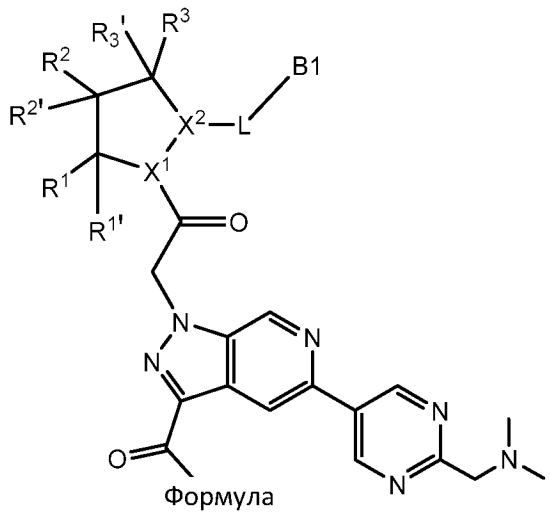
Формула

Formula I-175



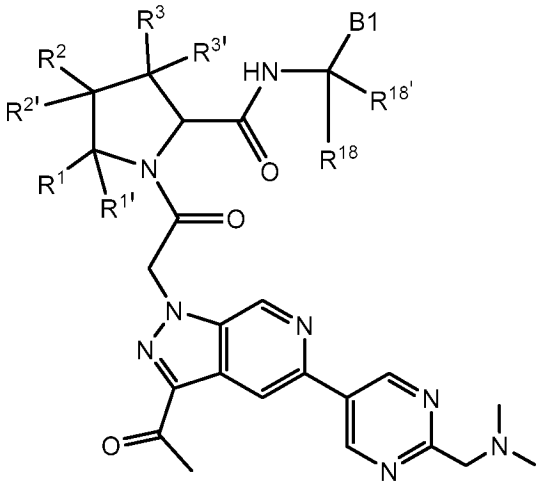
Формула

Formula I-176



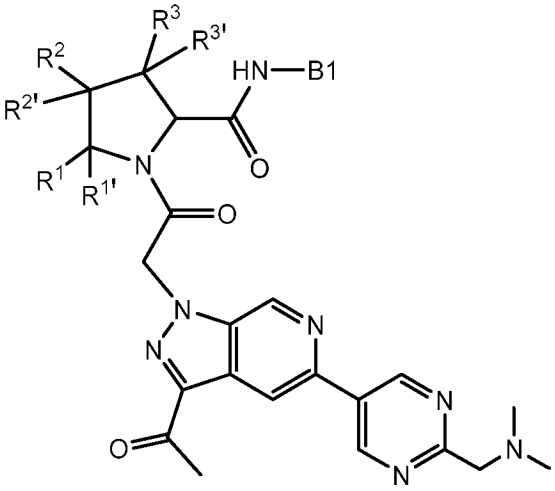
Формула

Formula I-177



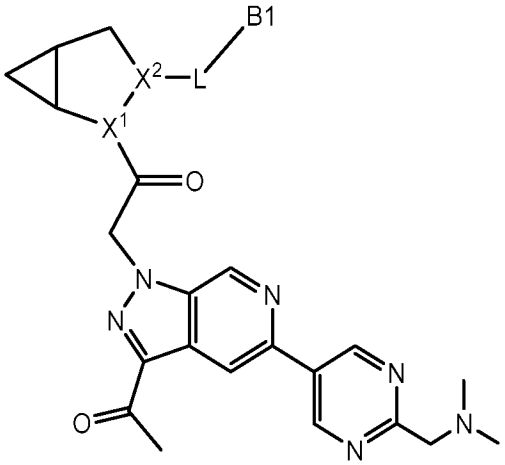
Formula I-178

Формула

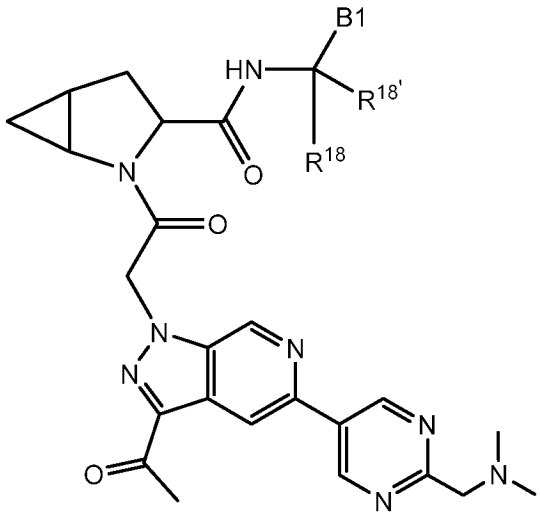


Formula I-179

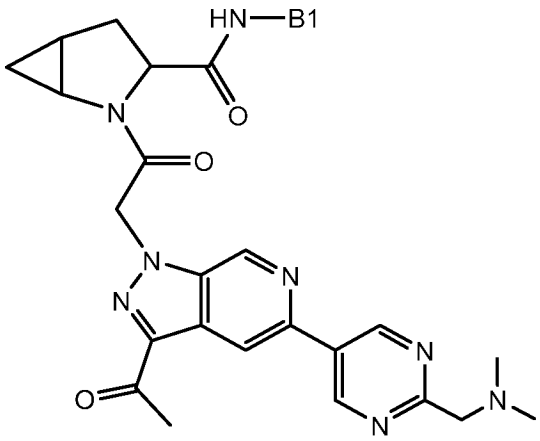
Формула



Formula I-180

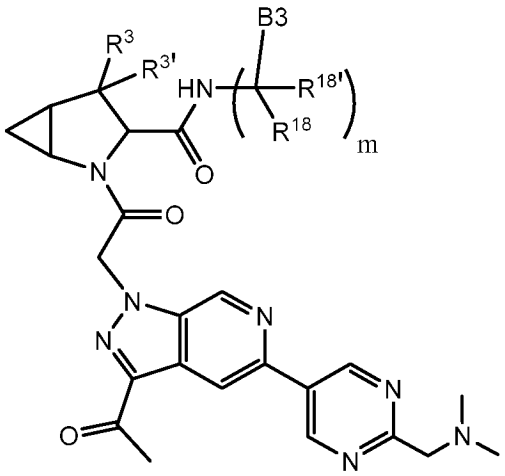


Formula I-181



Formula I-182

Формула

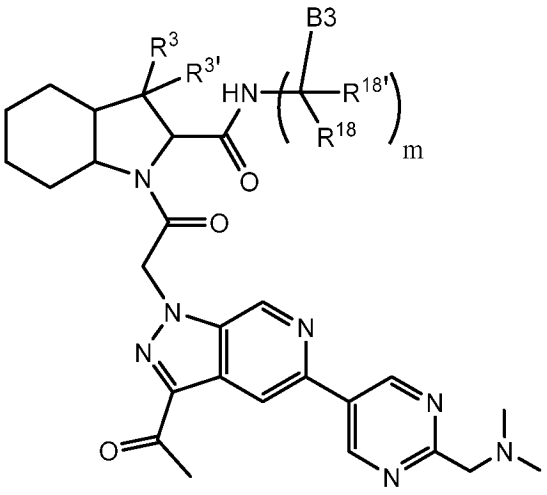


Formula I-183

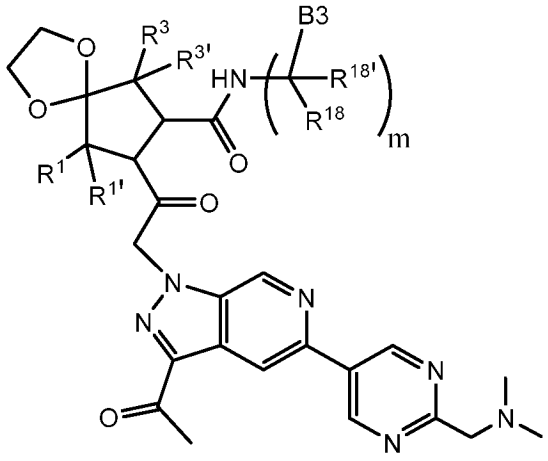
Формула

Формула

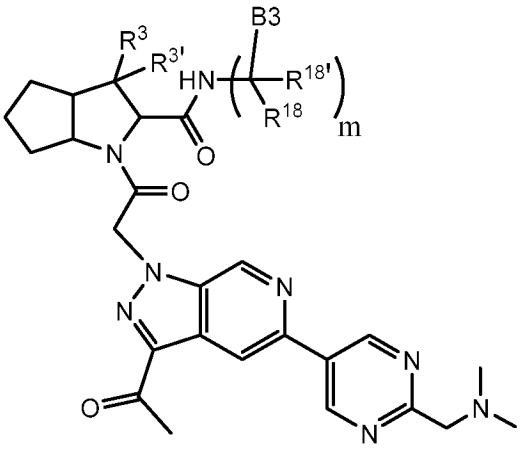
Формула



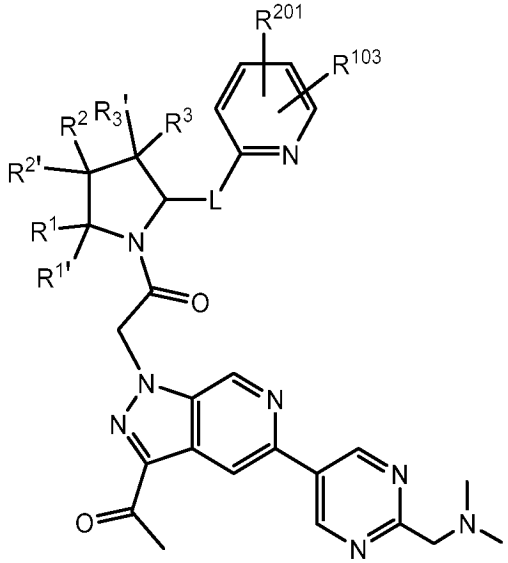
Формула I-184



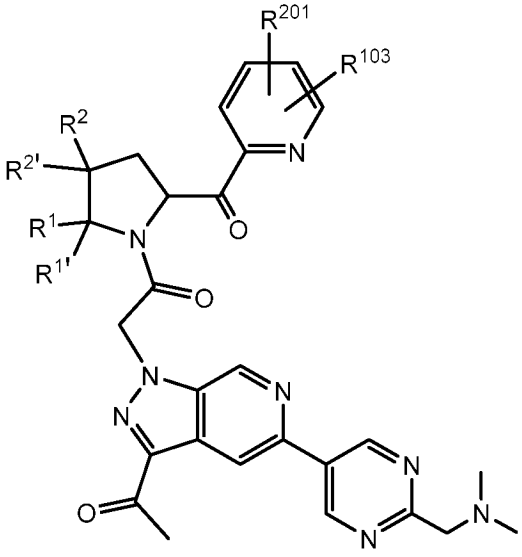
Формула I-185



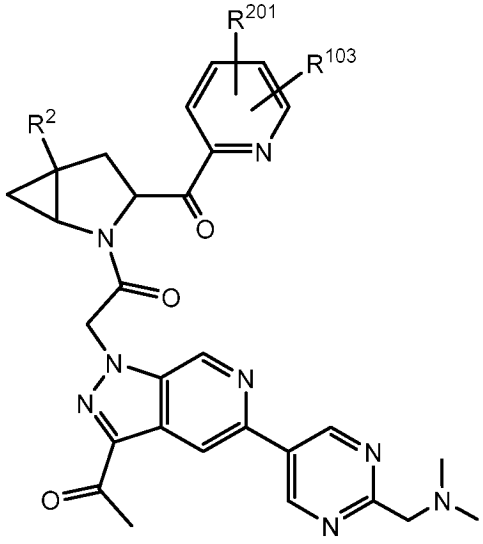
Формула I-186



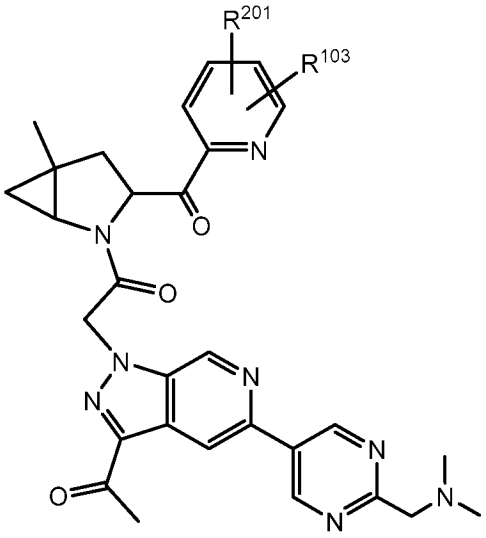
Формула I-187



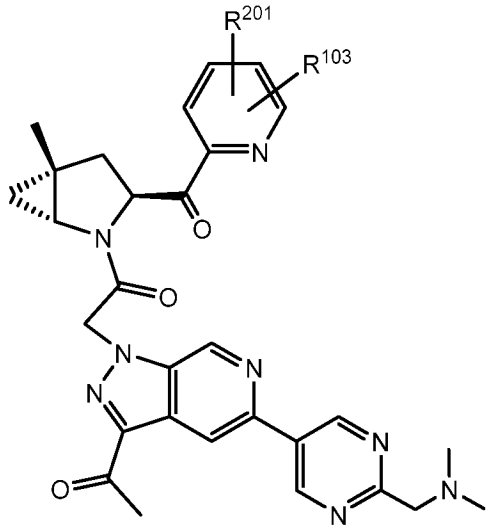
Формула I-188



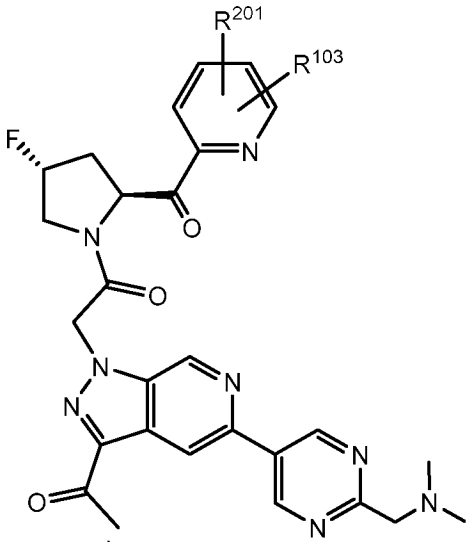
Формула I-189



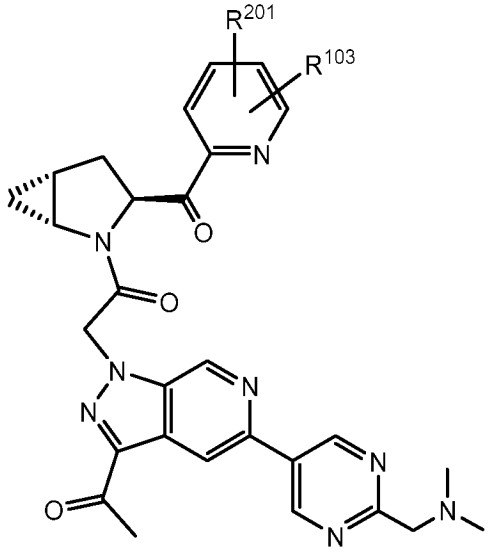
Формула I-190



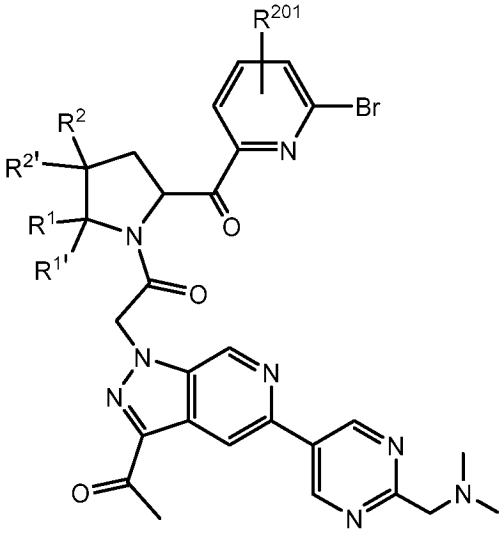
Формула I-191



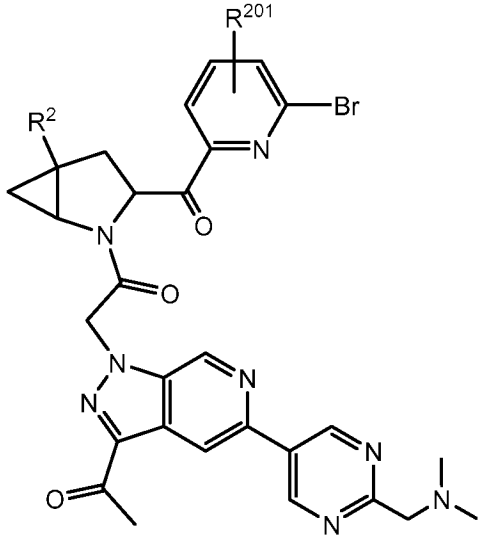
Формула I-192



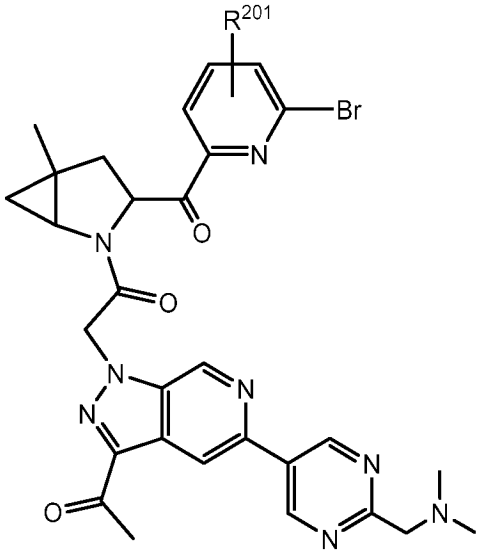
Формула I-193



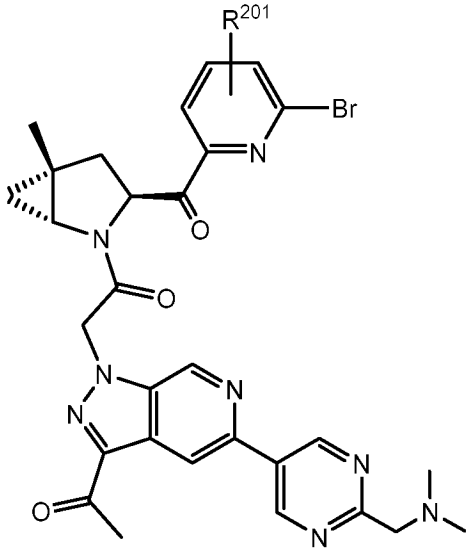
Формула I-194



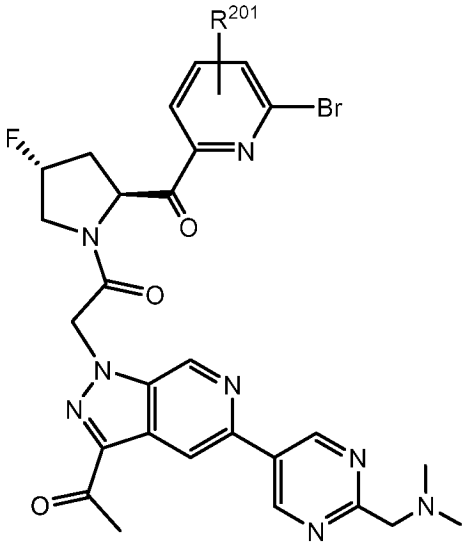
Формула I-195



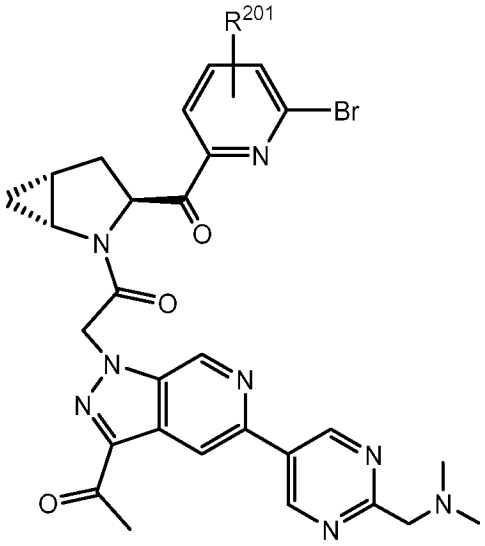
Формула I-196



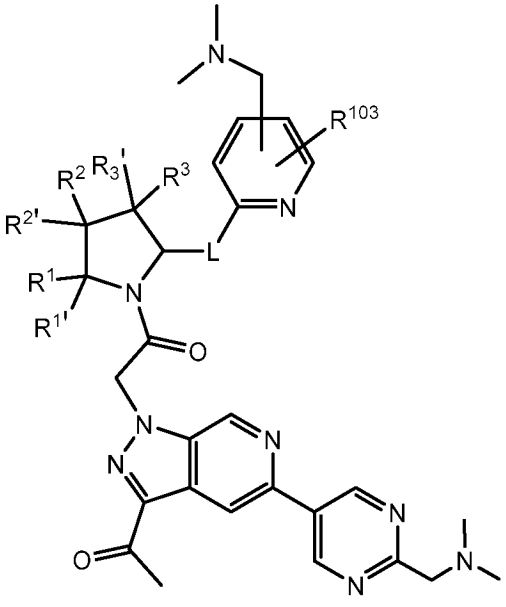
Формула I-197



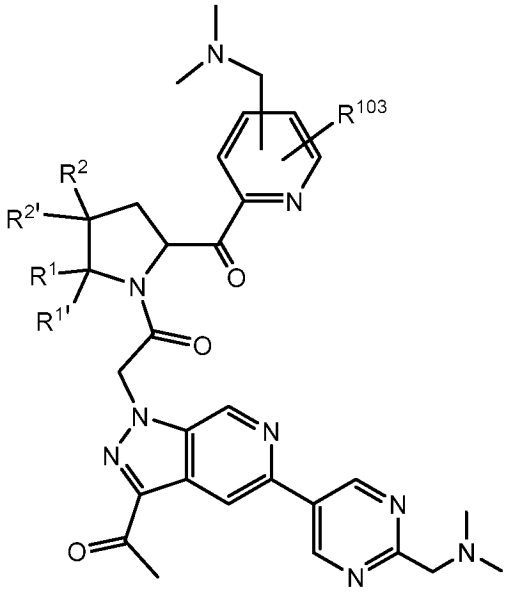
Формула I-198



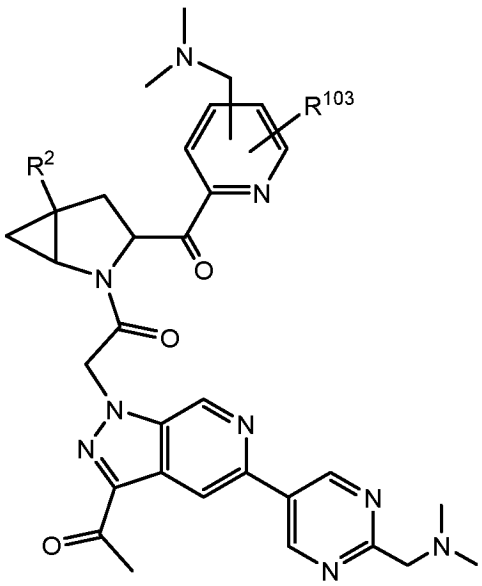
Формула I-199



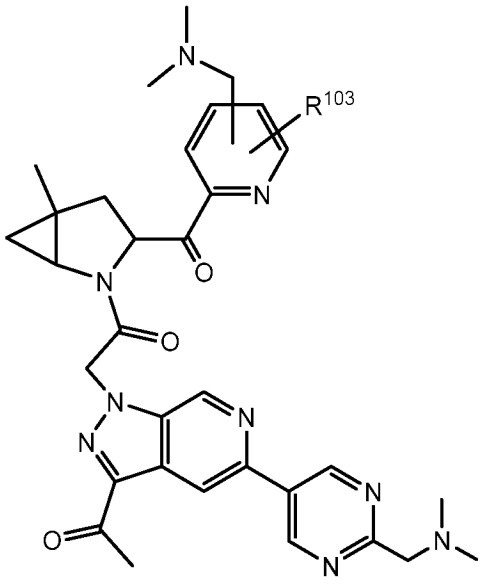
Формула I-200



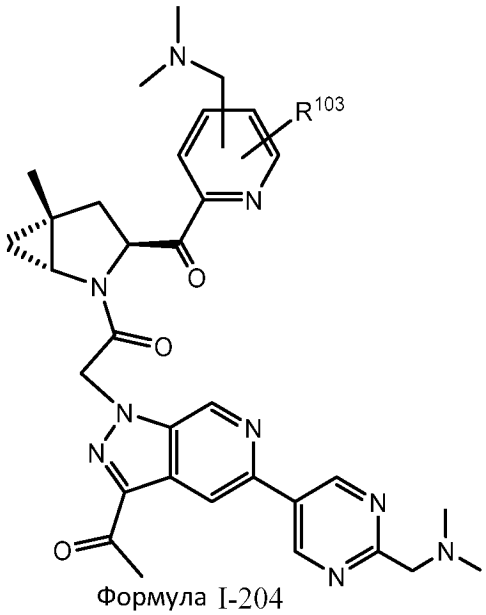
Формула I-201



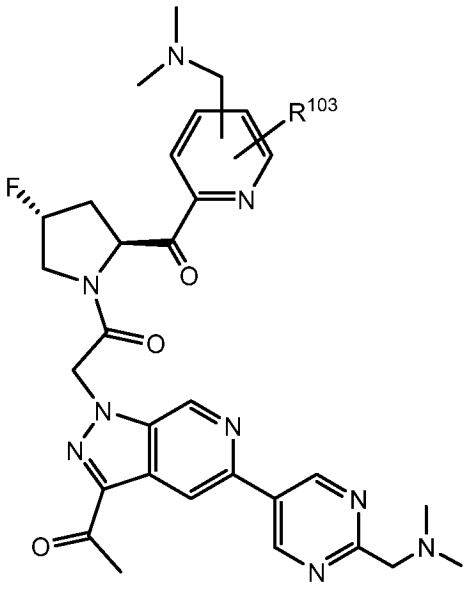
Формула I-202



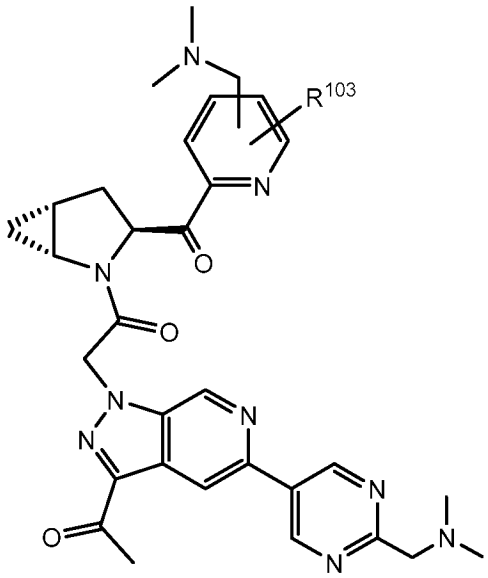
Формула I-203



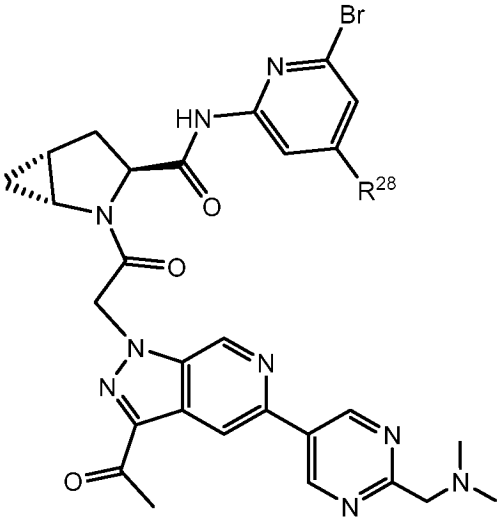
Формула I-204



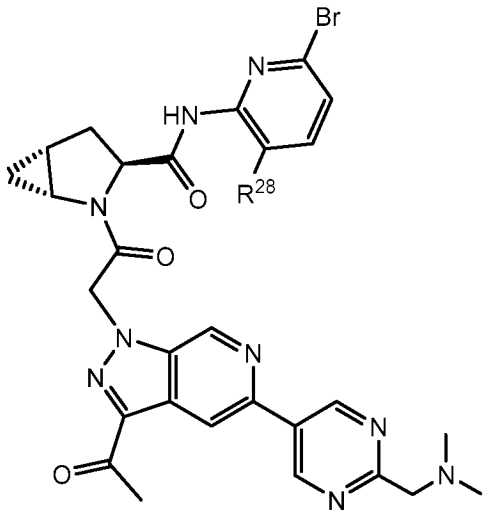
Формула I-205



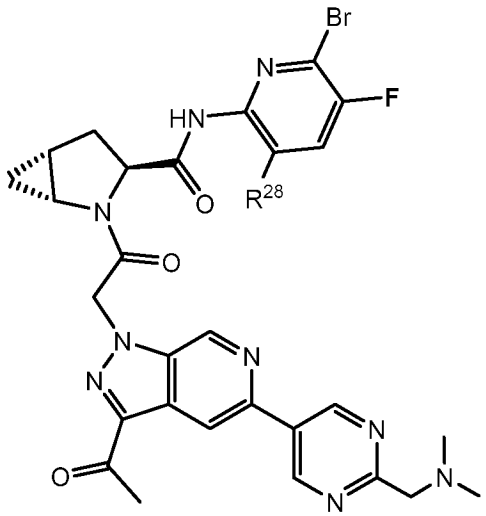
Формула I-206



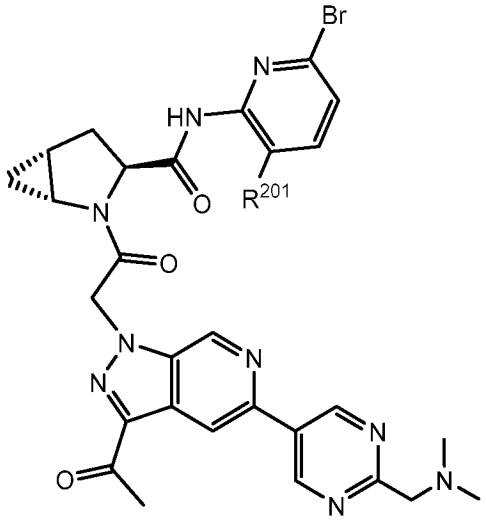
Формула I-207



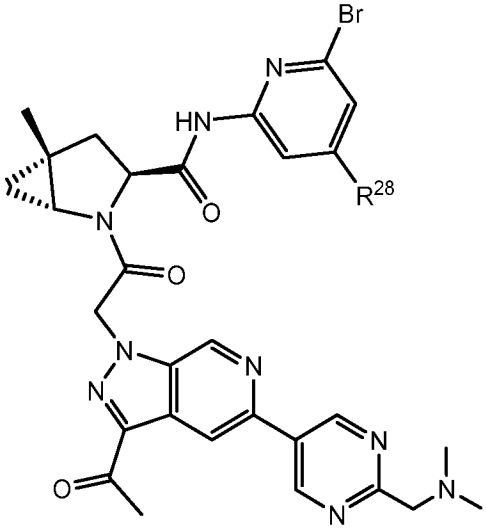
Формула -208



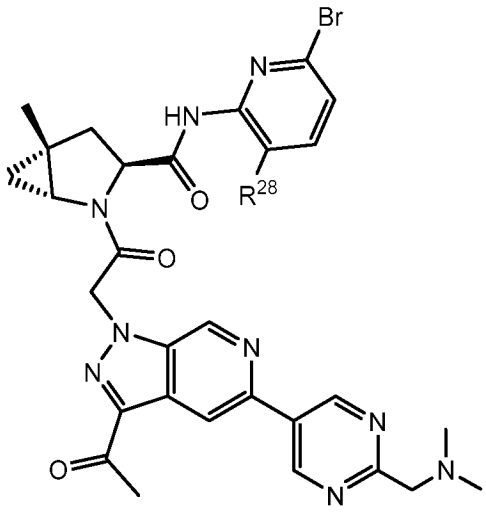
Формула I-209



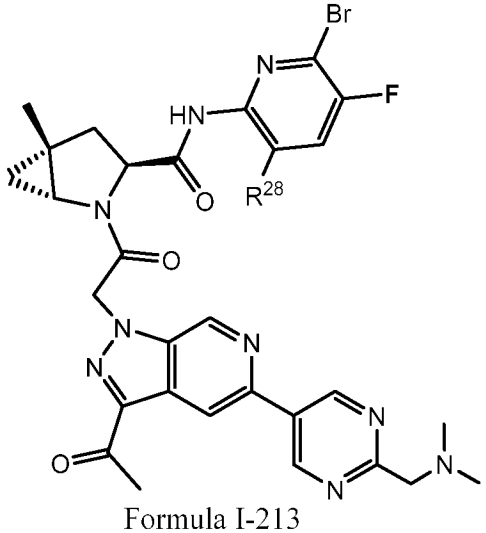
Формула I-210



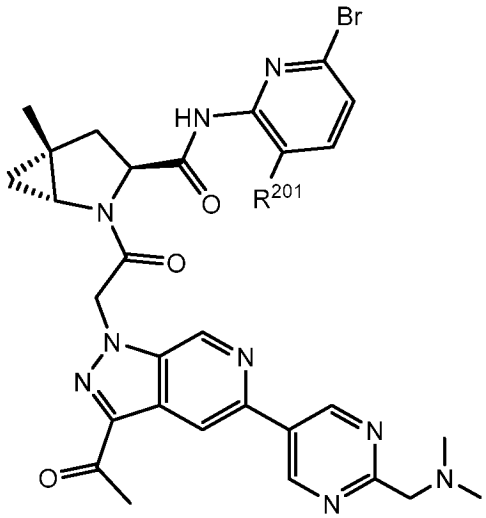
Формула I-211



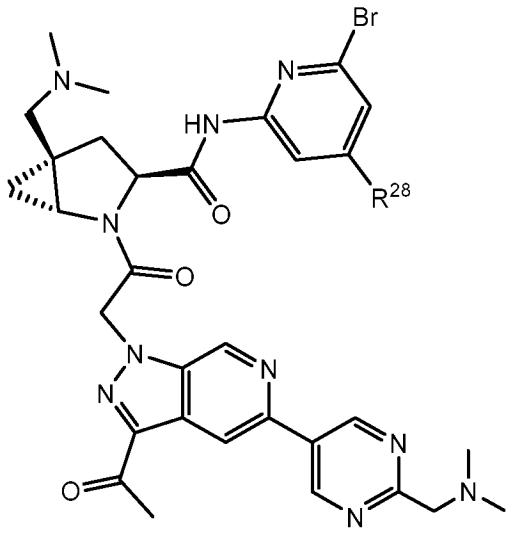
Formula I-212



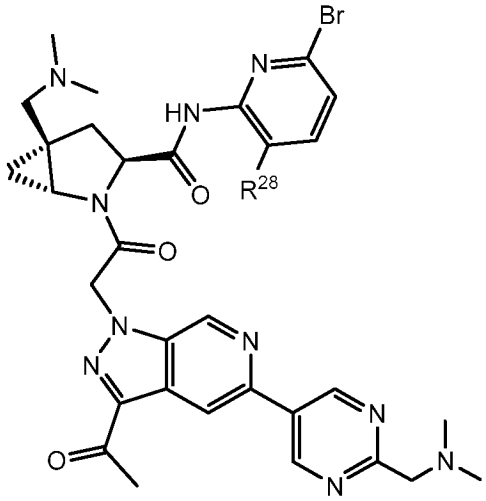
Formula I-213



Формула -214

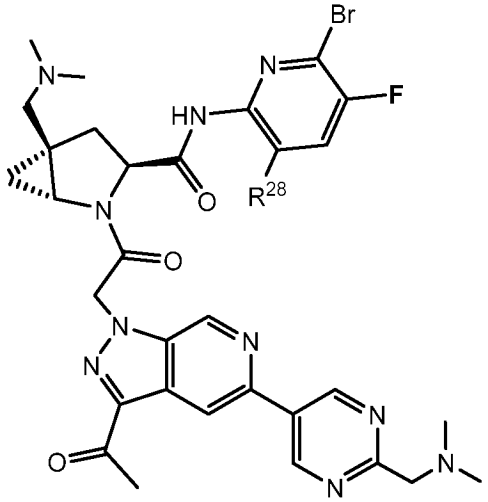


Формула Ia I-215



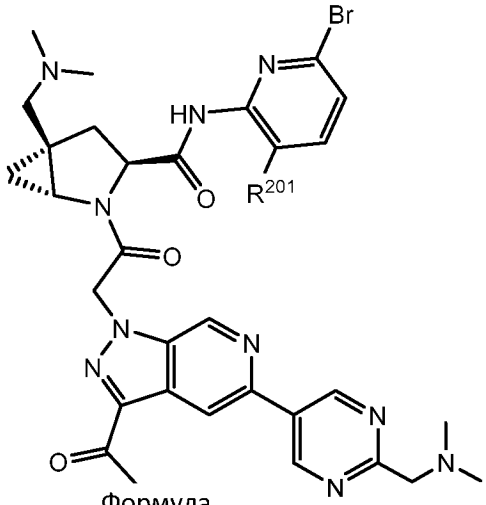
Formula I-216

Формула



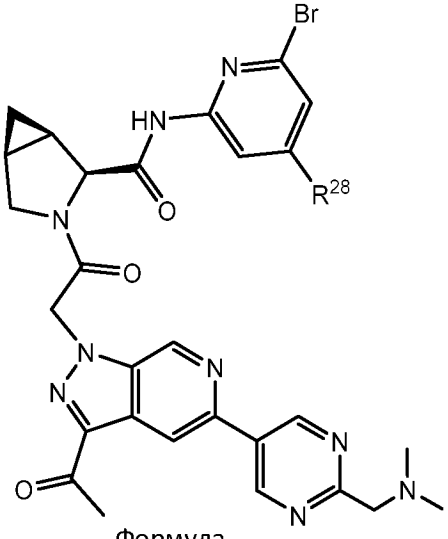
Formula I-217

Формула



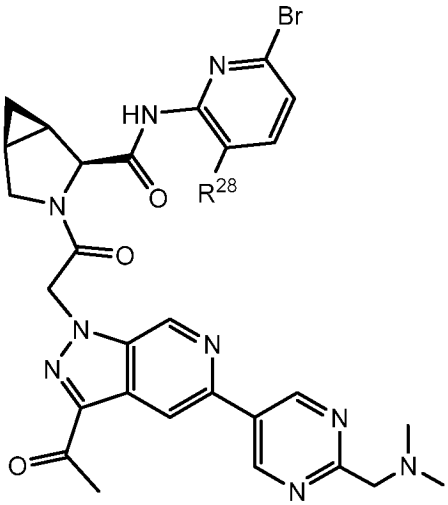
Формула

Formula I-218

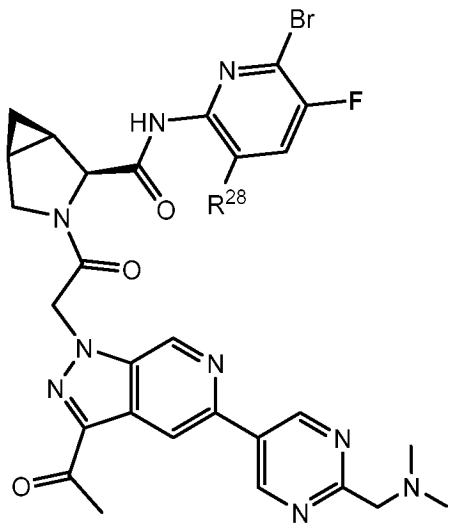


Формула

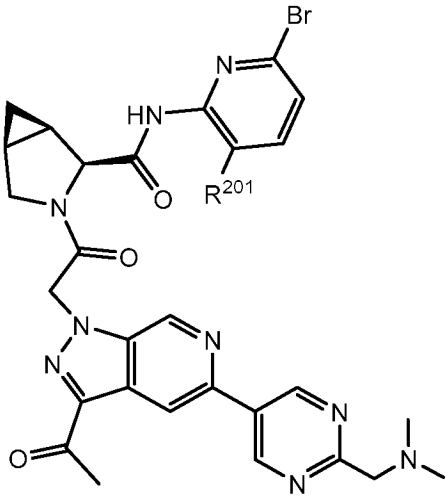
Formula I-219



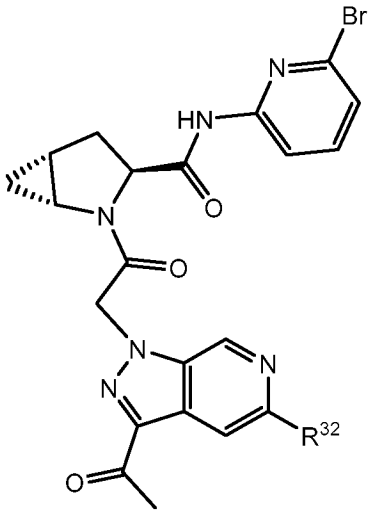
Iформула ·220



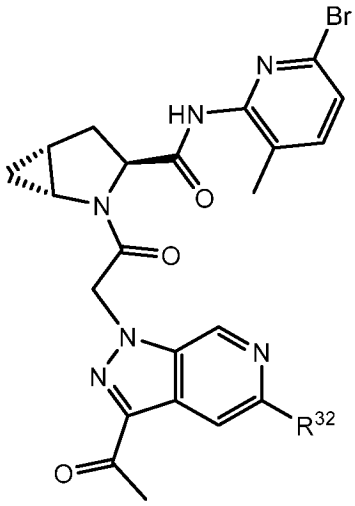
Forформула ?1



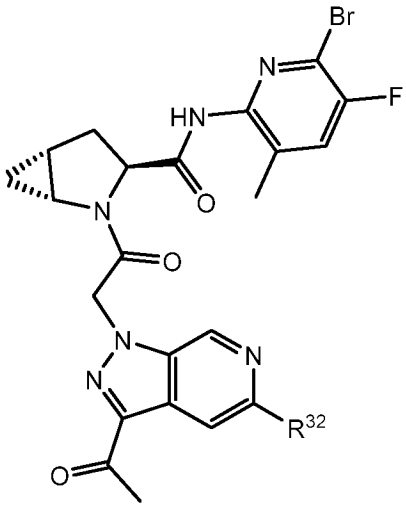
Формула a I-222



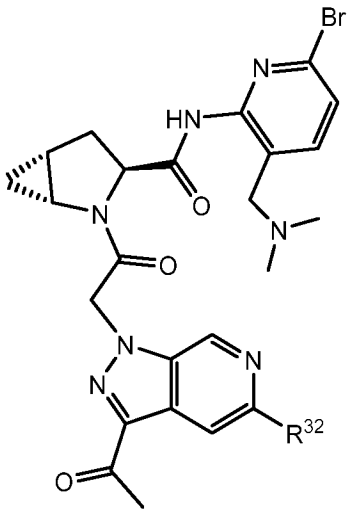
Формулаula I-223



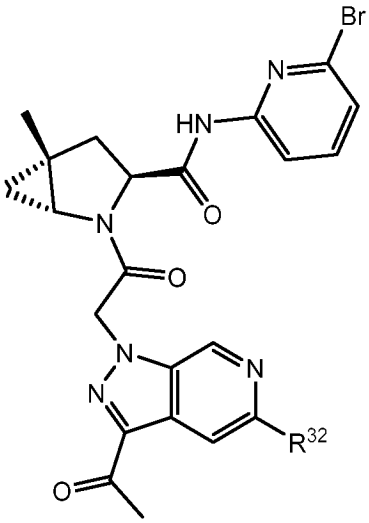
Формула I-224



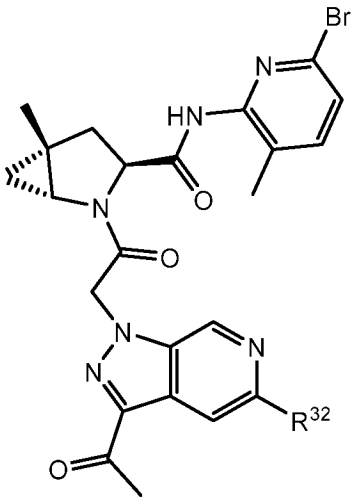
Формула I-225



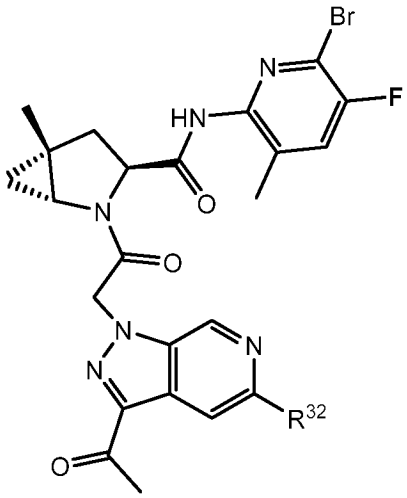
Формула I-226



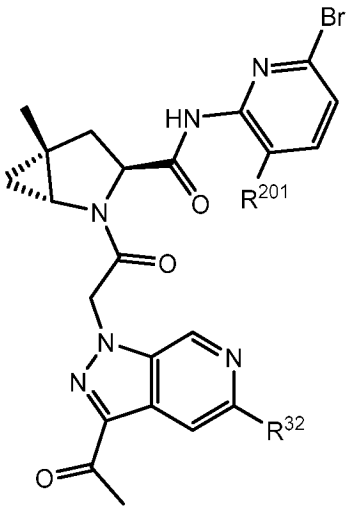
Формула I-227



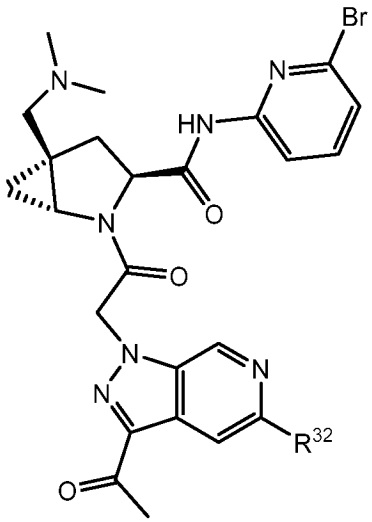
Формула I-228



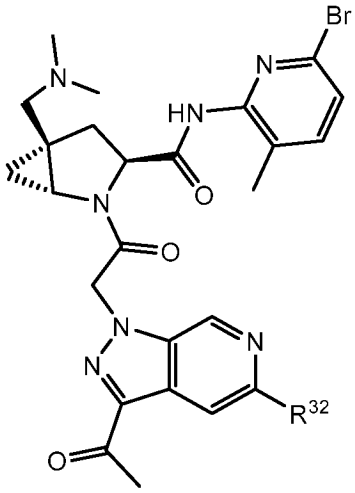
Формула I-229



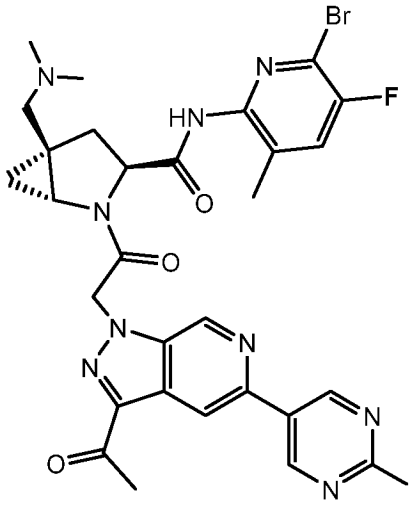
Формула I-230



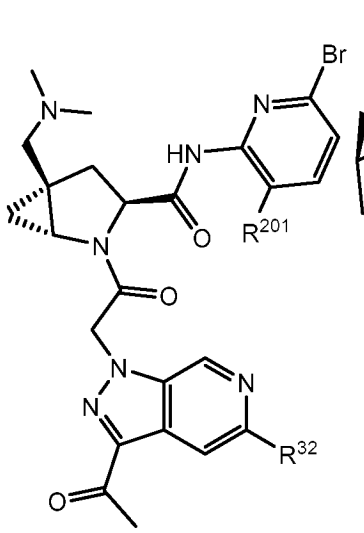
Формула I-232



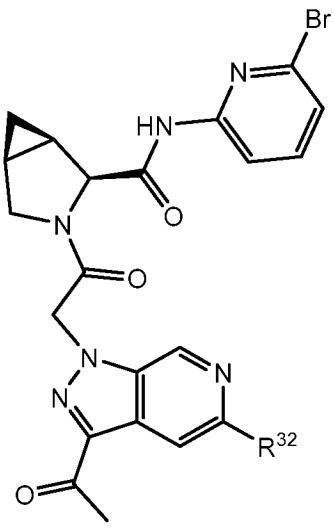
Формула I-233



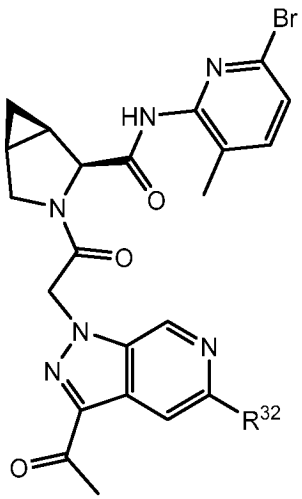
Формула I-234



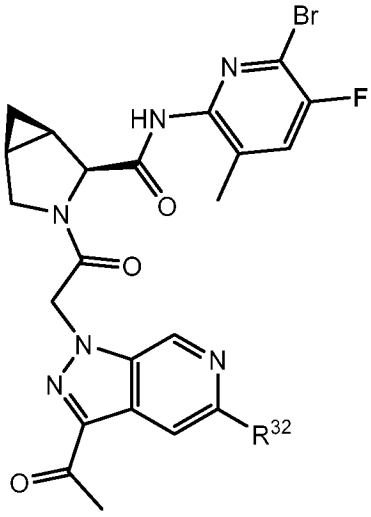
Формула I-235



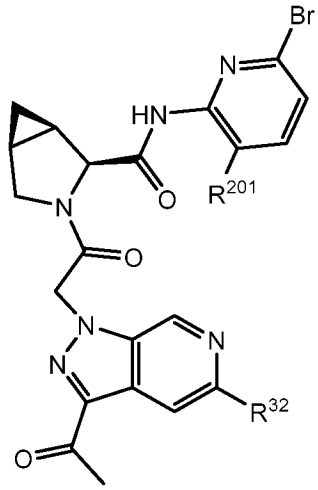
Формула I-236



Формула I-237



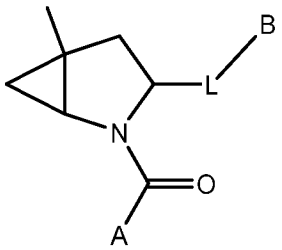
Формула I-238



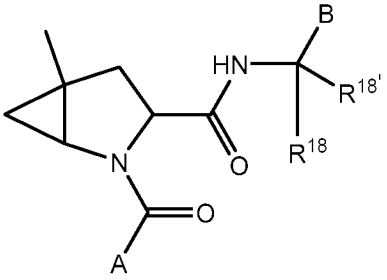
Формула I-239

где $R^{103}$ представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил, $C_3$-$C_6$ циклоалкил, фтор, хлор или бром.

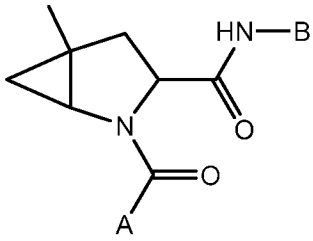
**Таблица 2. Дополнительные примерные Формулы в рамках настоящего изобретения**



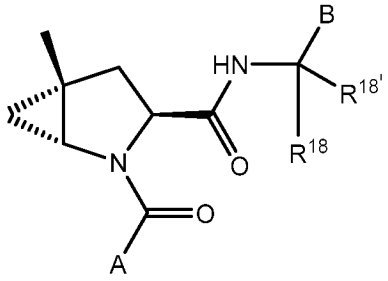

Формула II-1



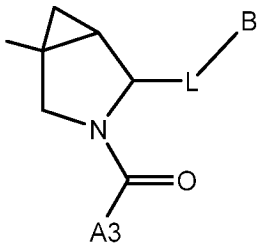

Формула II-2



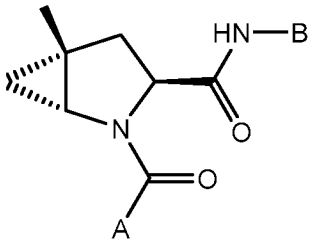

Формула II-3



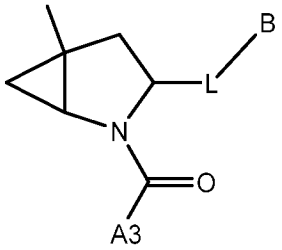

Формула II-4



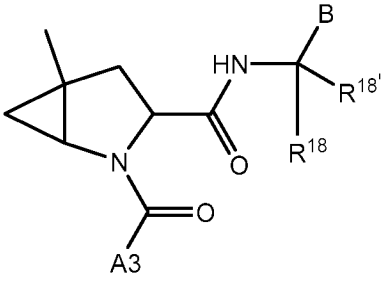

Формула II-5



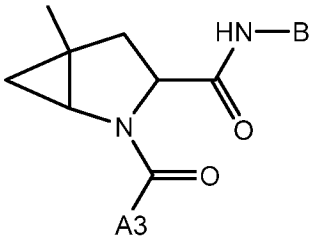

Формула II-6



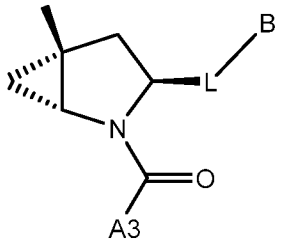

Формула II-7



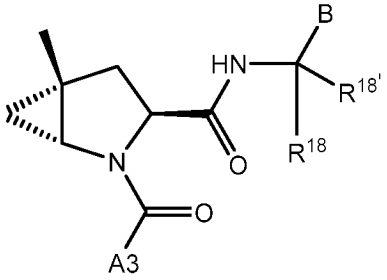

Формула II-8



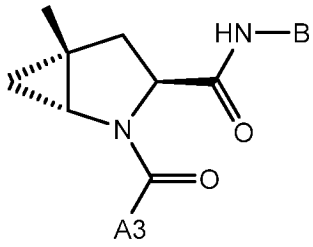

Формула II-9



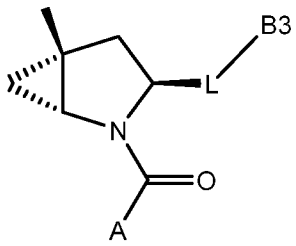

Формула II-10



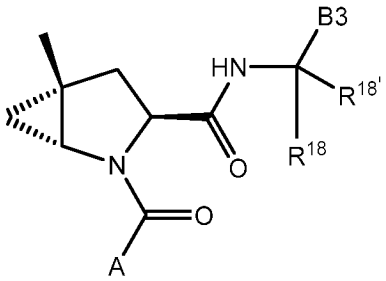

Формула II-11



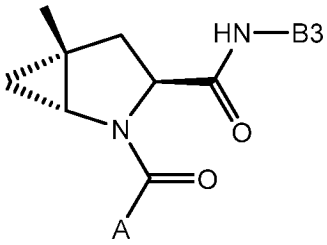

Формула II-12



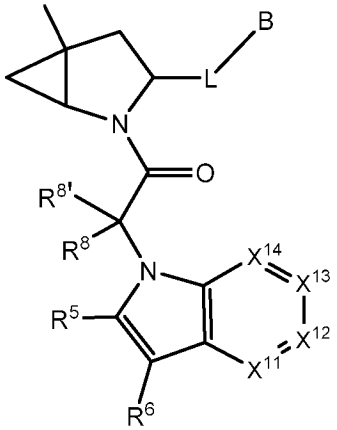

Формула II-13



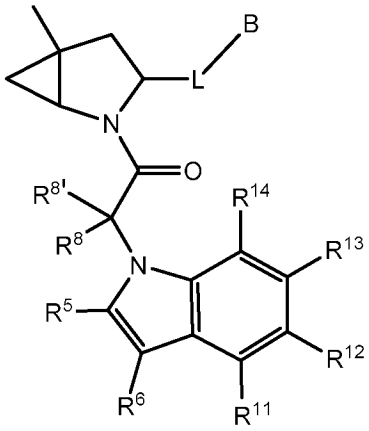

Формула II-14



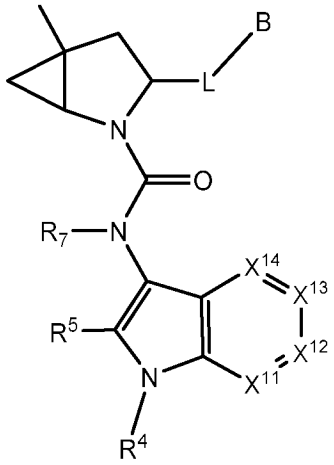

Формула II-15



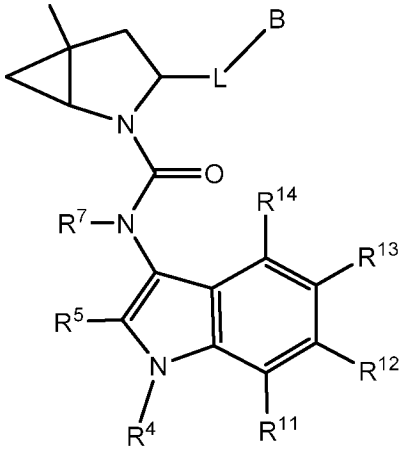

Формула II-16



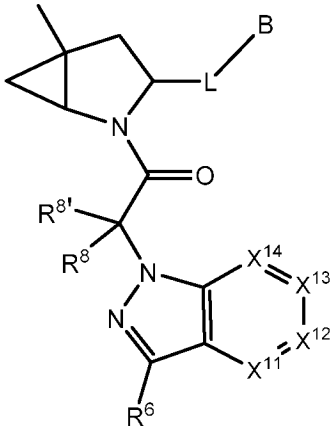

Формула II-17



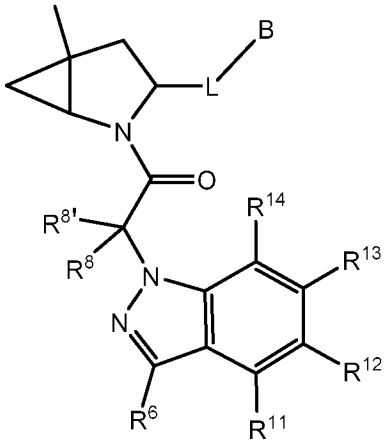

Формула II-18



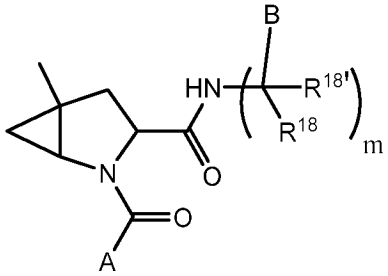

Формула II-19



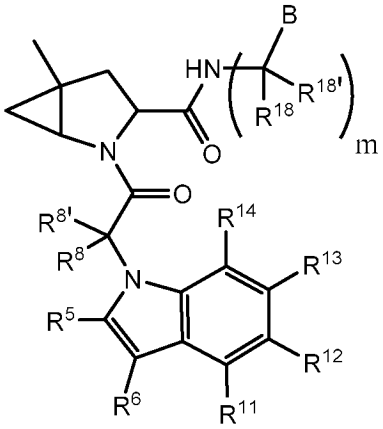

Формула II-20



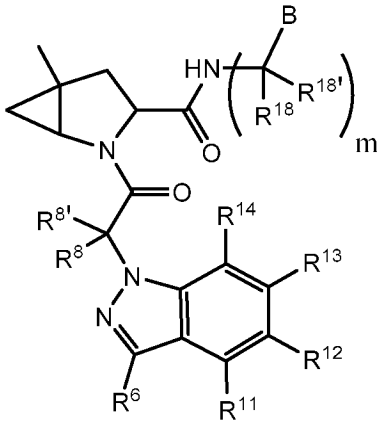
Формула II-21



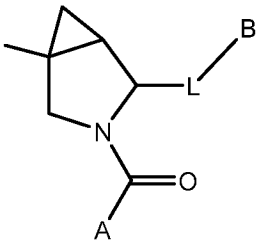
Формула II-22



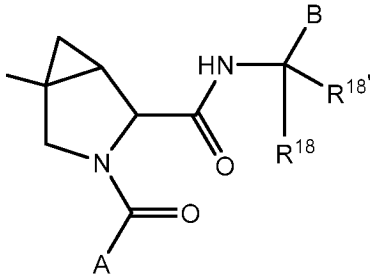
Формула II-23



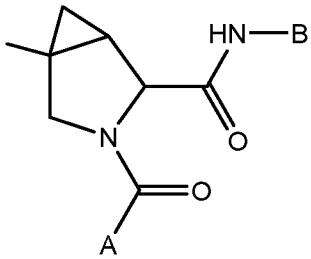
Формула II-24



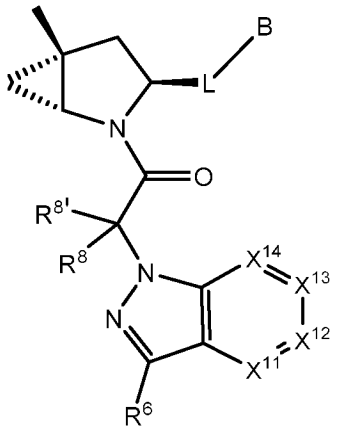
Формула II-25



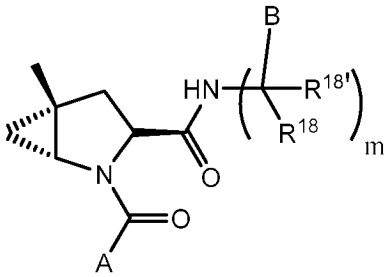
Формула II-26



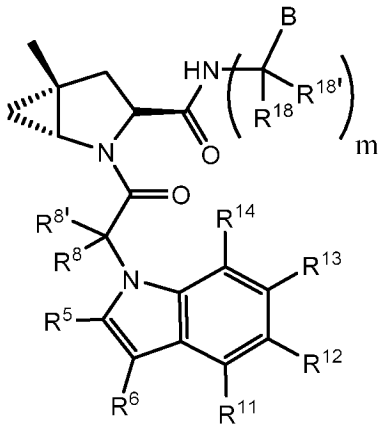
Формула II-27



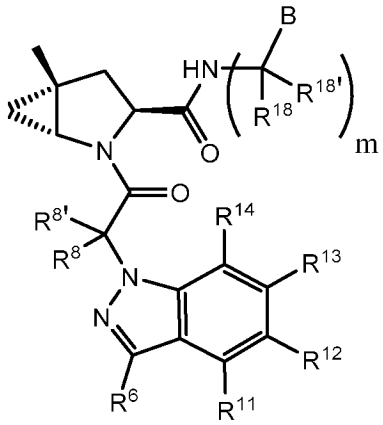
Формула II-28



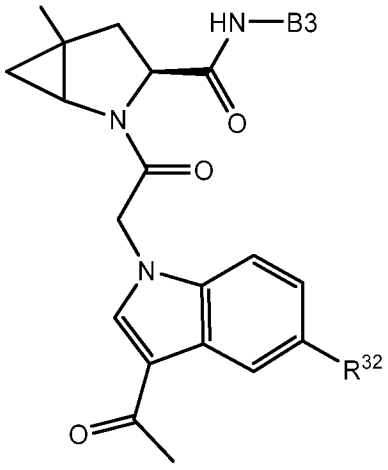
Формула II-29



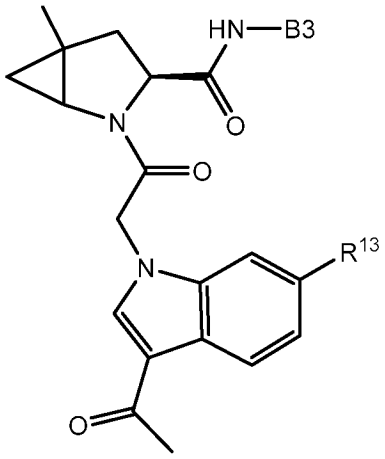
Формула II-30



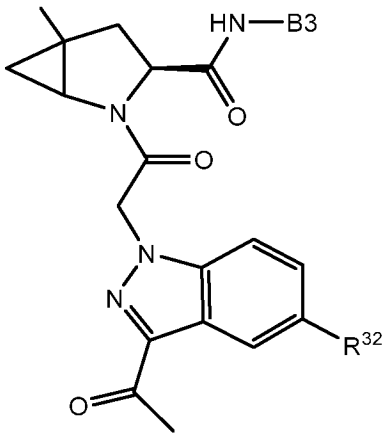
Формула II-31



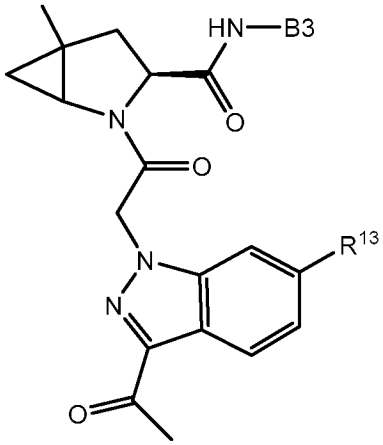
Формула II-32



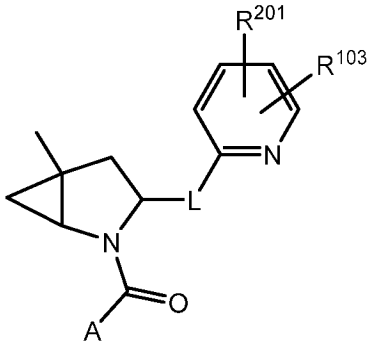
Формула II-33



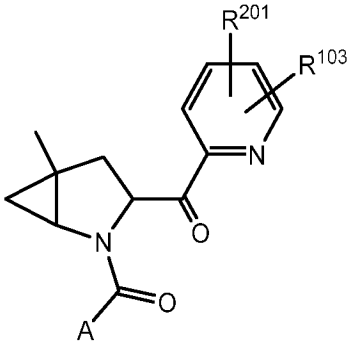
Формула II-34



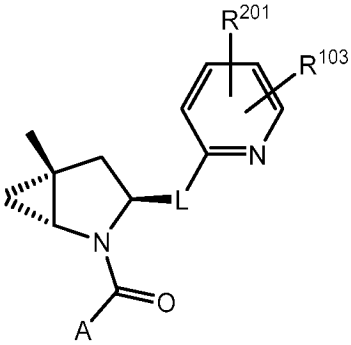
Формула II-35



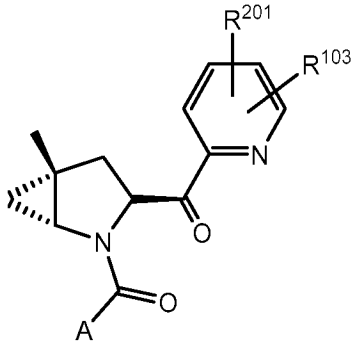
Формула II-36



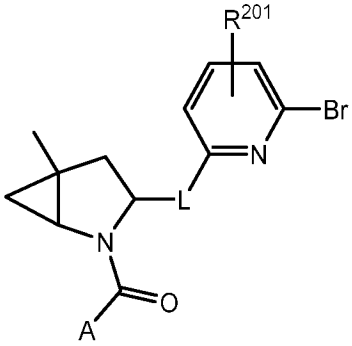
Формула II-37



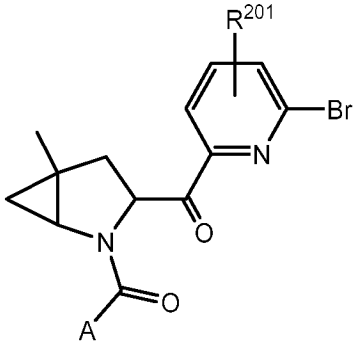
Формула II-38



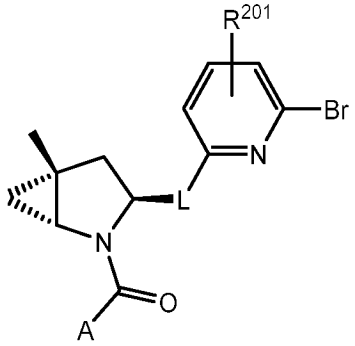
Формула II-39



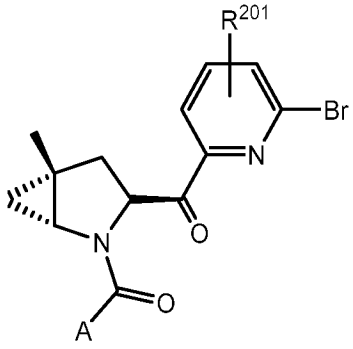
Формула II-40



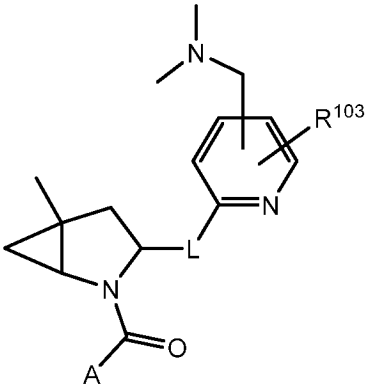
Формула II-41



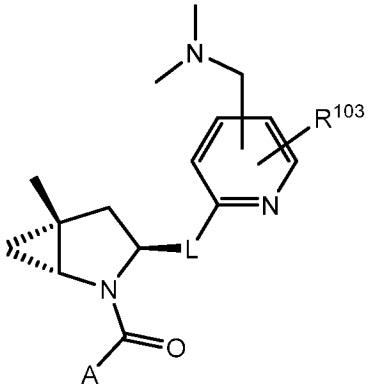
Формула II-42



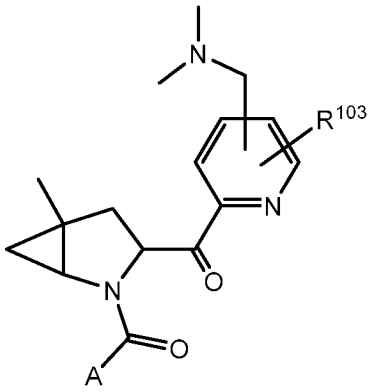
Формула II-43



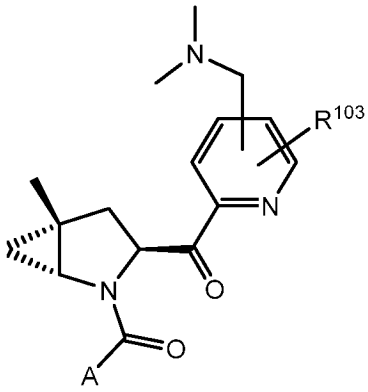
Формула II-44



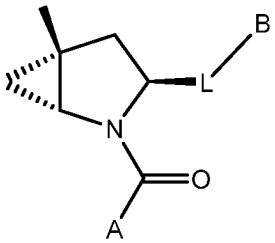
Формула II-45



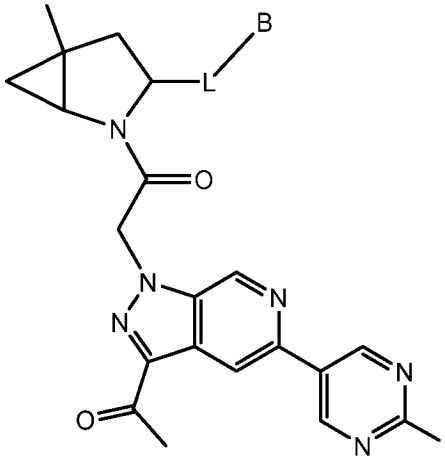
Формула II-46



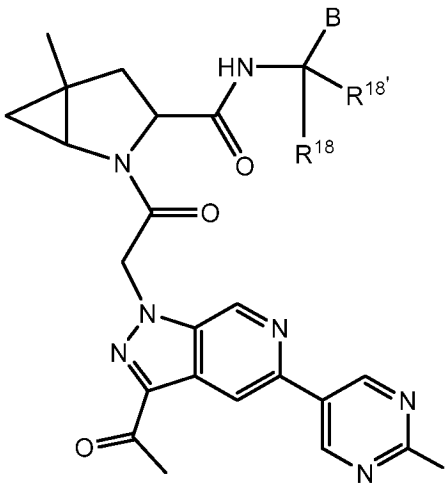
Формула II-47



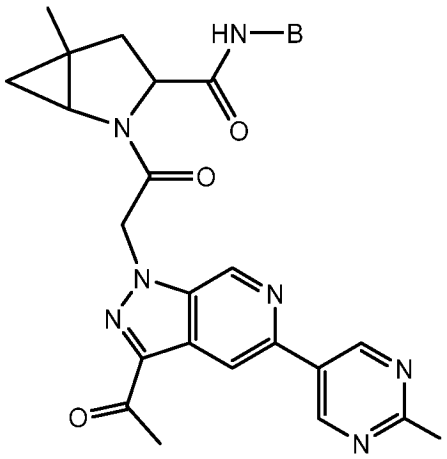
Формула II-48



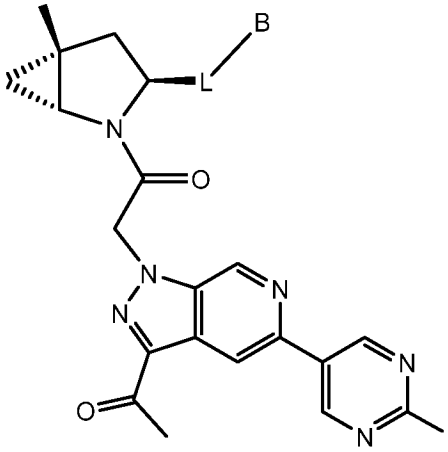
Формула II-49



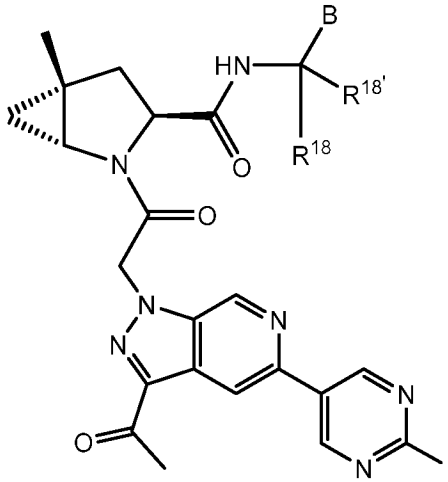
Формула II-50



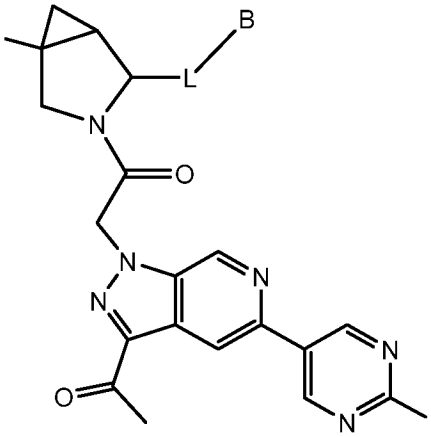
Формула II-51



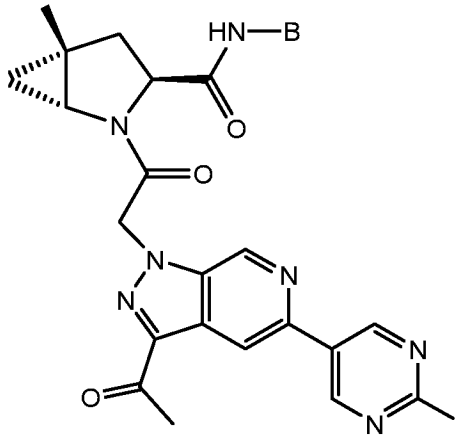
Формула II-52



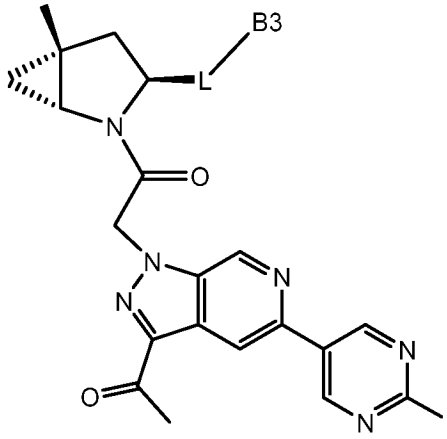
Формула II-53



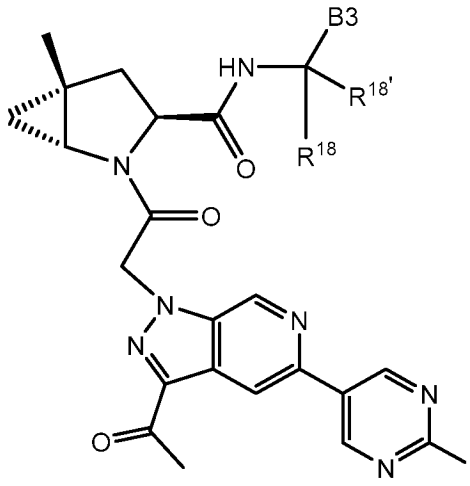
Формула II-54



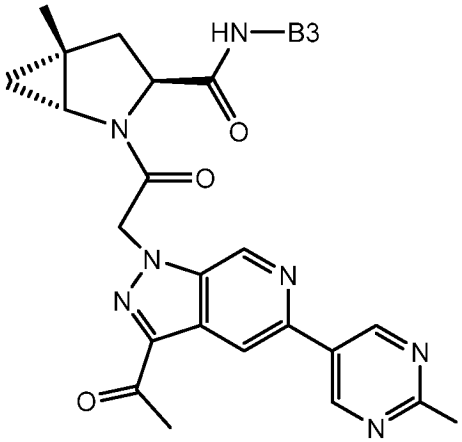
Формула II-55



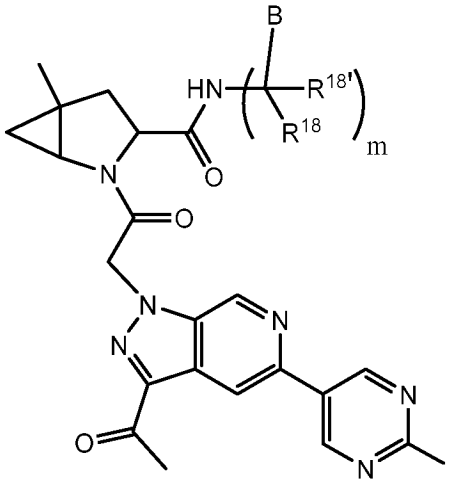
Формула II-56



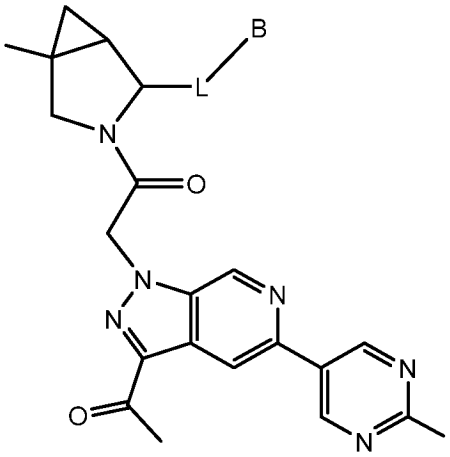
Формула II-57



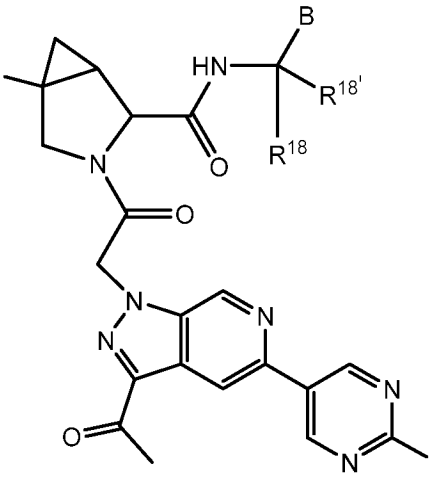
Формула II-58



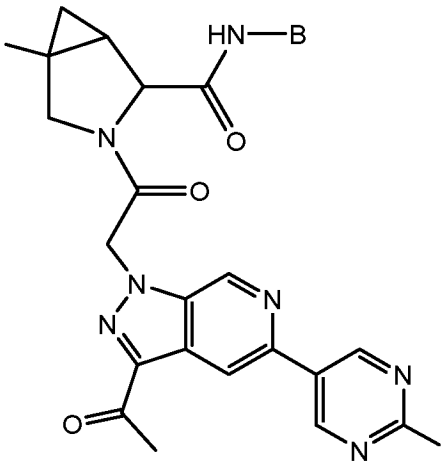
Формула II-59



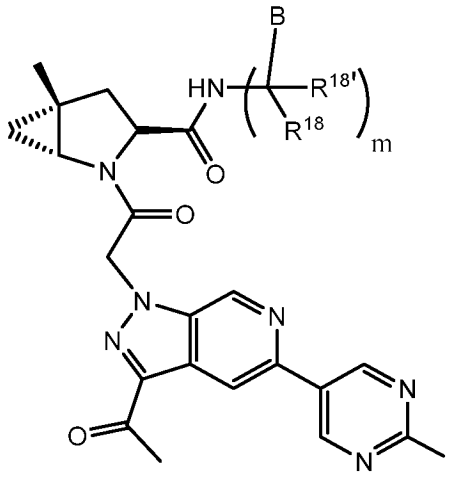
Формула II-60



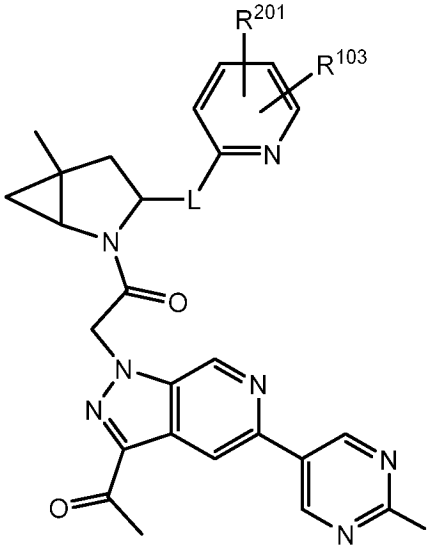
Формула II-61



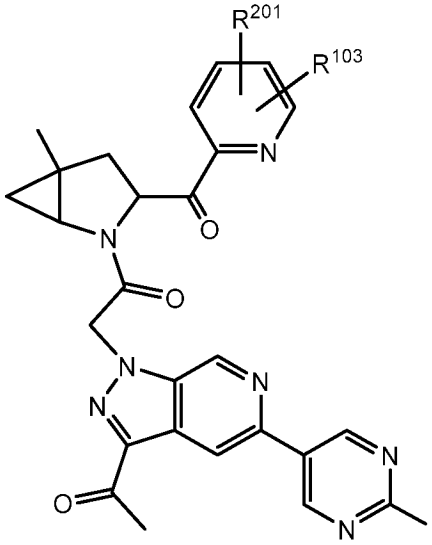
Формула II-62



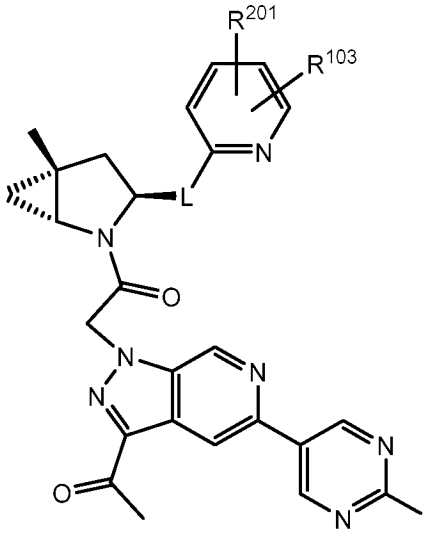
Формула II-63



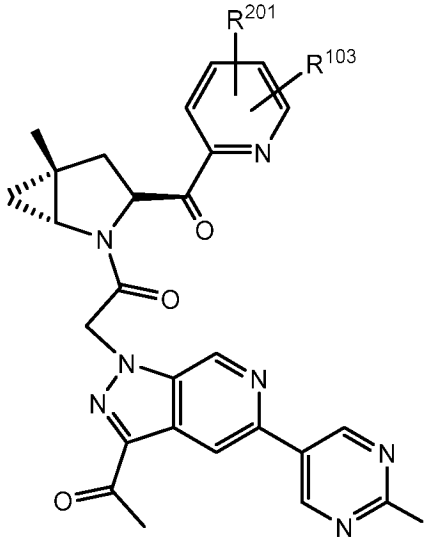
Формула II-64



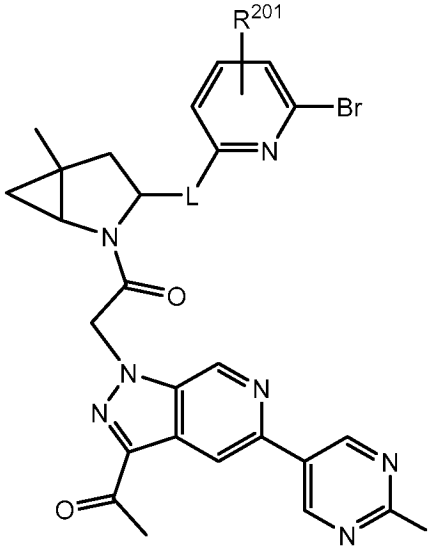
Формула II-65



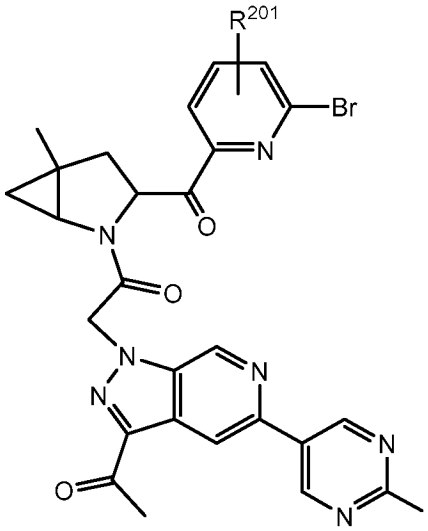
Формула II-66



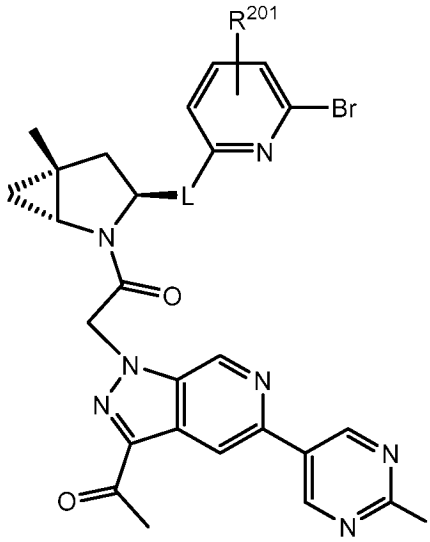
Формула II-67



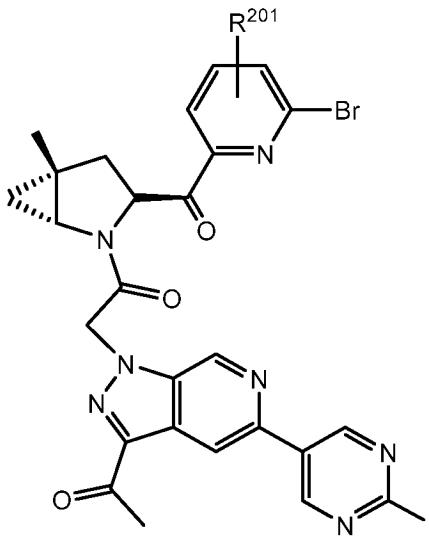
Формула II-68



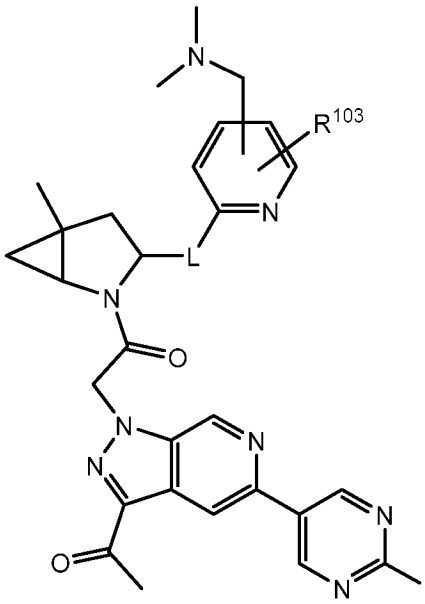
Формула II-69



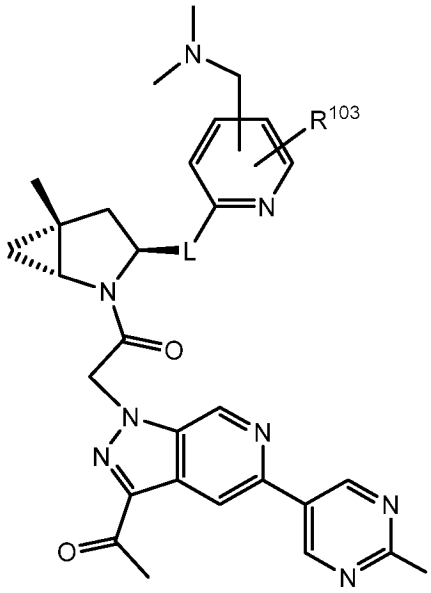
Формула II-70



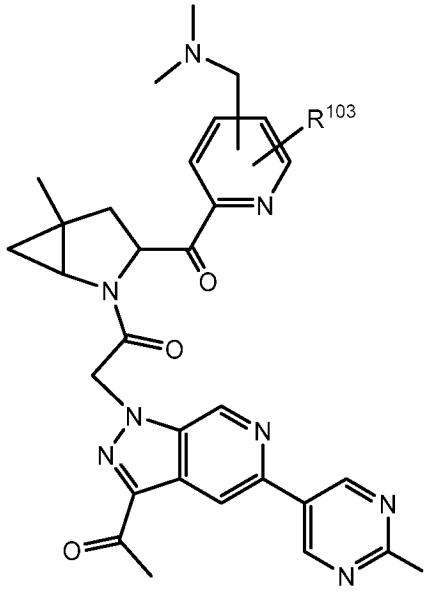
Формула II-71



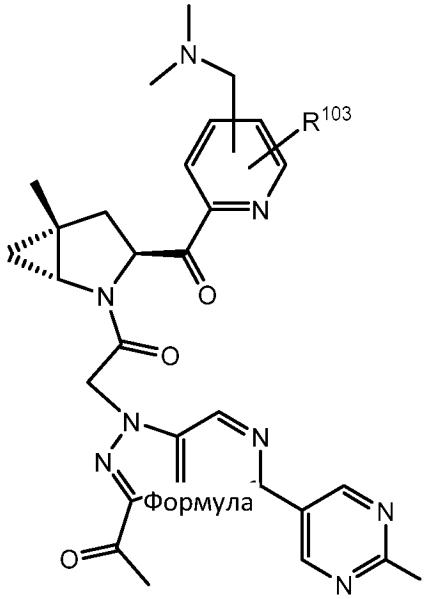
Формула II-72



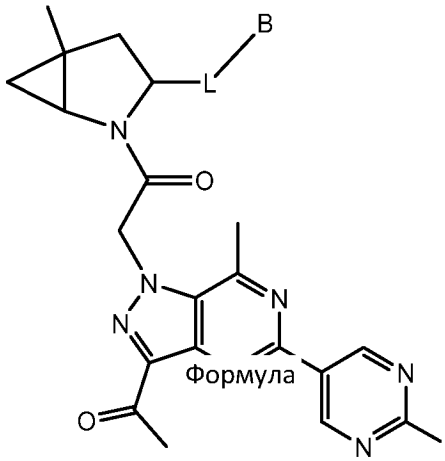
Формула II-73



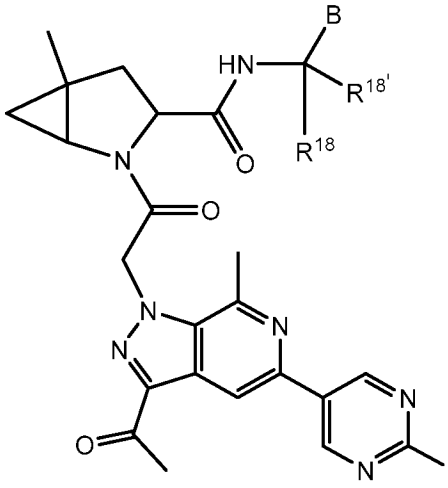
Формула II-74



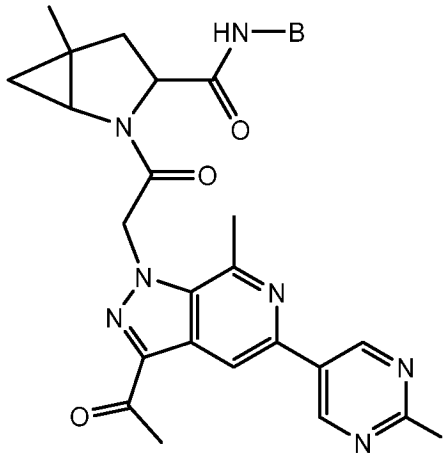

Формула II-75



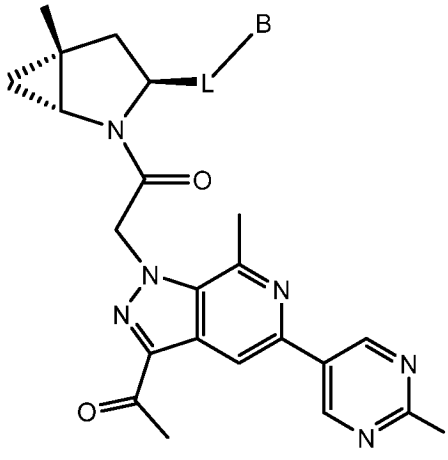

Формула II-76



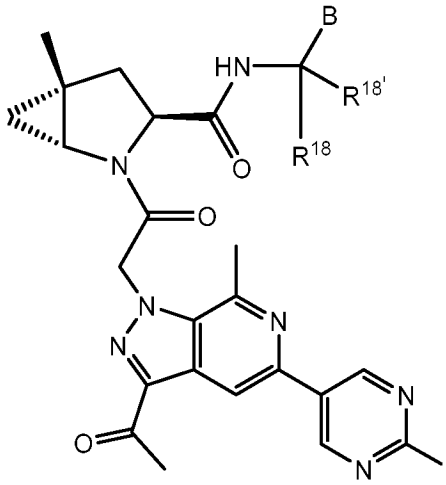
Формула II-77



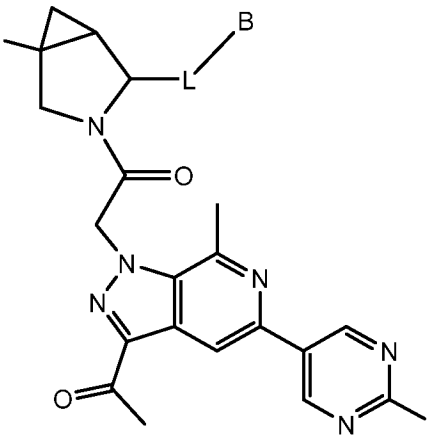
Формула II-78



Formula II-79

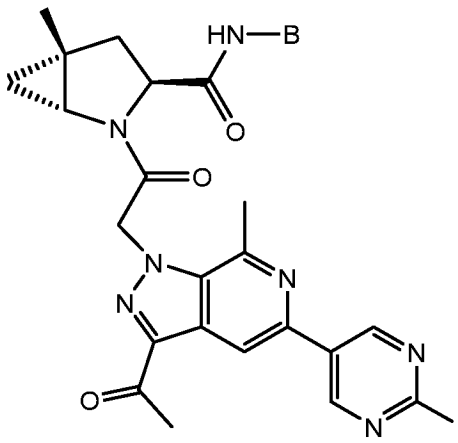


Formula II-80



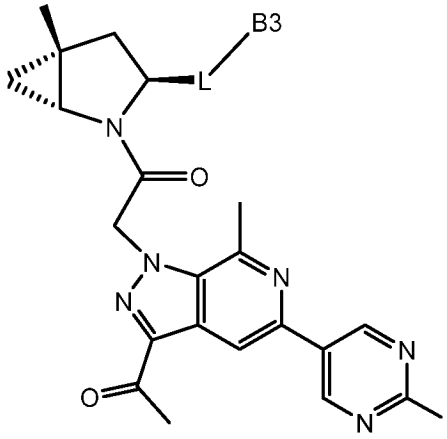
Formula II-81

Формула

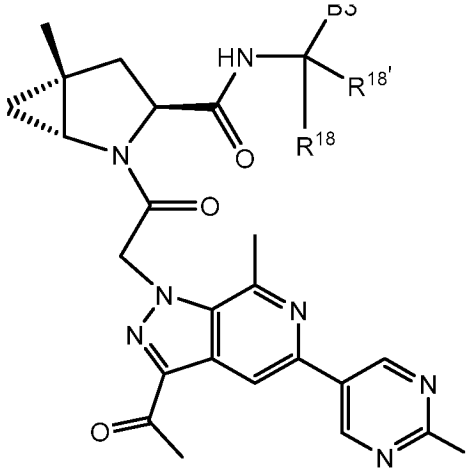


Formula II-82

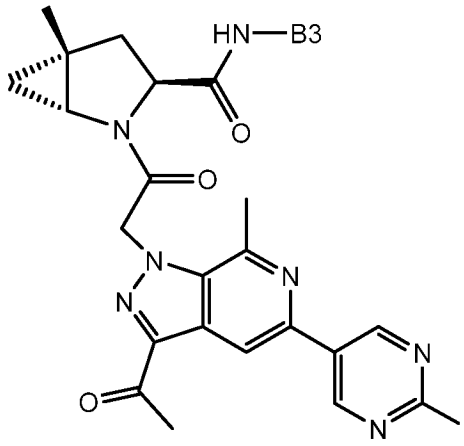
Формула



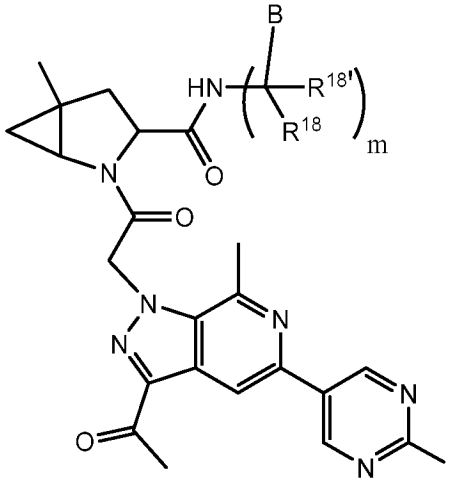
Формула Ia II-83



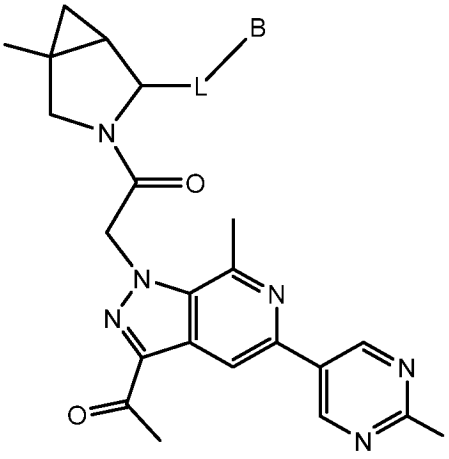
Формула a II-84



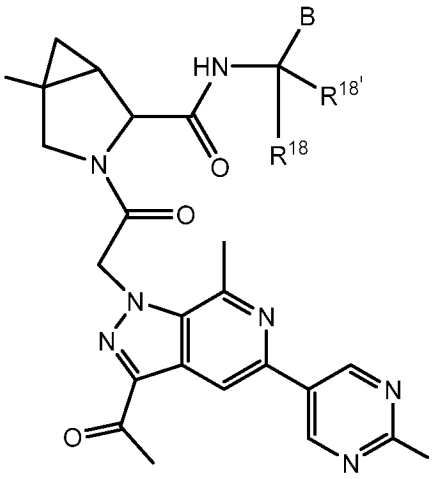
Формула a II-85



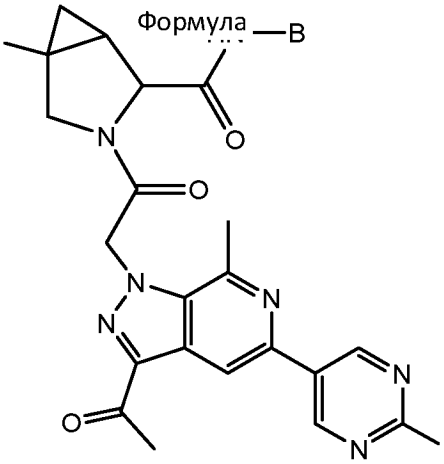
Формула rmula II-86



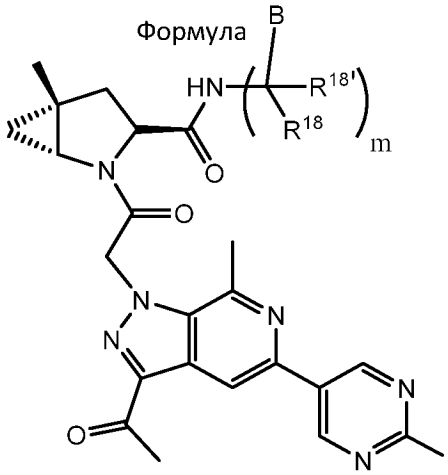
Formula II-87



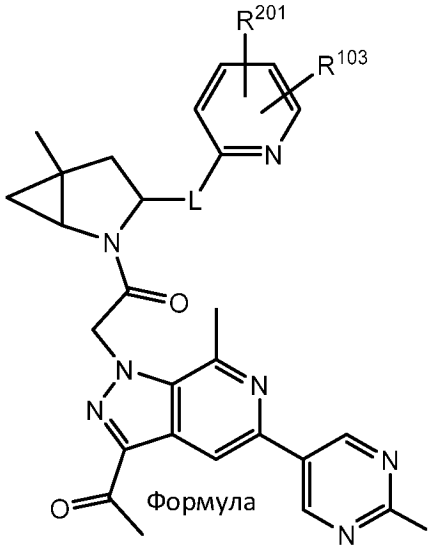
Formula II-88



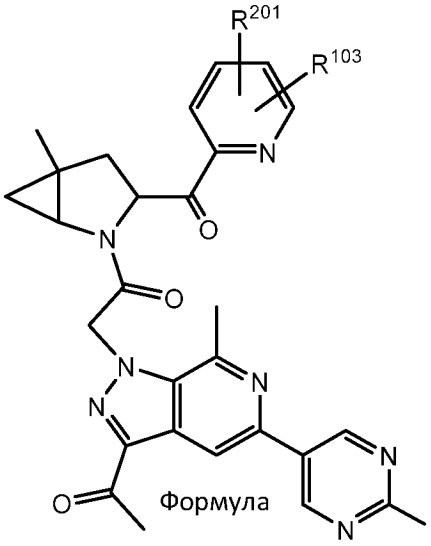
Формула II-89



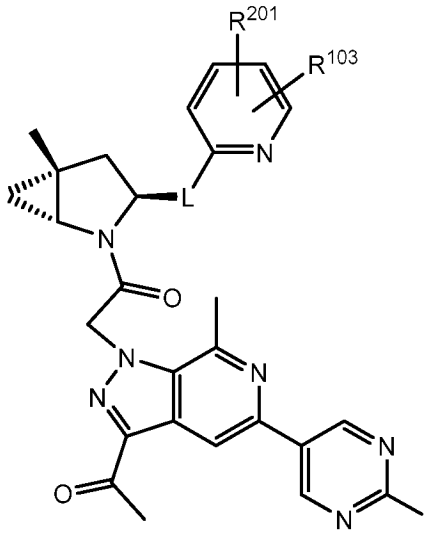
Формула a II-90



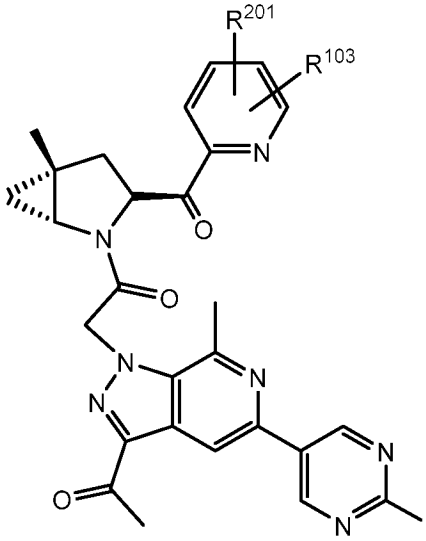
Formula II-91



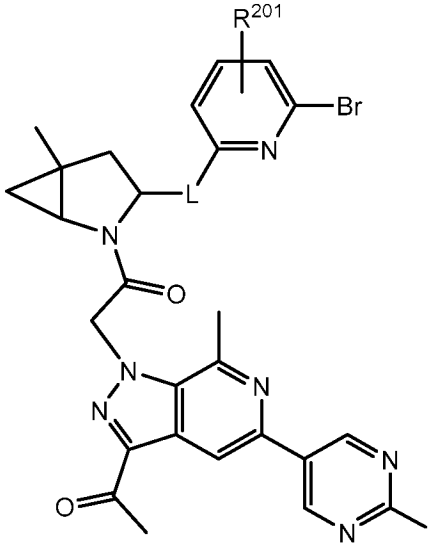
Formula II-92



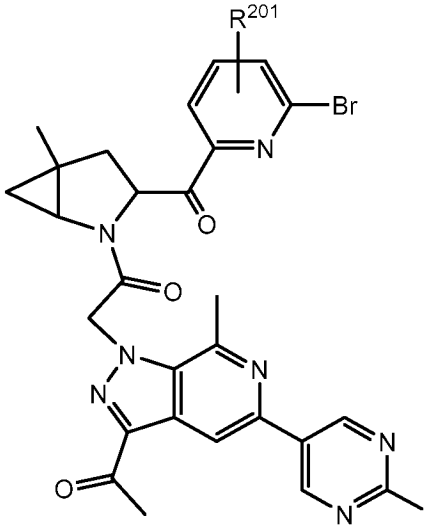
Formula II-93



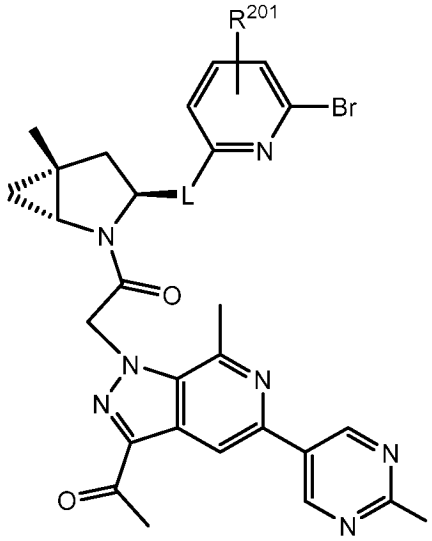
Формула II-94



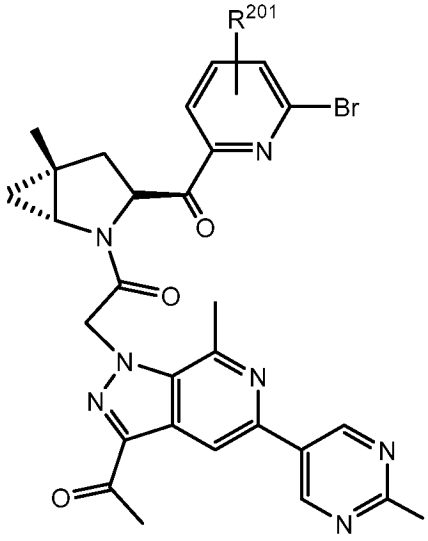
Формула II-95



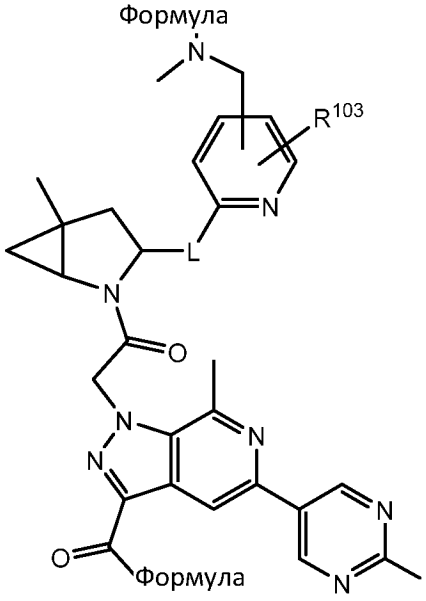
Формула II-96



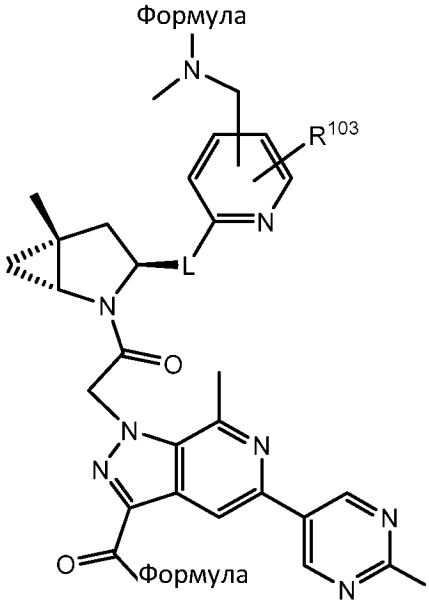

Формула II-97



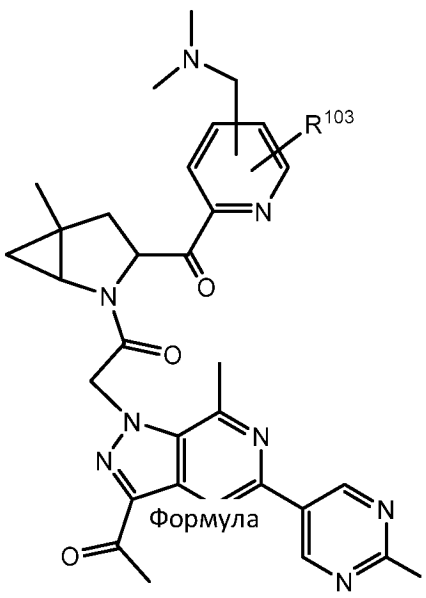

Formula II-98



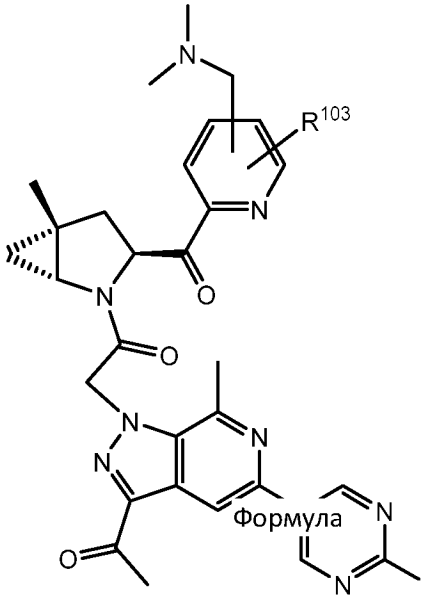

Formula II-99



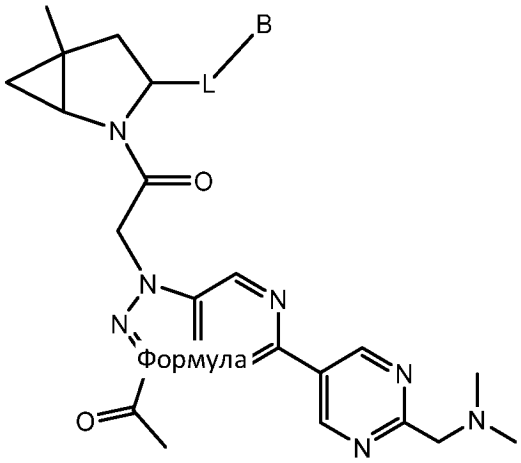

Formula II-100



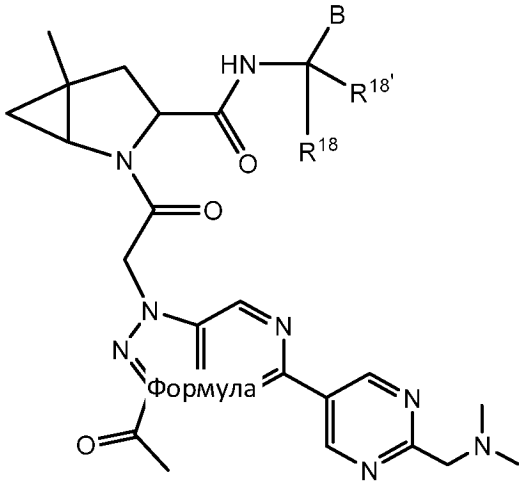

Formula II-101



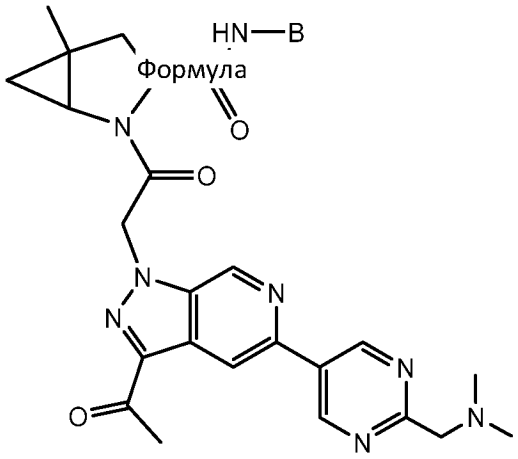

Formula II-102



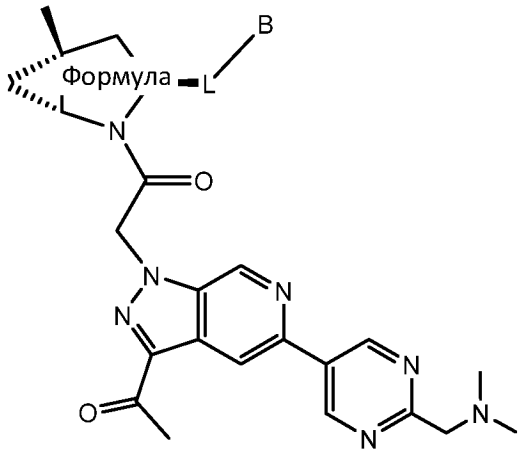

Formula II-103



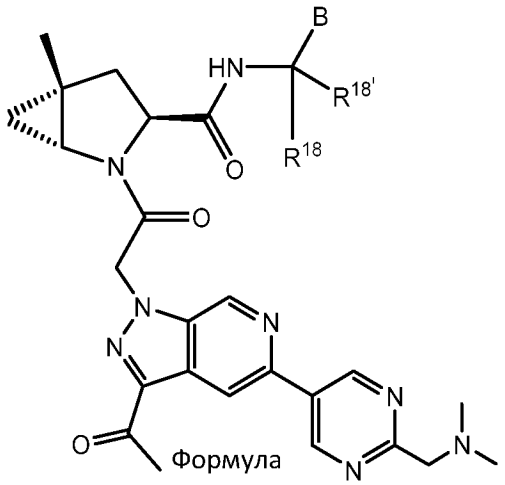

Formula II-104



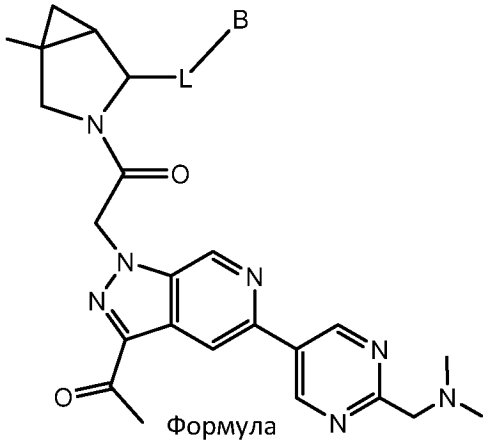

Formula II-105



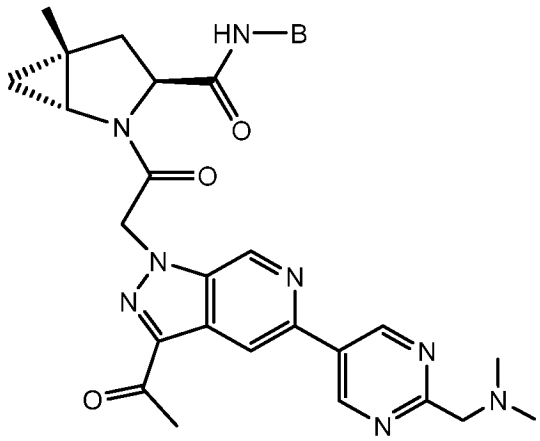

Formula II-106



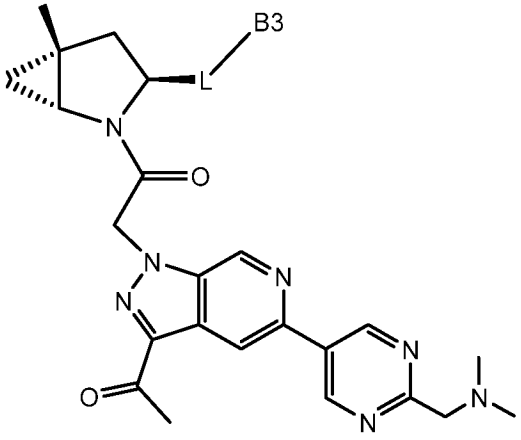
Формула
Formula II-107



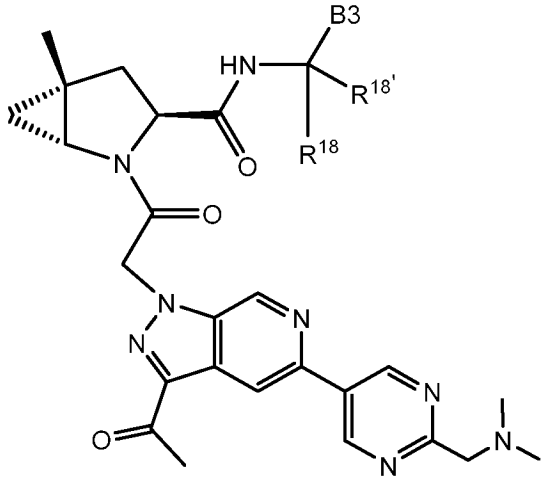
Формула
Formula II-108



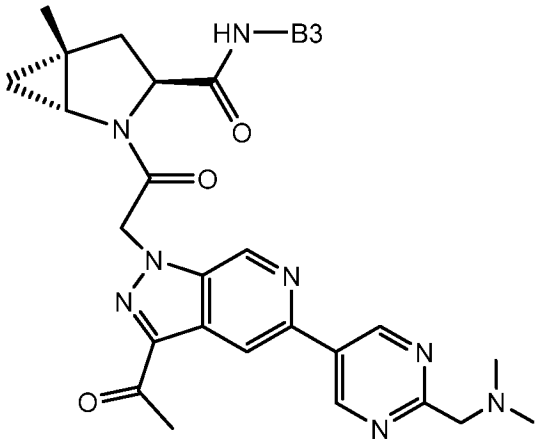
Формула I-109



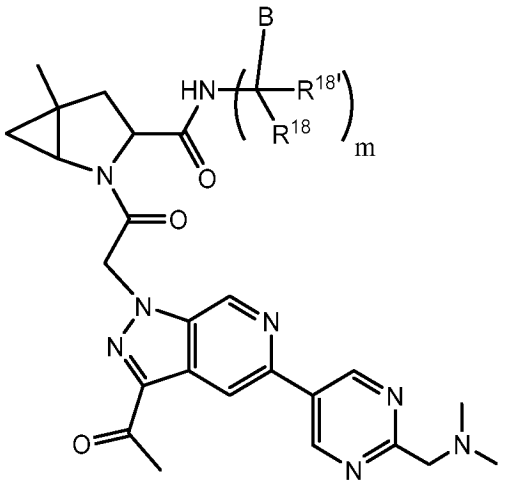
Формула II-110



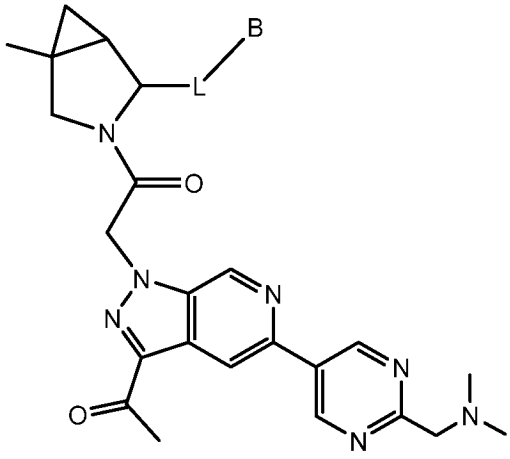
Formula II-111
Формула



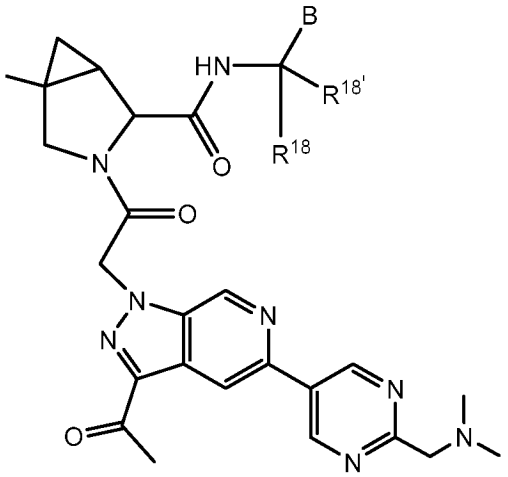
Formula II-112
Формула



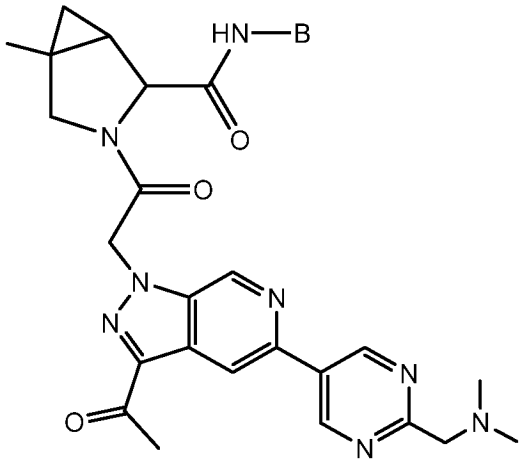
Формула II-113



Формула II-114

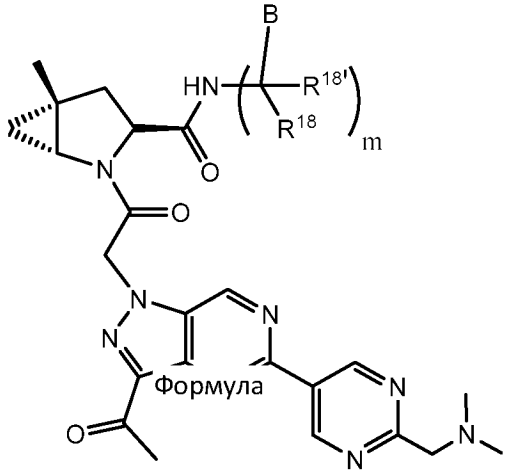


Formula II-115



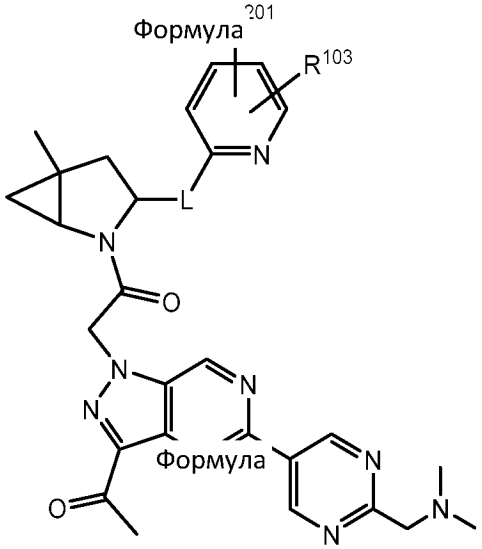
Formula II-116

Формула

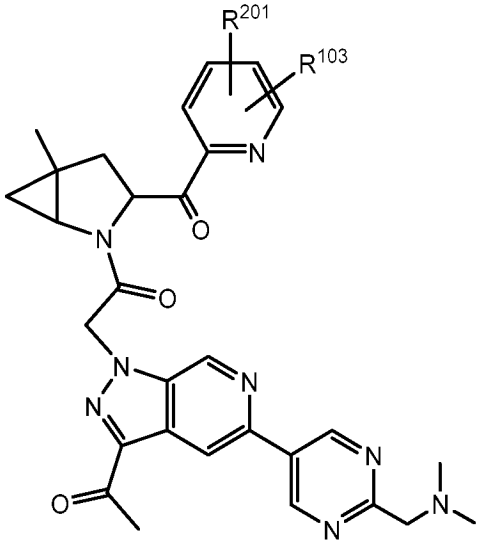


Formula II-117

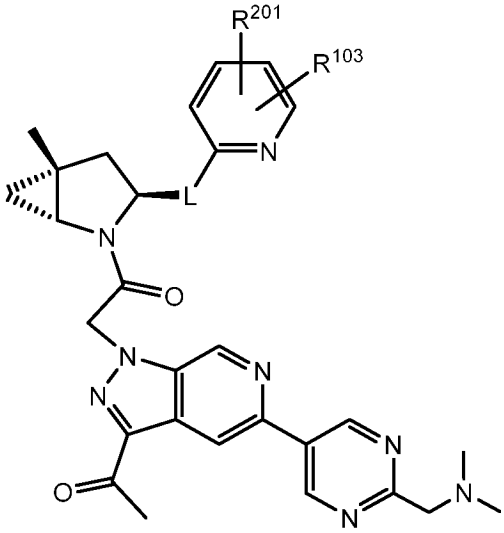
Формула



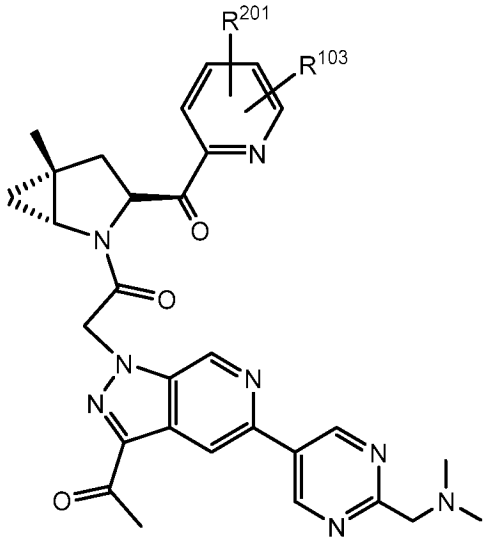
Formula II-118



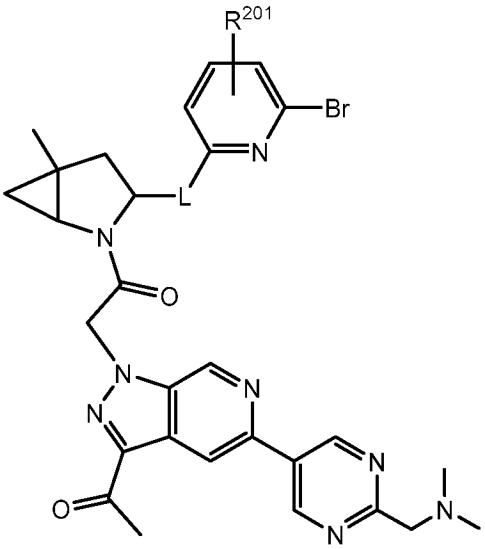
Формула I-119



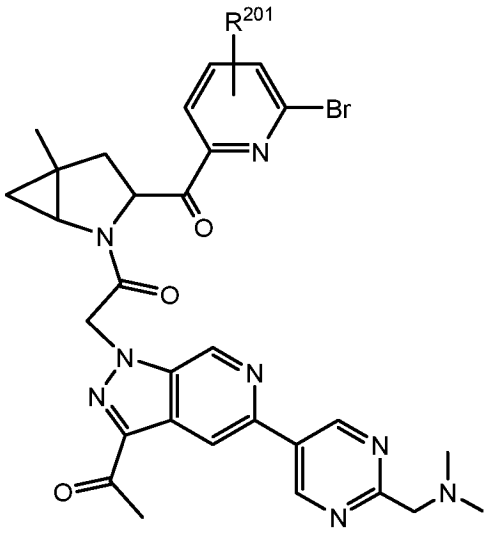
Формула II-120



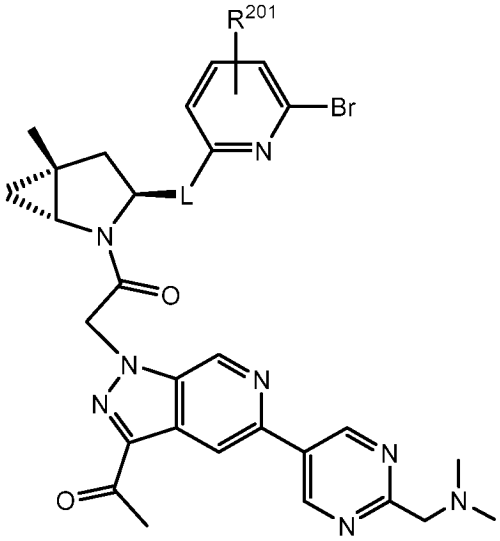
Формула II-121



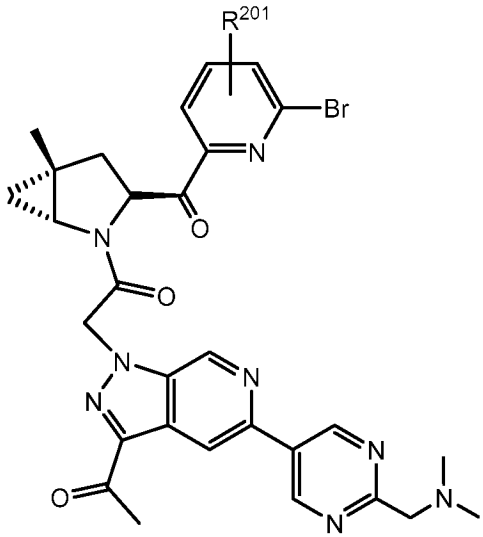
Формула II-122



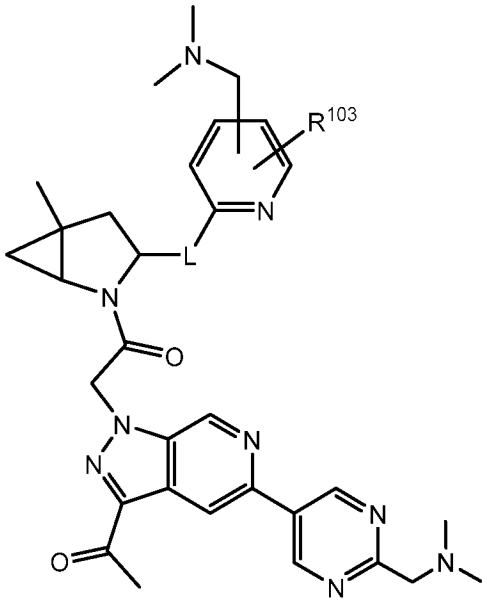
Формула II-123



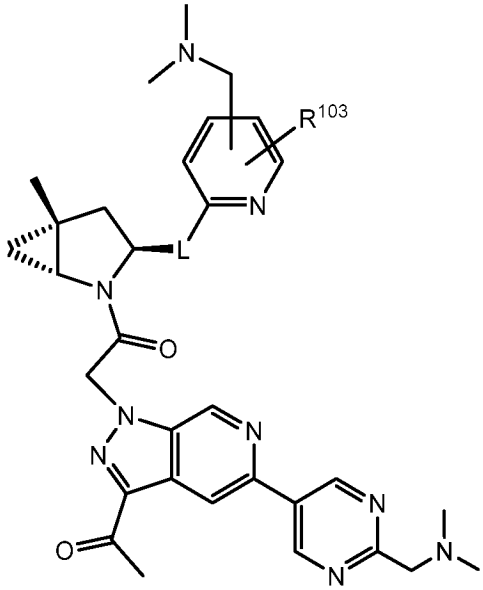
Формула II-124



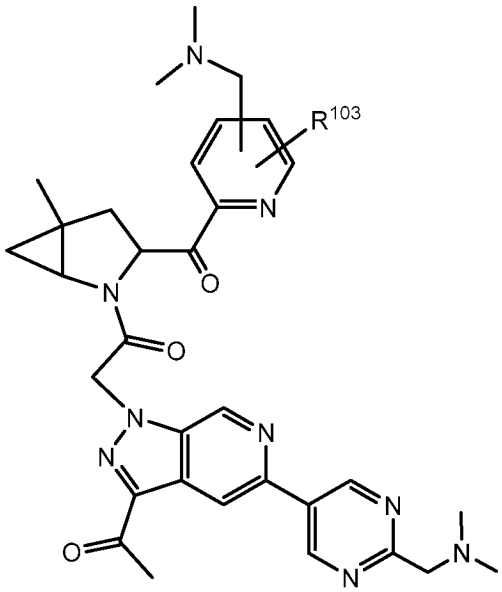
Формула II-125



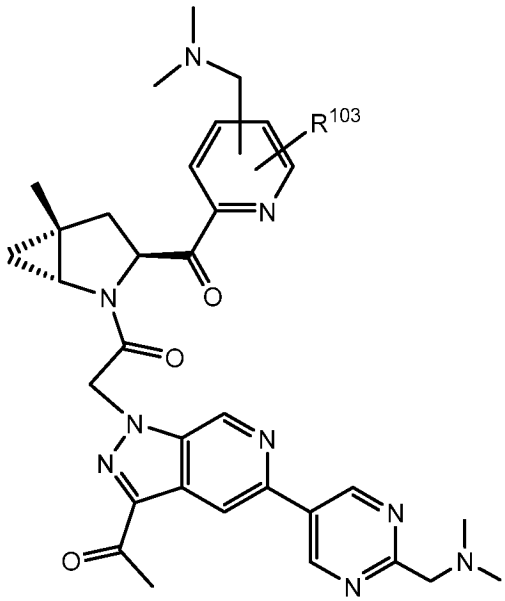
Формула II-126



Формула II-127



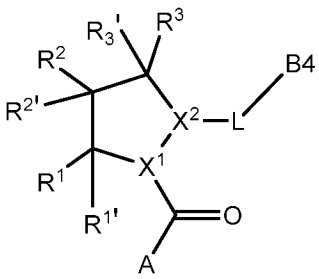
Формула II-128



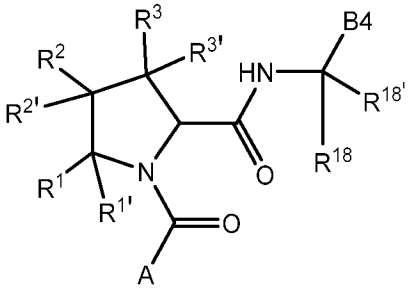
Формула II-129

где $R^{103}$ представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил, $C_3$-$C_6$ циклоалкил, фтор, хлор или бром.

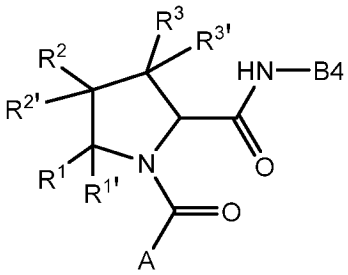
**Таблица 3. Дополнительные примерные Формулы в рамках настоящего изобретения**



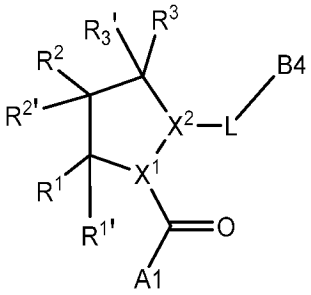
Формула III-1



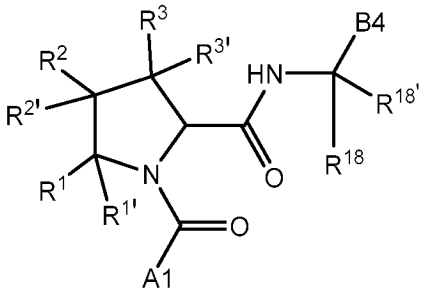
Формула III-2



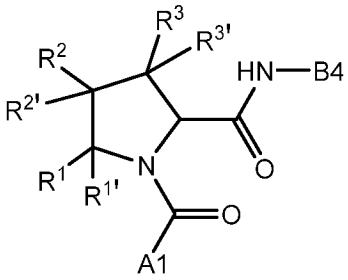
Формула III-3



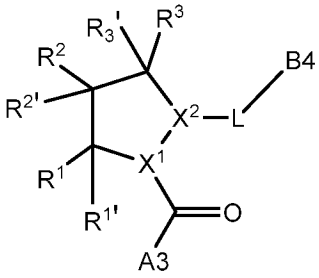
Формула III-4



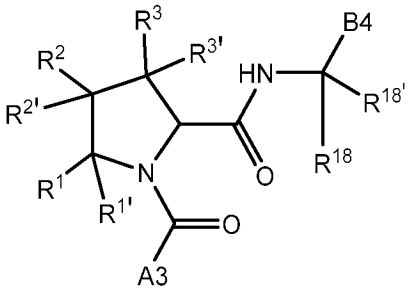
Формула III-5



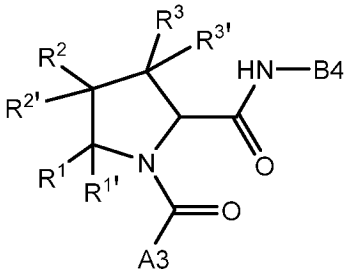
Формула III-6



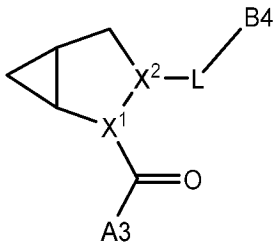
Формула III-7



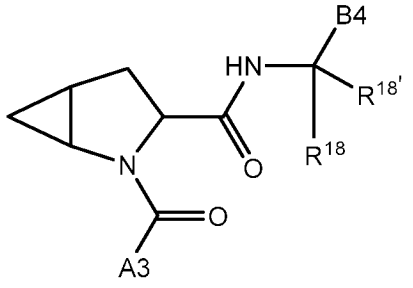
Формула III-8



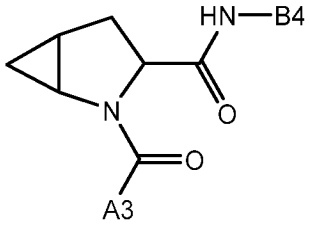
Формула III-9



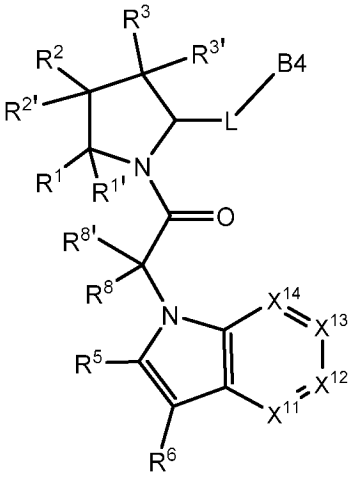
Формула III-10



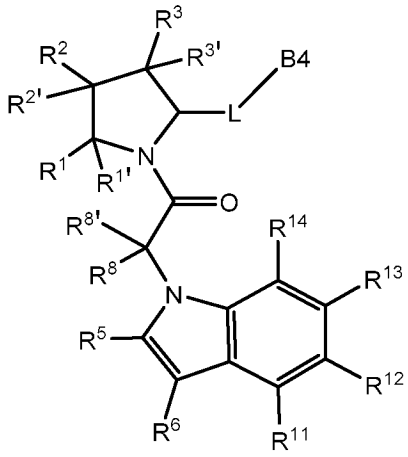
Формула III-11



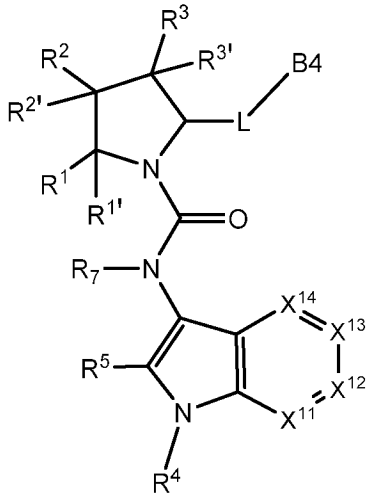
Формула III-12



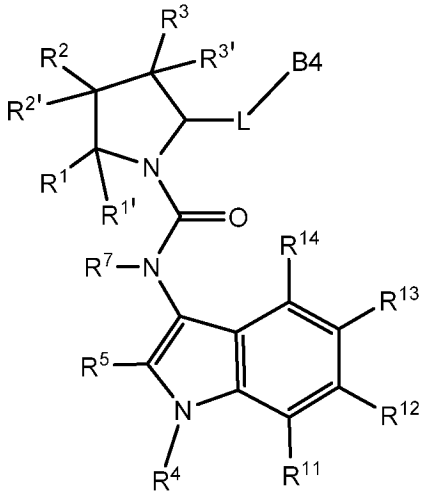
Формула III-13



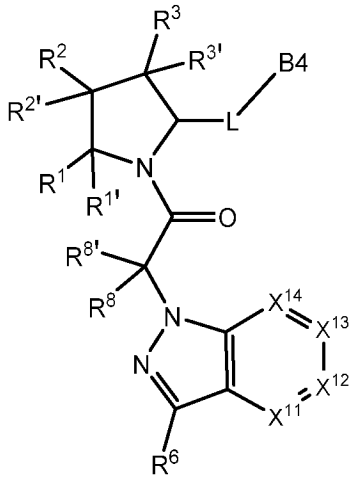
Формула III-14



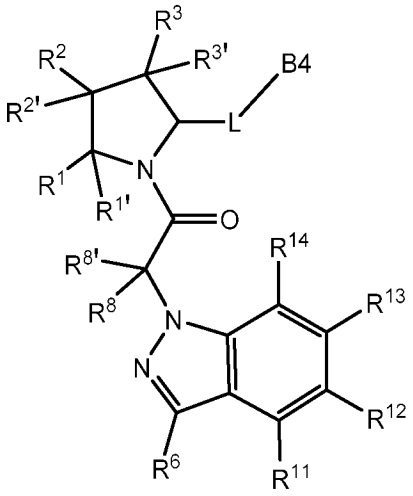
Формула III-15



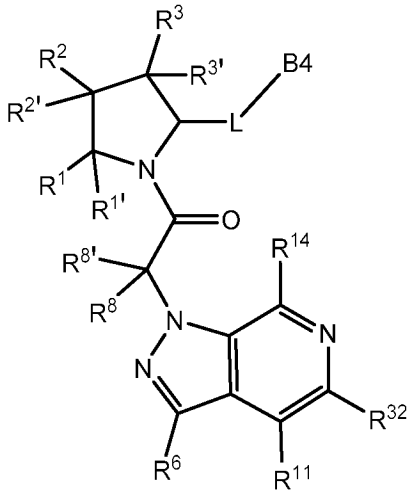
Формула III-16



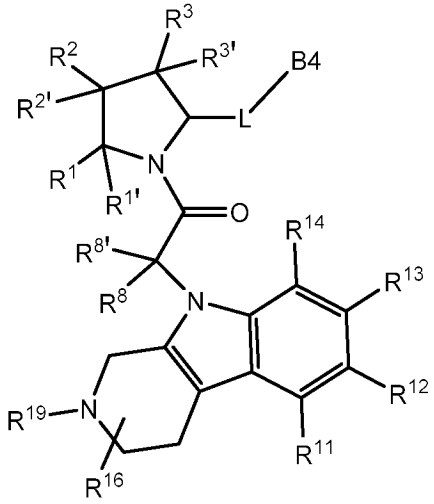
Формула III-17



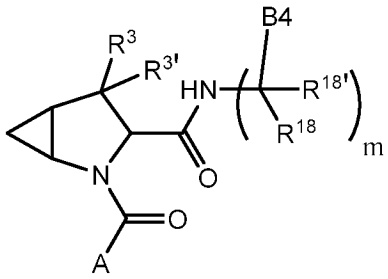
Формула III-18



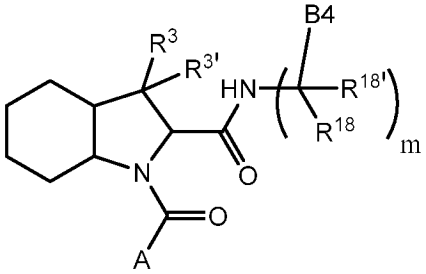
Формула III-19



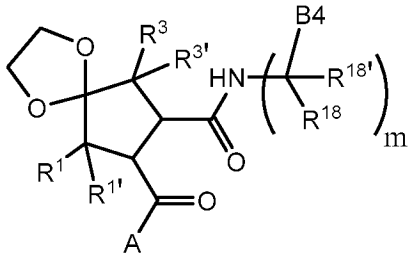
Формула III-20



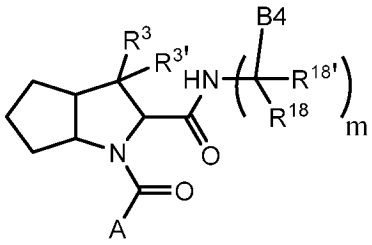
Формула III-21



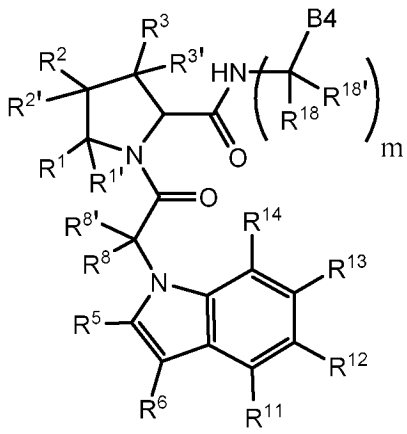
Формула III-22



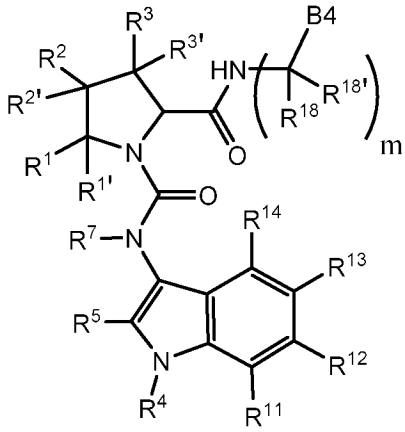
Формула III-23



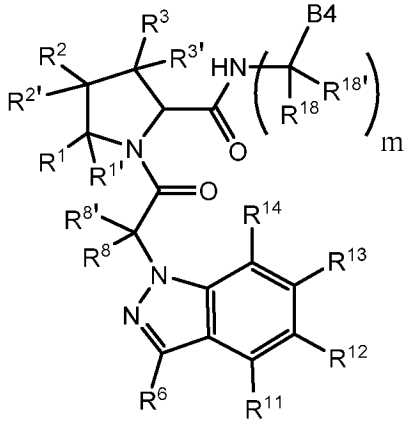
Формула III-24



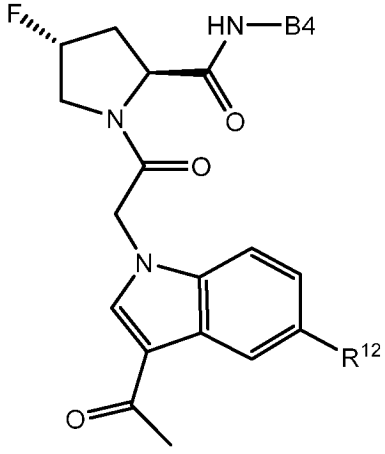
Формула III-25



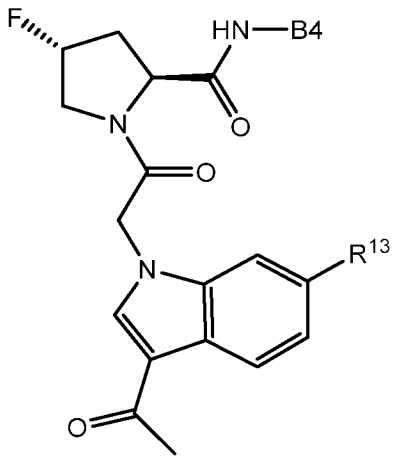
Формула III-26



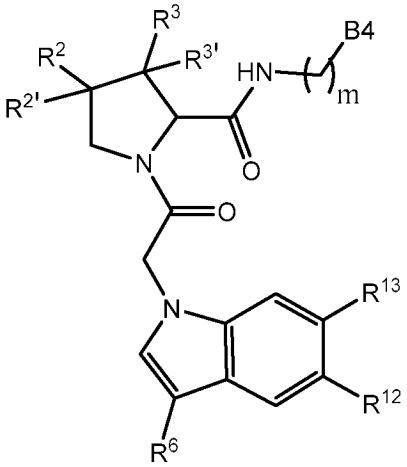
Формула III-27



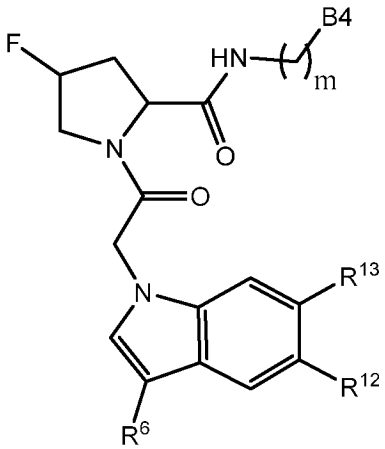
Формула III-28



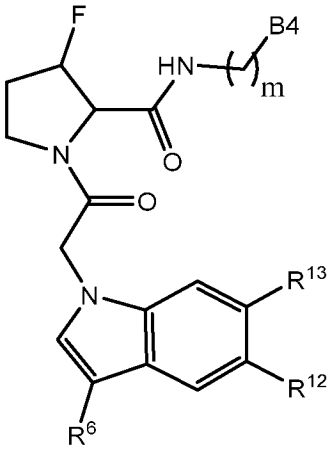
Формула III-29



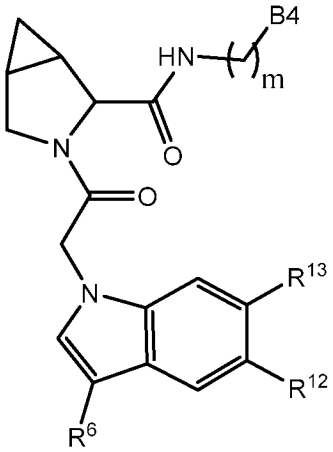

Формула III-30



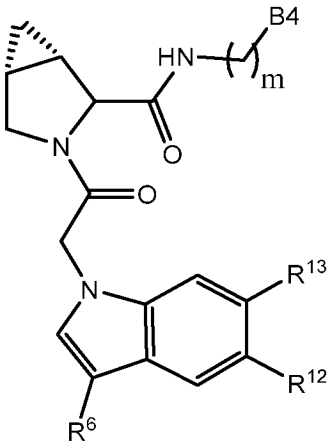

Формула III-31



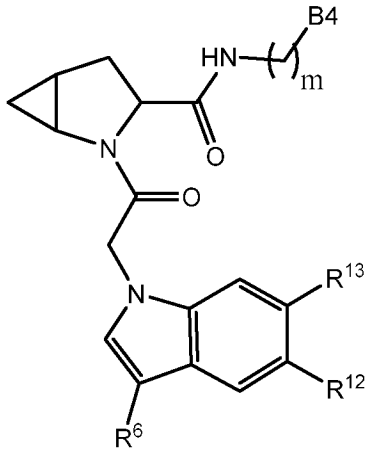

Формула III-32



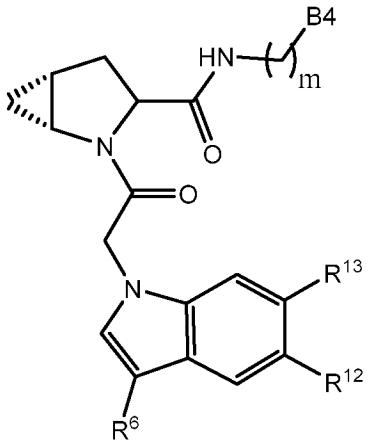

Формула III-33



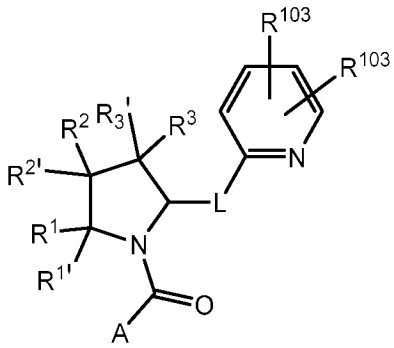

Формула III-34



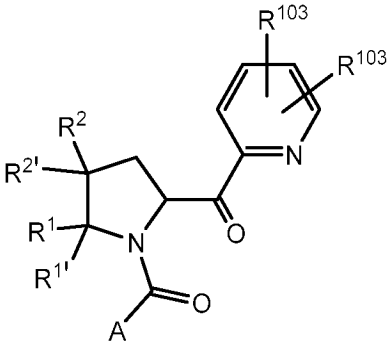

Формула III-35



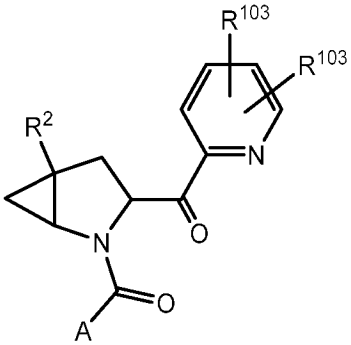
Формула III-36



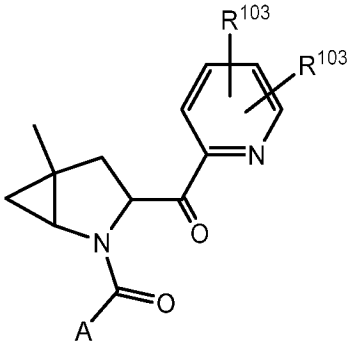
Формула III-37



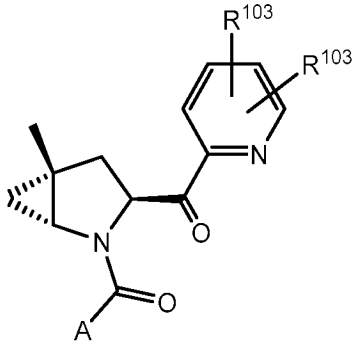
Формула III-38



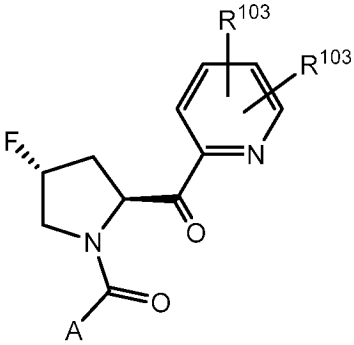
Формула III-39



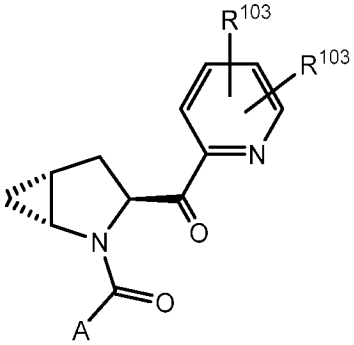
Формула III-40



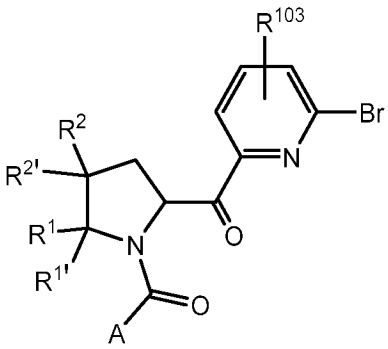
Формула III-41



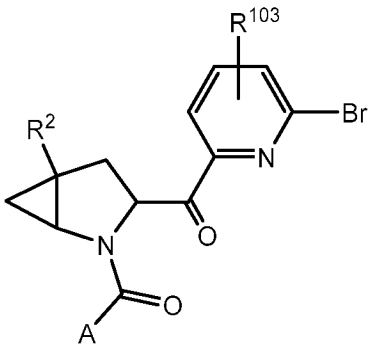
Формула III-42



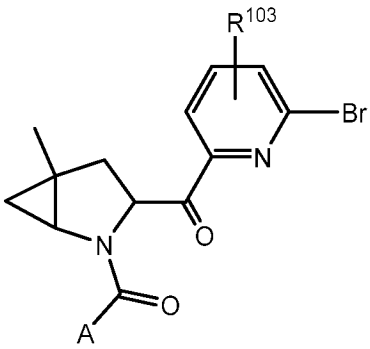
Формула III-43



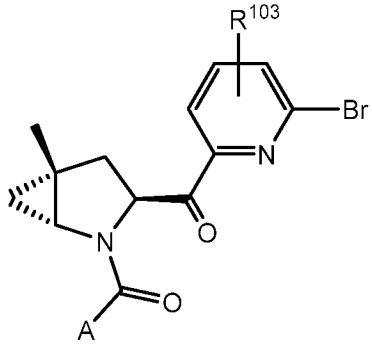
Формула III-44



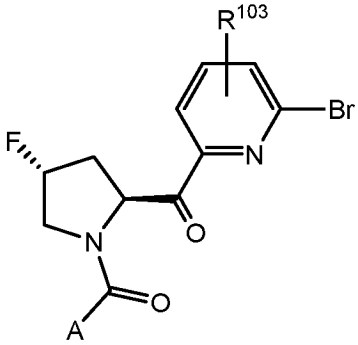
Формула III-45



Формула III-46

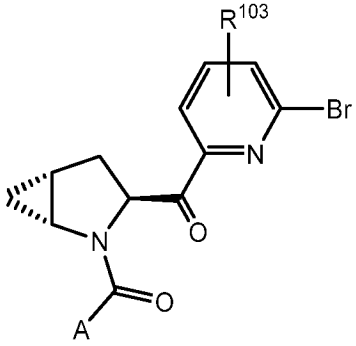


Формула III-47



Формула III-48

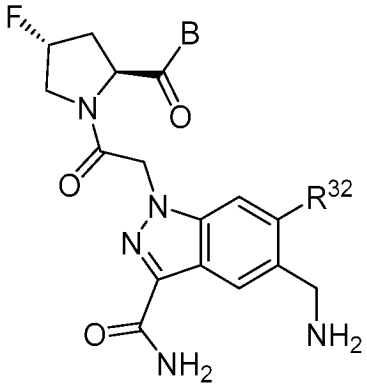
Формула

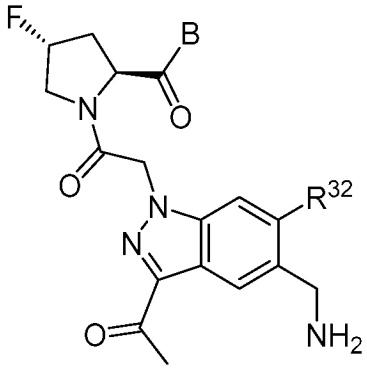


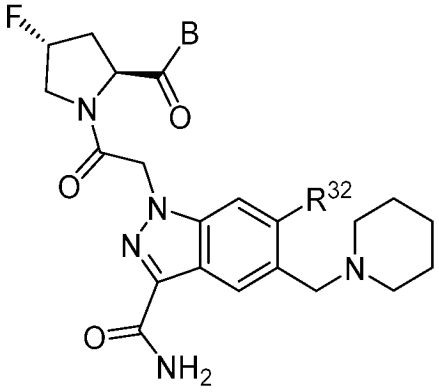
Formula III-49

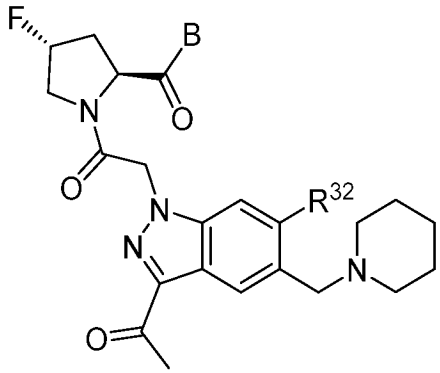
где $R^{103}$ независимо представляет собой $C_1$-$C_4$ алкил, $C_3$-$C_6$ циклоалкил, фтор, хлор или бром.

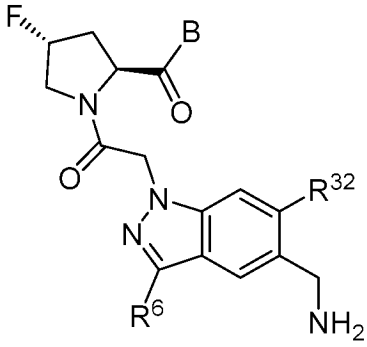
**Таблица 4. Дополнительные примерные Формулы в рамках настоящего изобретения**

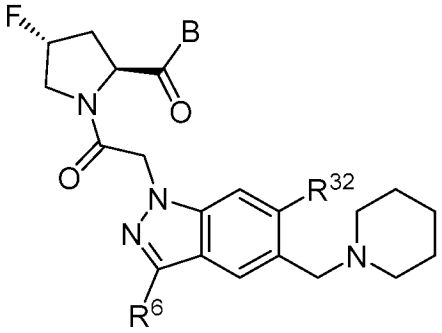


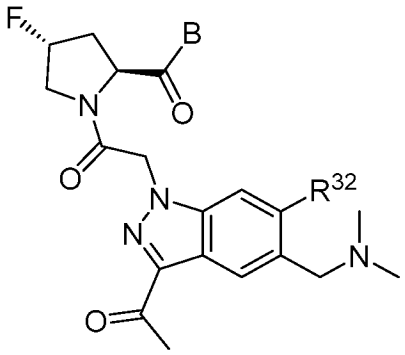


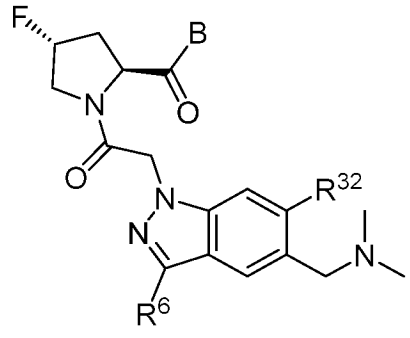


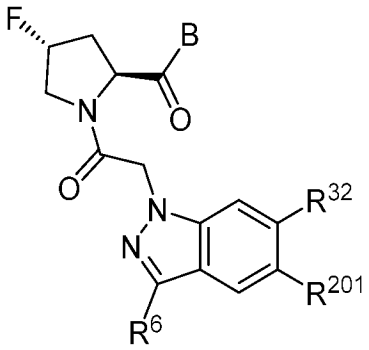


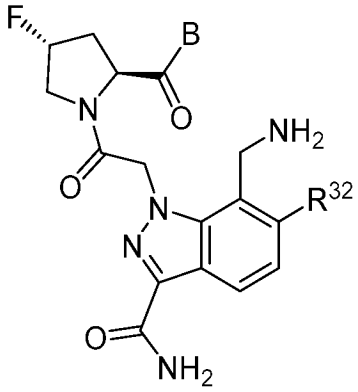


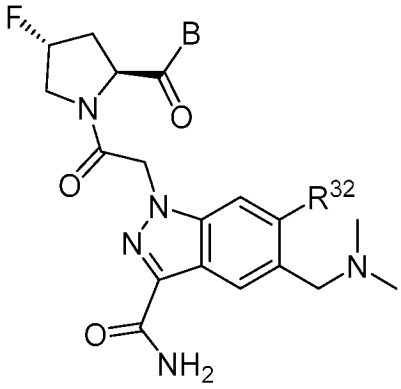


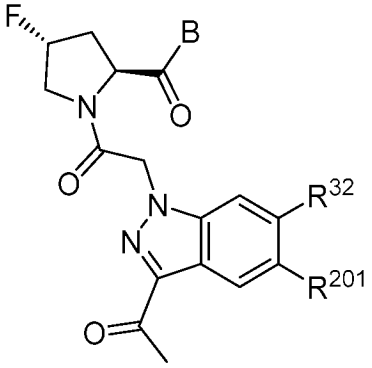


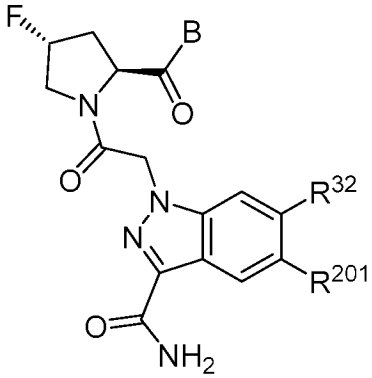


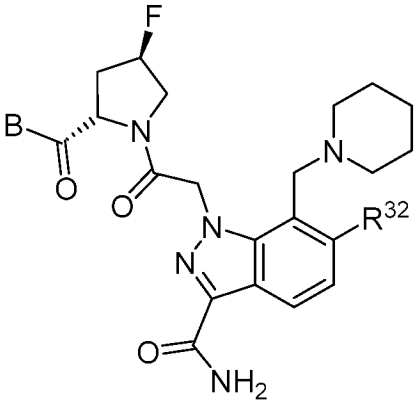


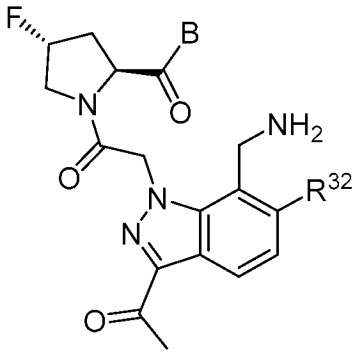


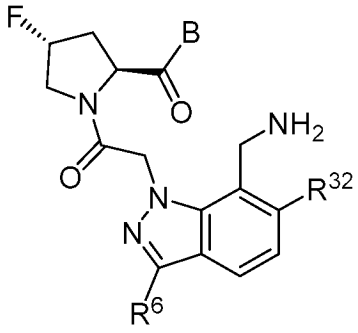


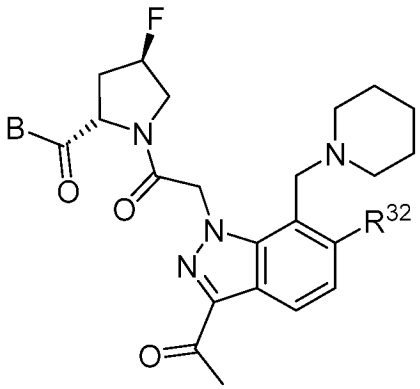


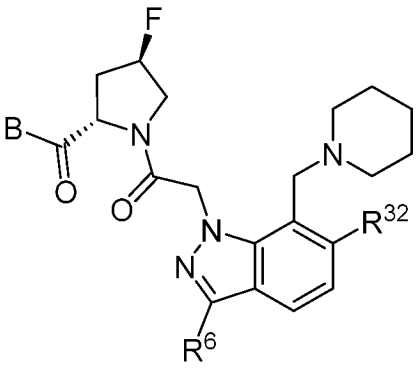


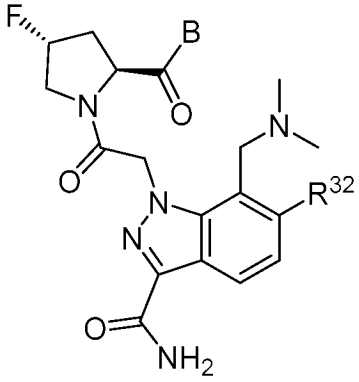


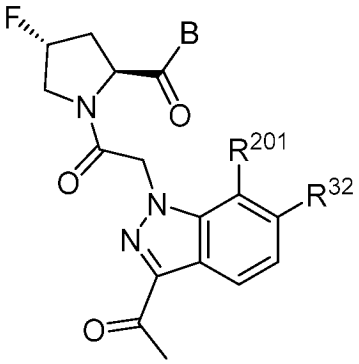


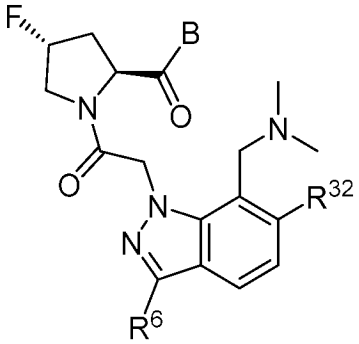


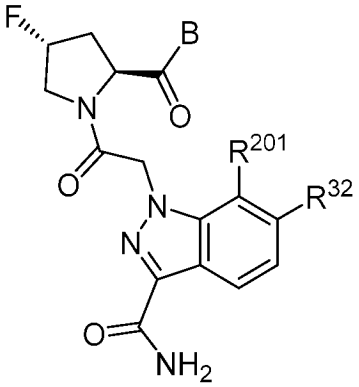


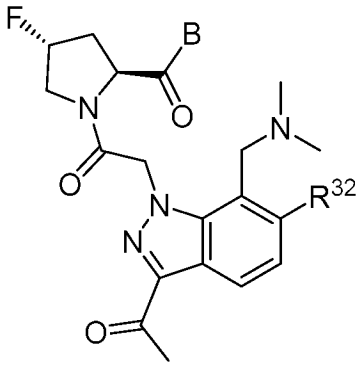


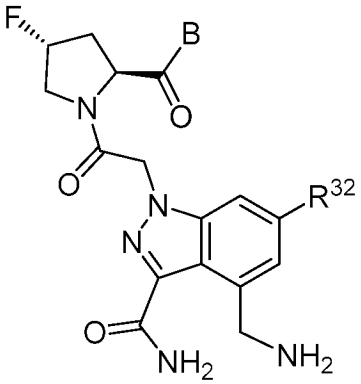


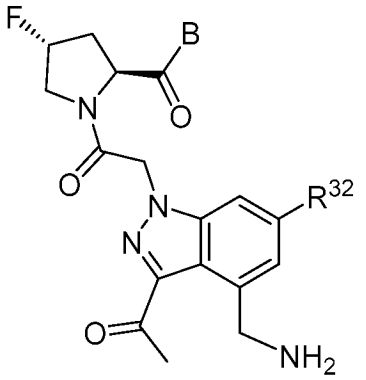


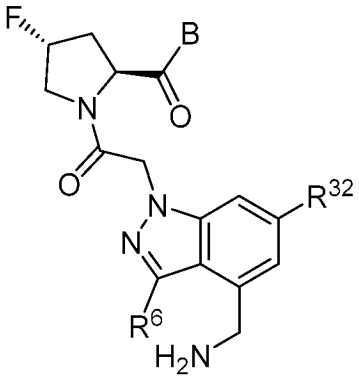


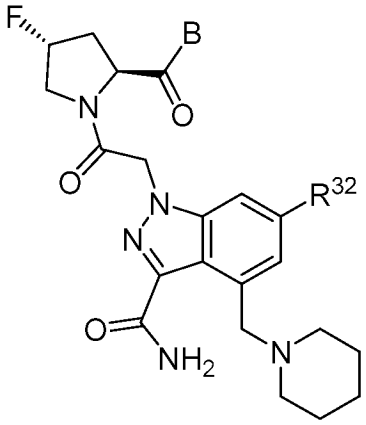


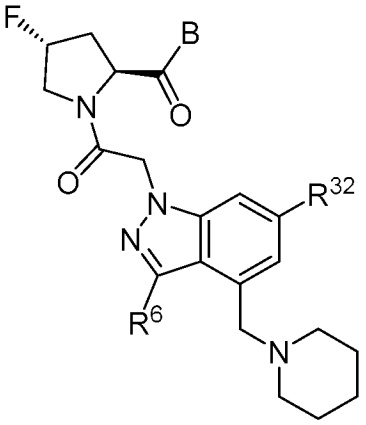


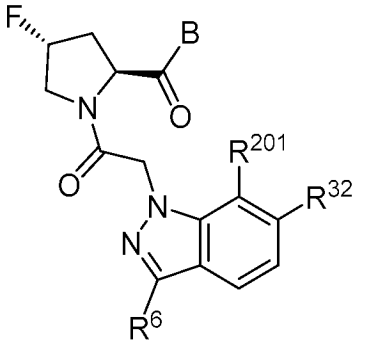


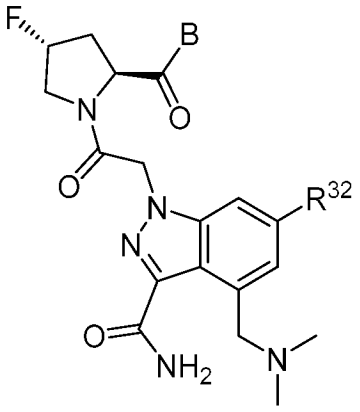


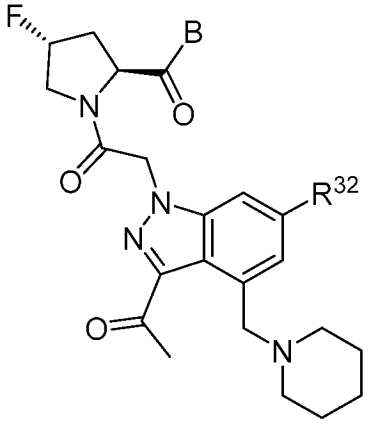


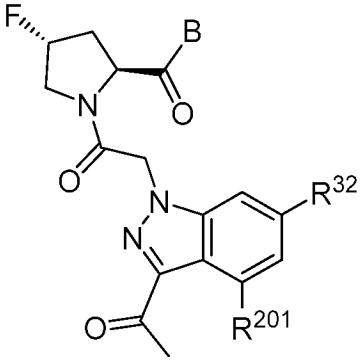


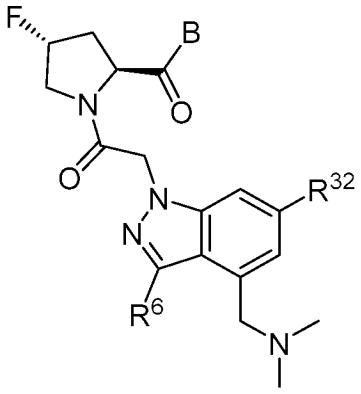


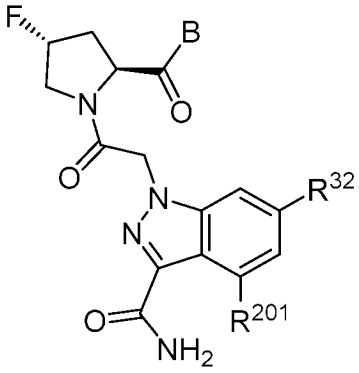


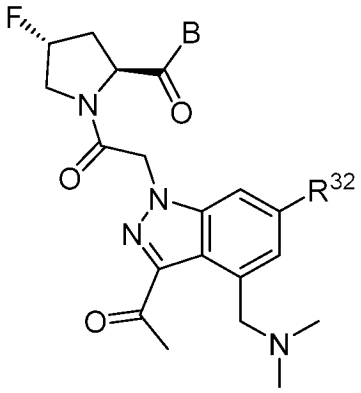


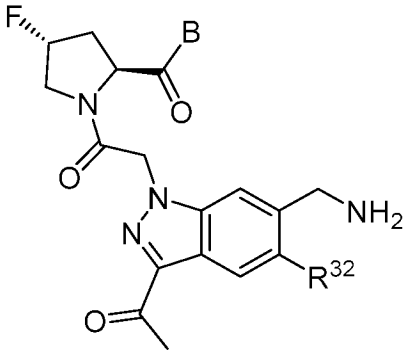


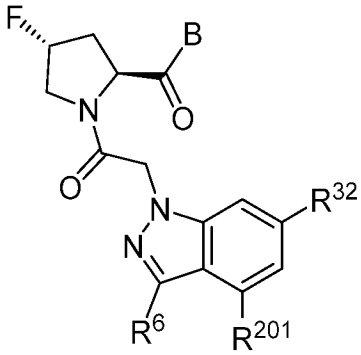


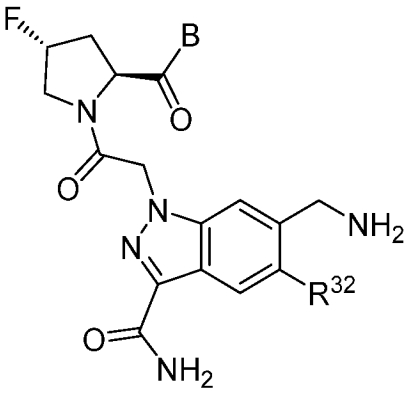


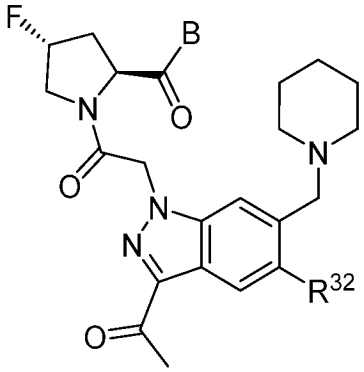


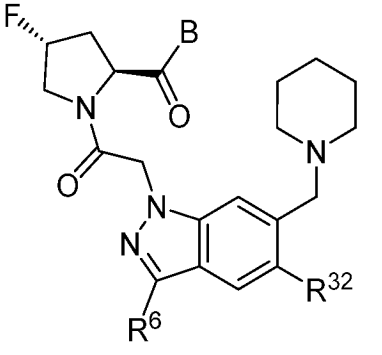


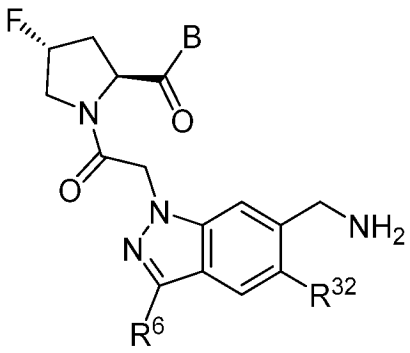


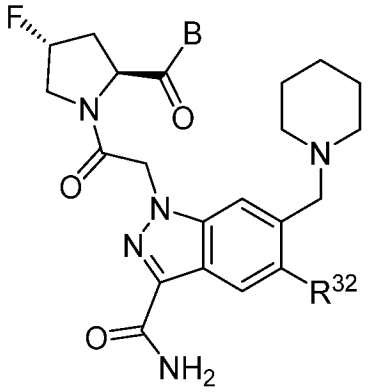


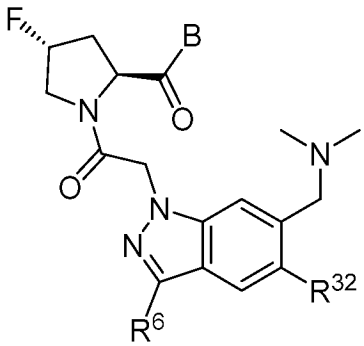


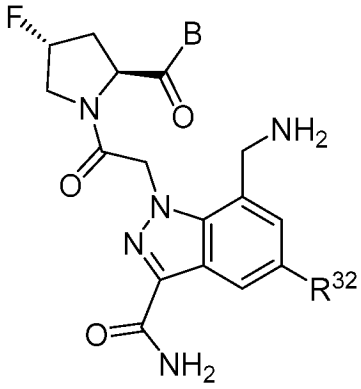


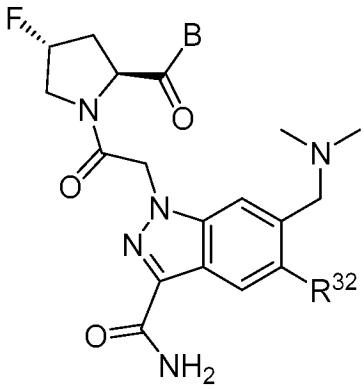


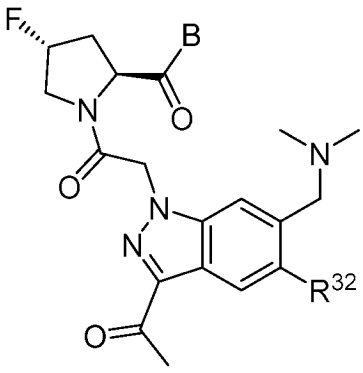


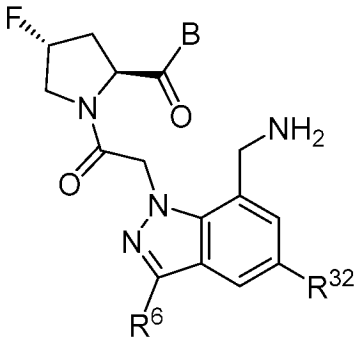


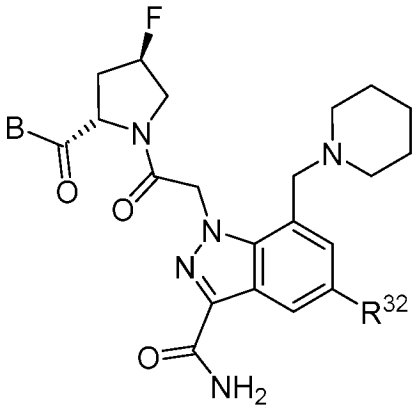


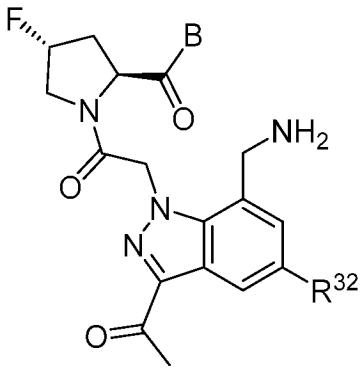


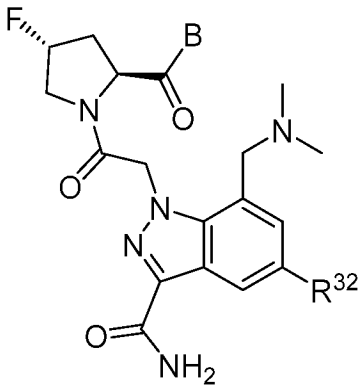


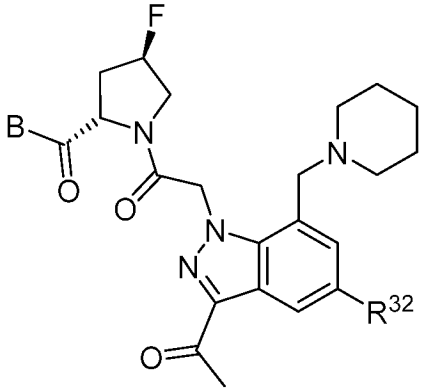


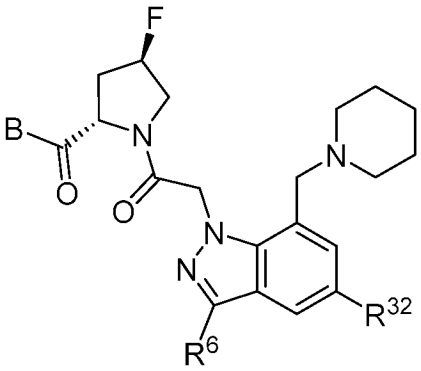


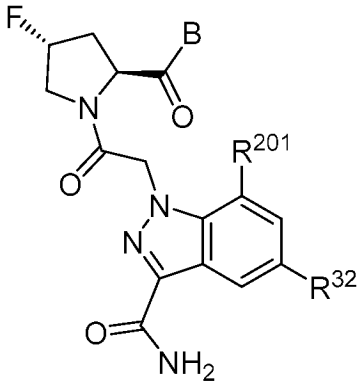


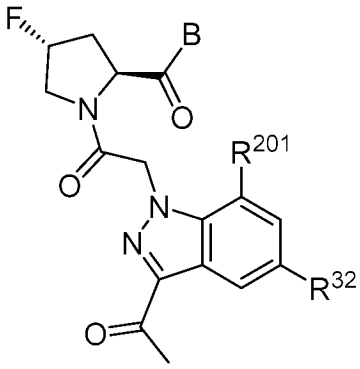


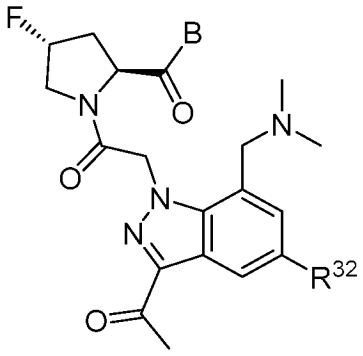


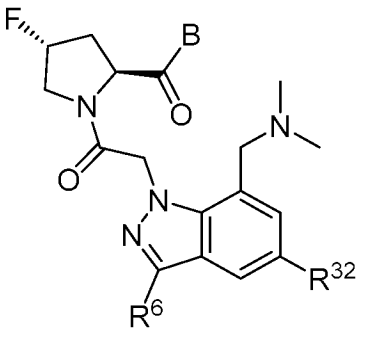


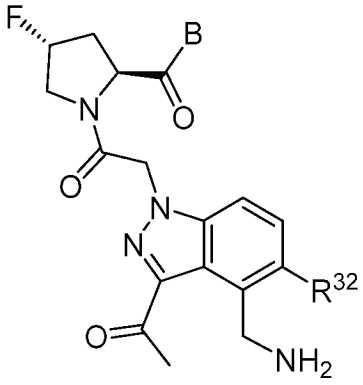


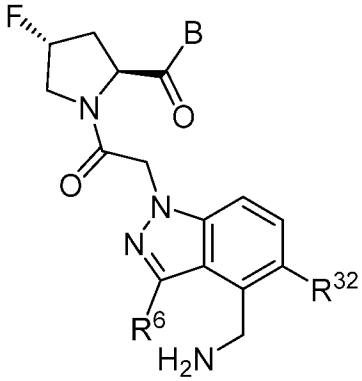


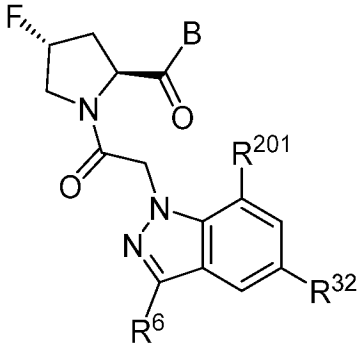


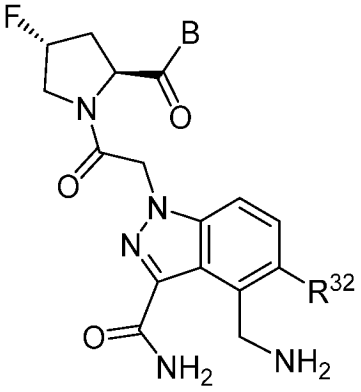


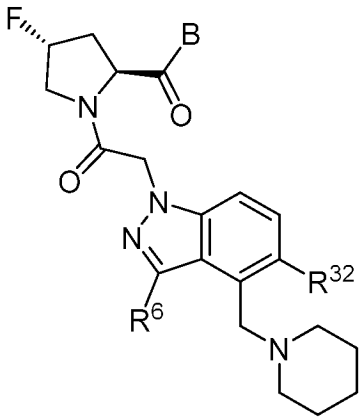


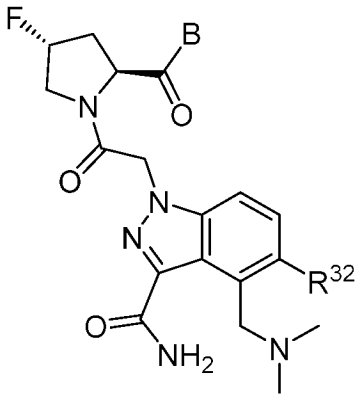


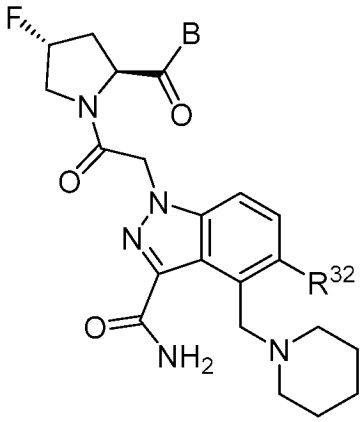


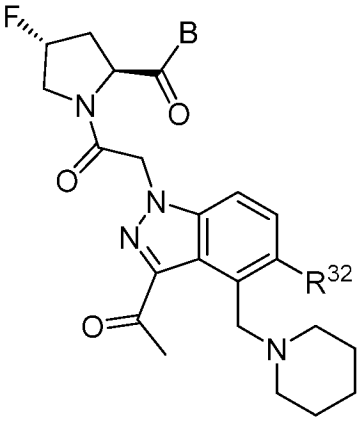


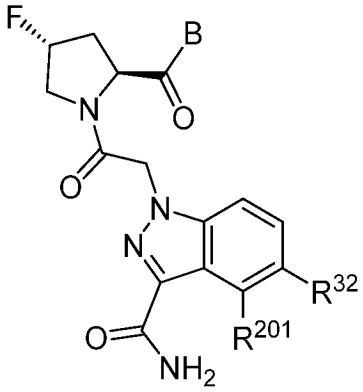


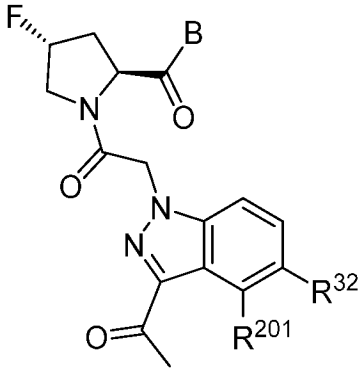


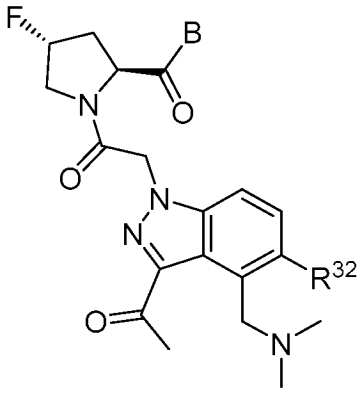


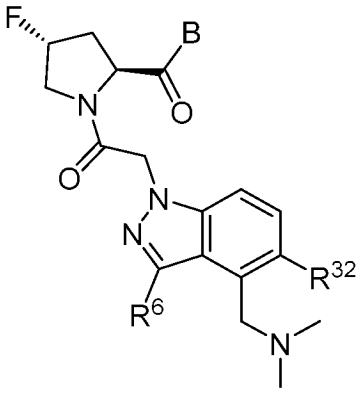


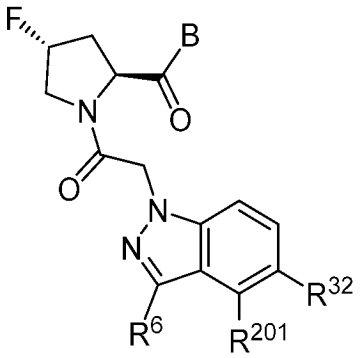


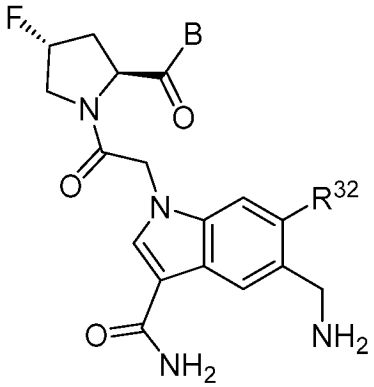

F
B
O
N
O
N
N
R32
R201
O
NH2

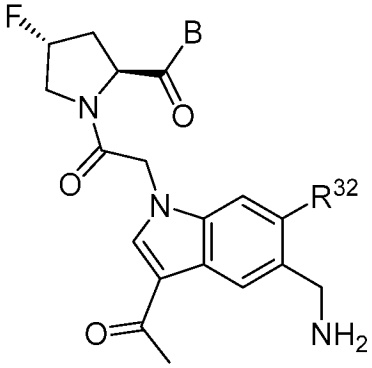

F
B
O
N
O
N
N
R32
R201
O

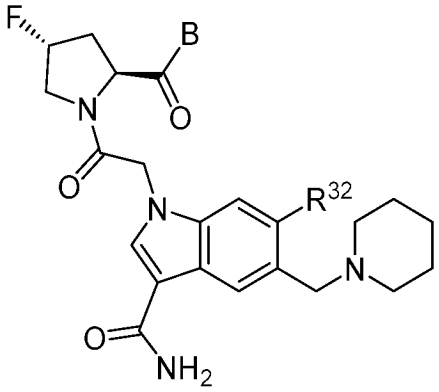

F
B
O
N
O
N
N
R32
O
N

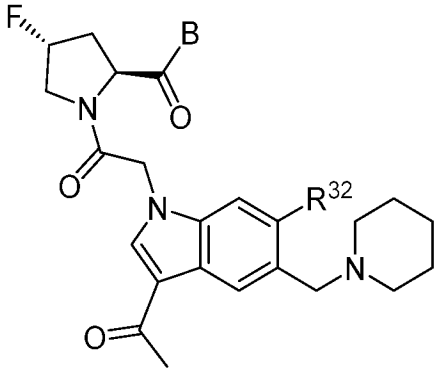

F
B
O
N
O
N
N
R32
R6
N

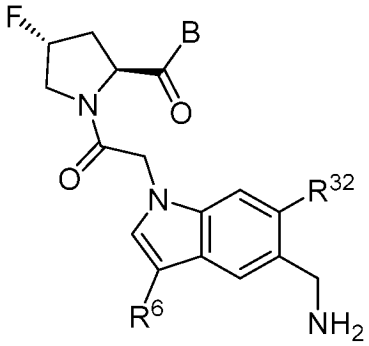

F
B
O
N
O
N
N
R32
R6
R201

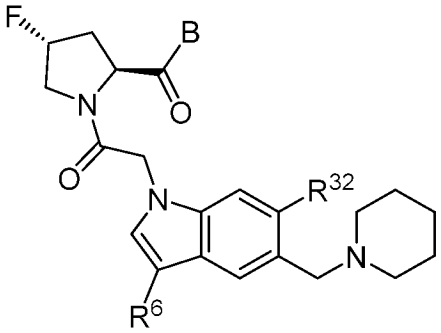

F
B
O
N
O
N
R32
O
NH2
NH2

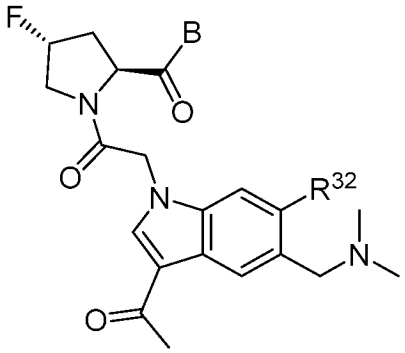

F
B
O
N
O
N
R32
O
NH2

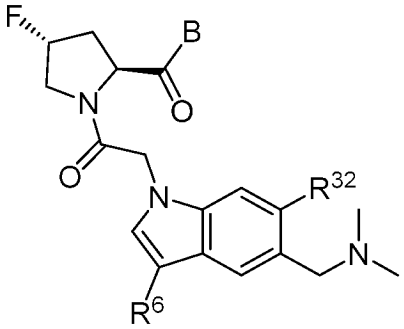


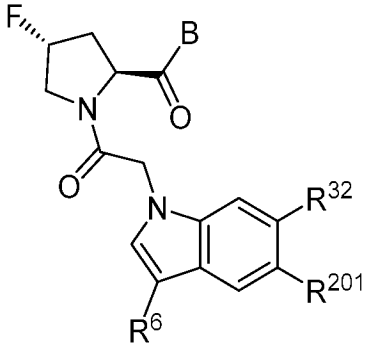


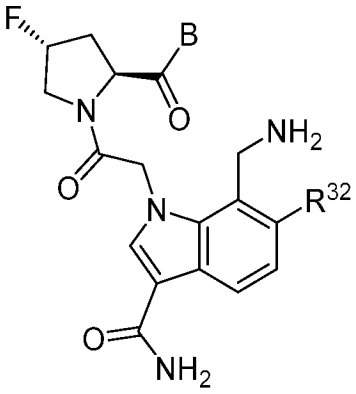


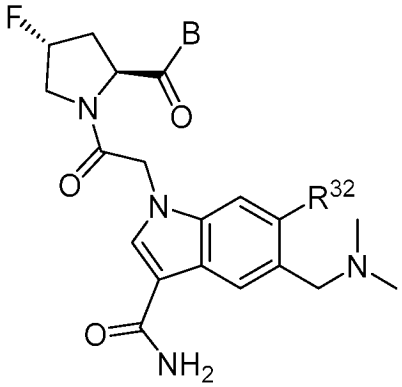


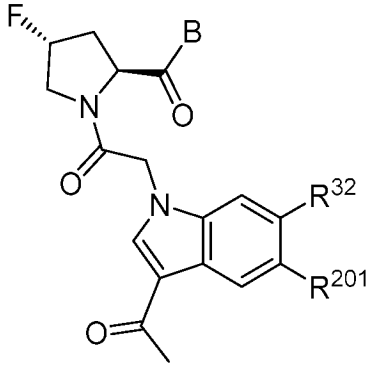


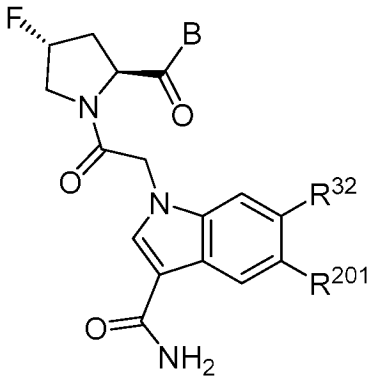


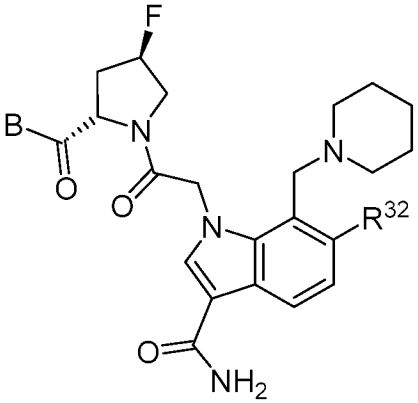


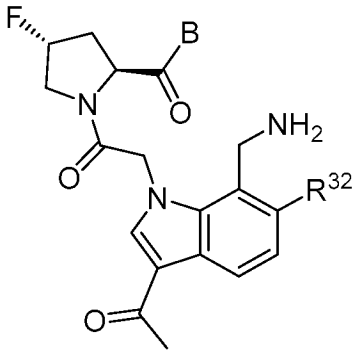


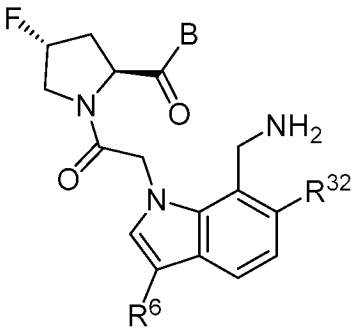


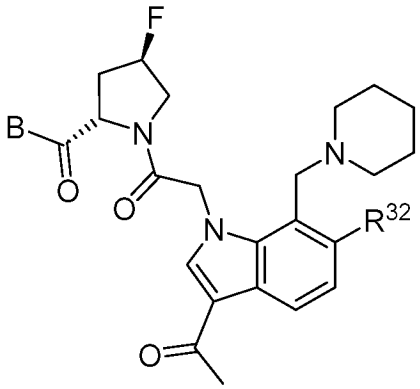


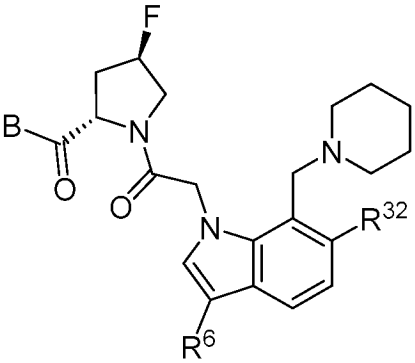


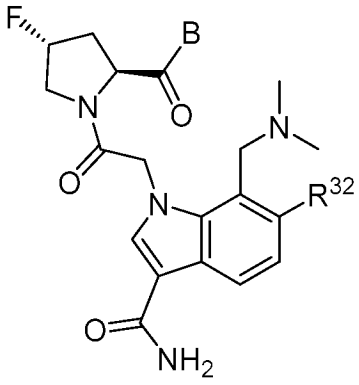


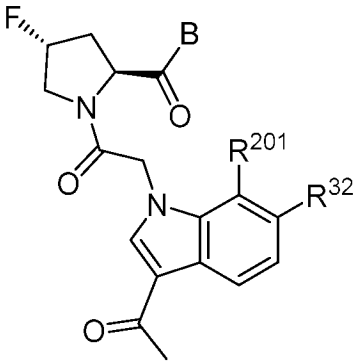


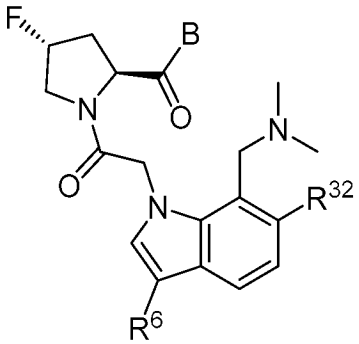


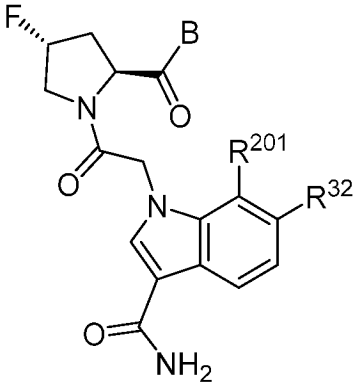


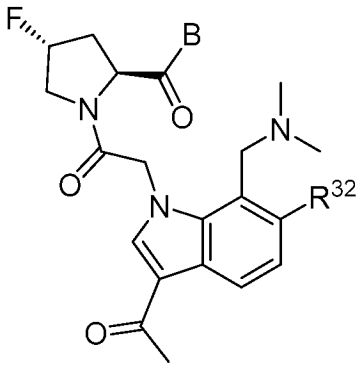


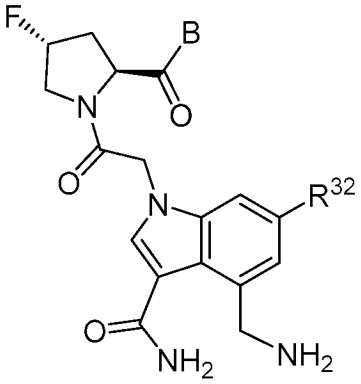


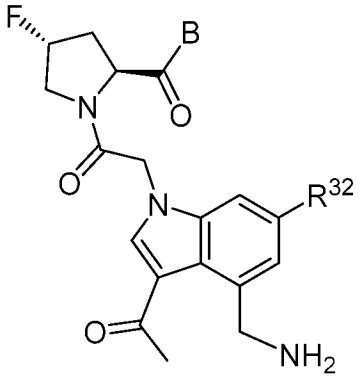


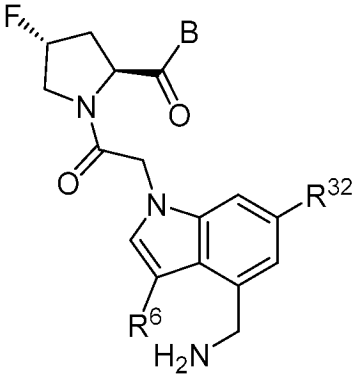


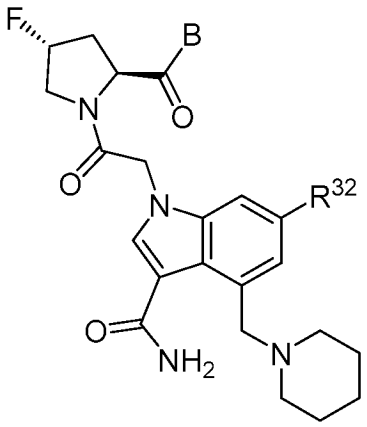


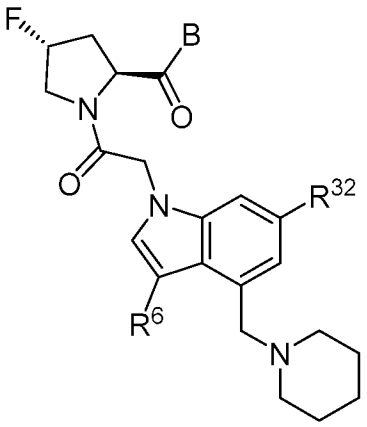


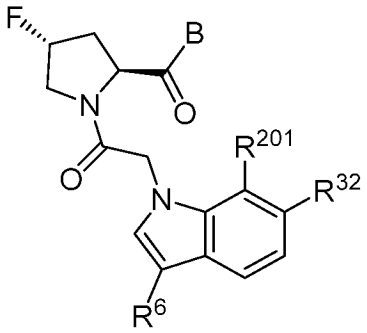


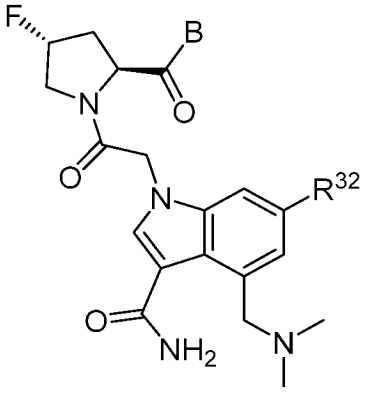


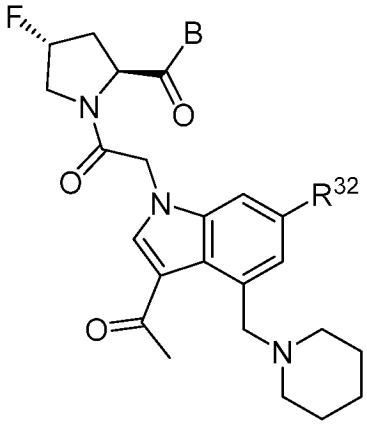


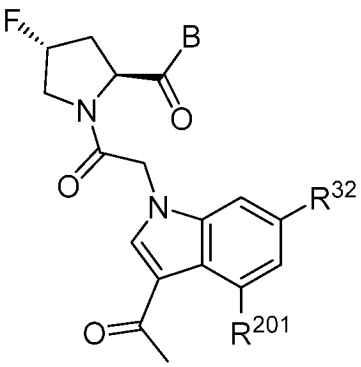


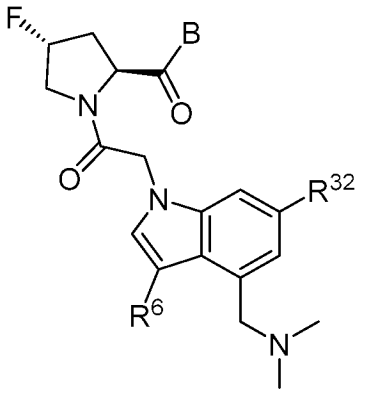


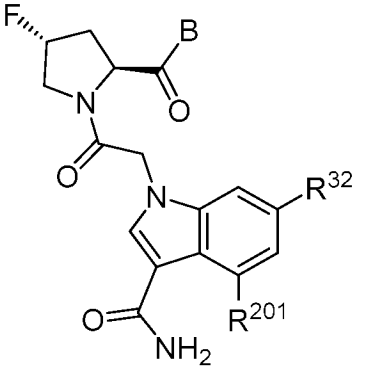


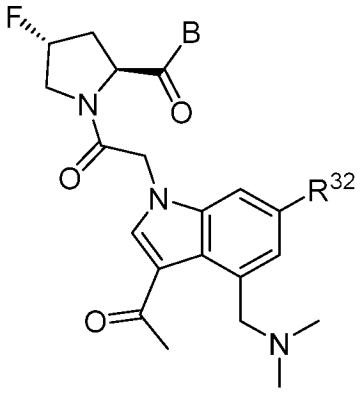


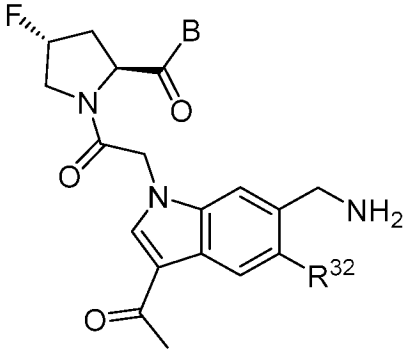


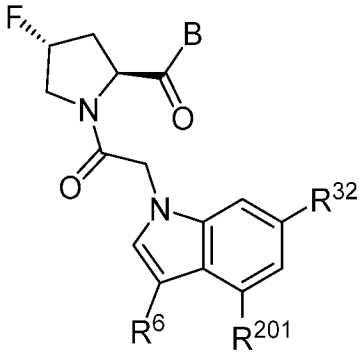


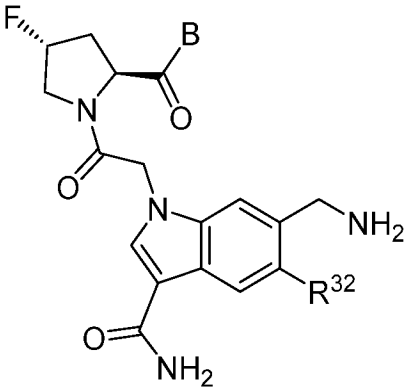


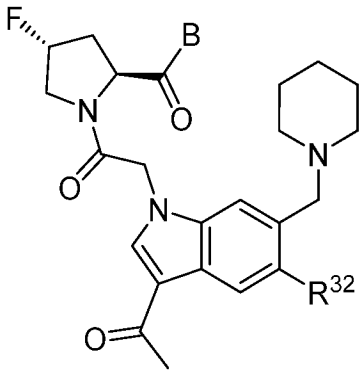


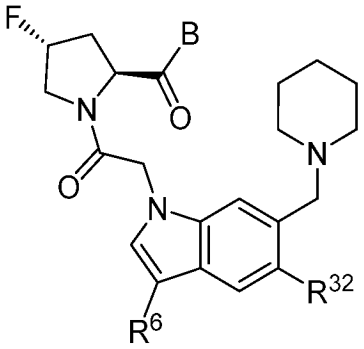


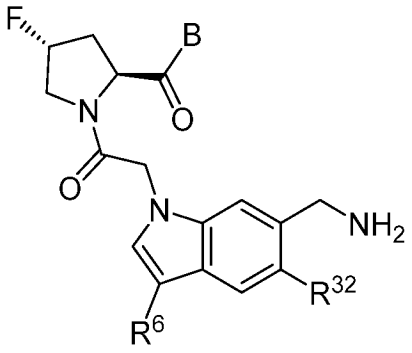


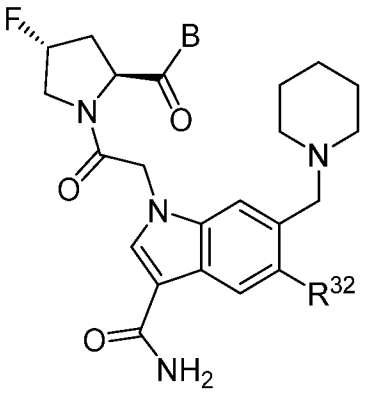


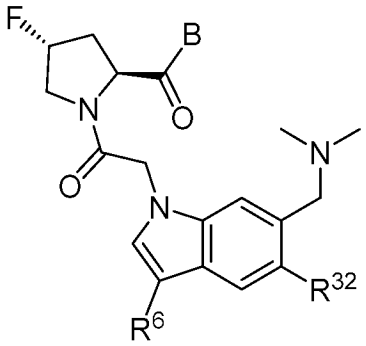


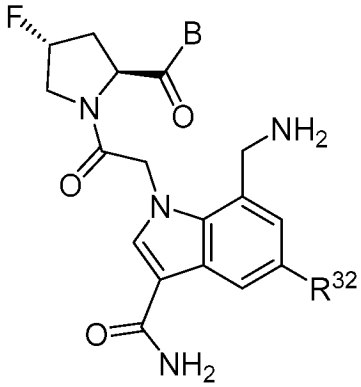


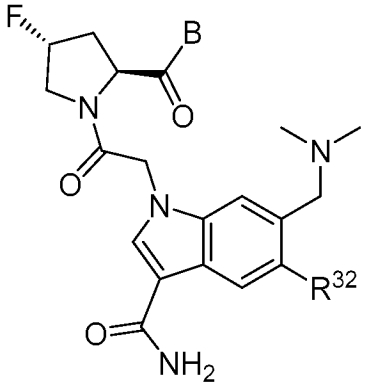


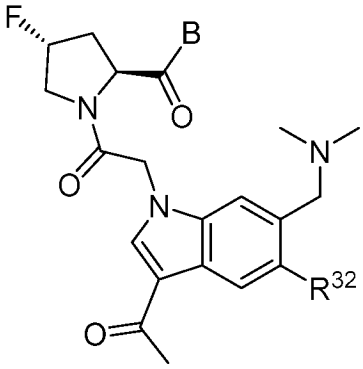


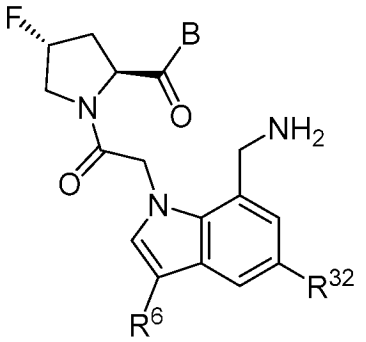


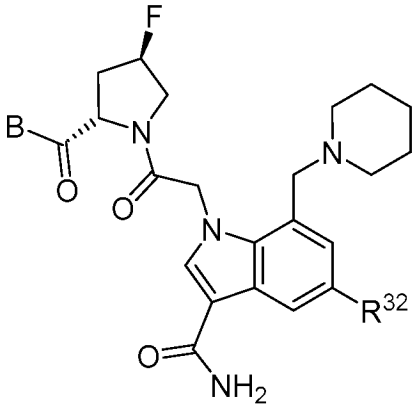


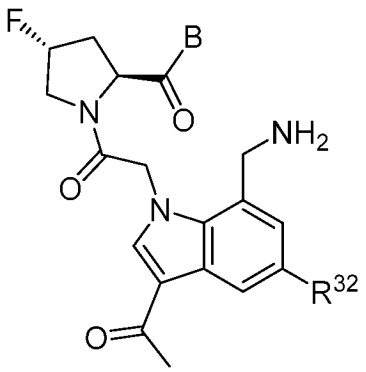


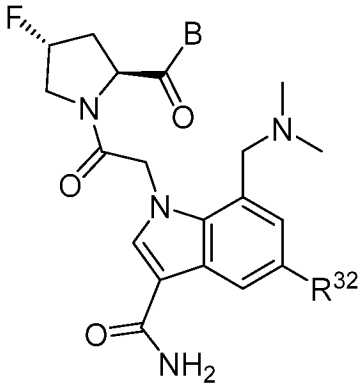


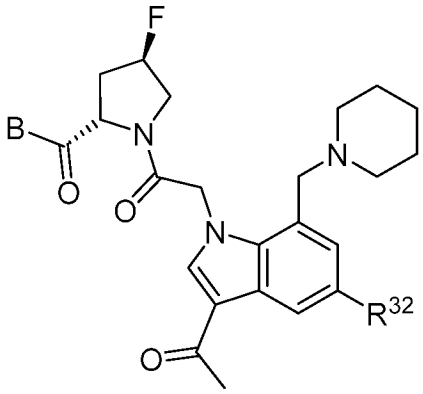


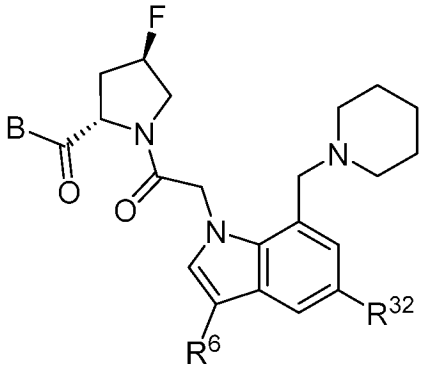


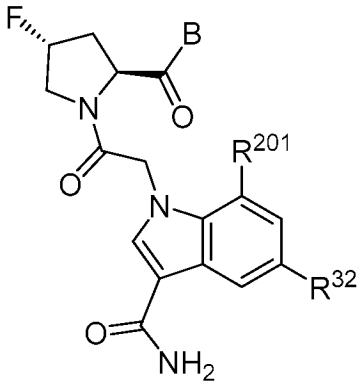


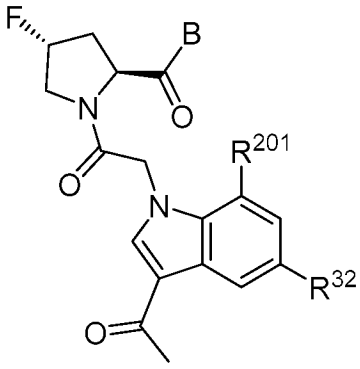


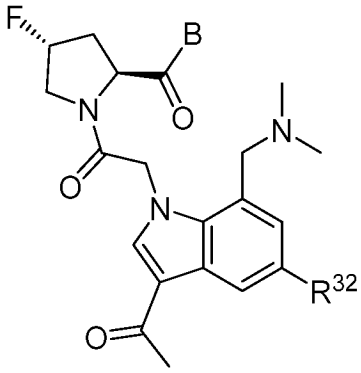


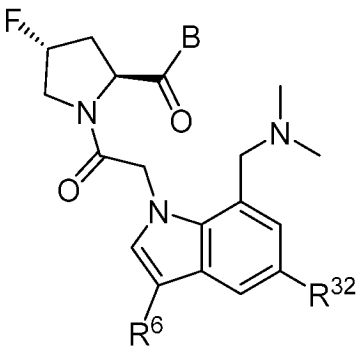

F
B
O
N
O
N
N
R32
O

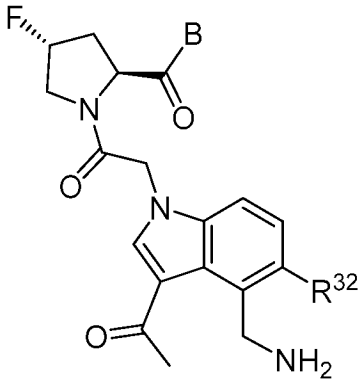

F
B
O
N
O
N
N
R32
R6

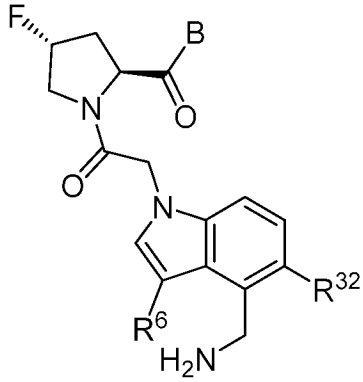

F
B
O
N
O
R201
N
R32
O
NH2

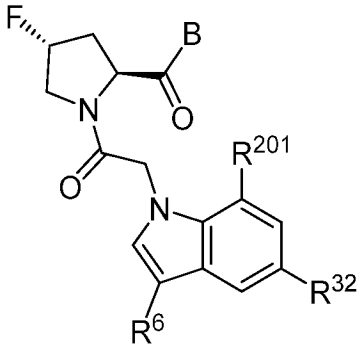

F
B
O
N
O
R201
N
R32
O

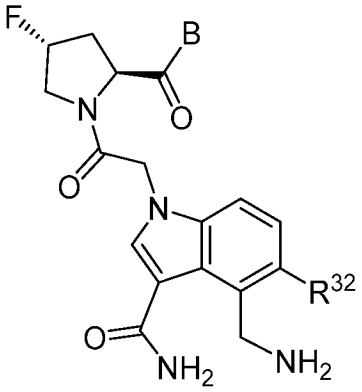

F
B
O
N
O
N
N
R32
O

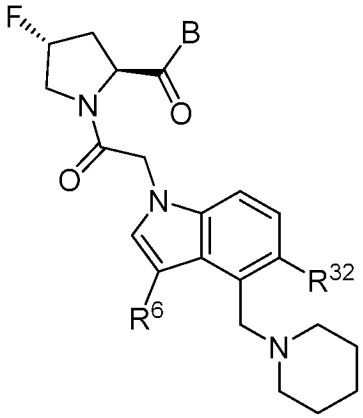

F
B
O
N
O
N
N
R32
R6

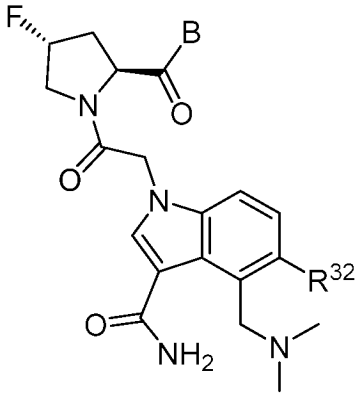

F
B
O
N
O
N
R32
O
NH2

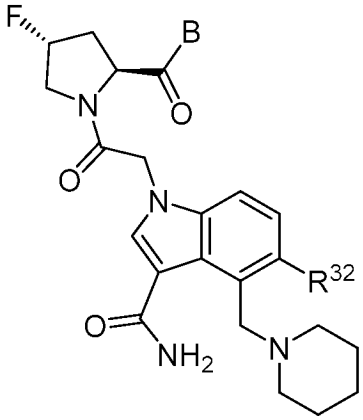

F
B
O
N
O
N
R32
R6
H2N

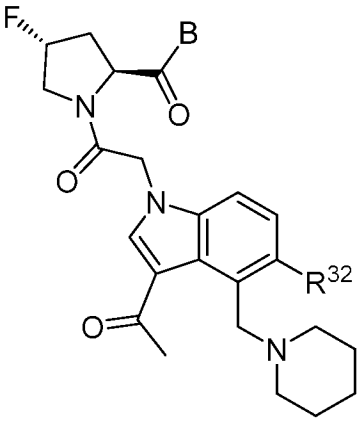


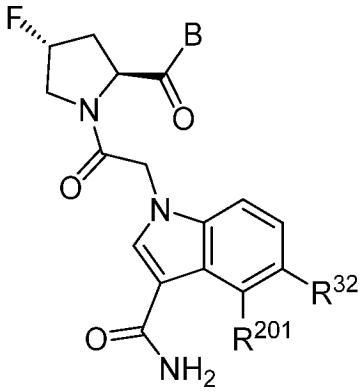


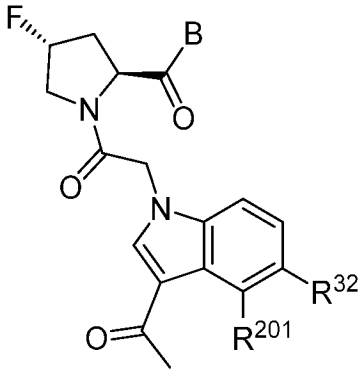


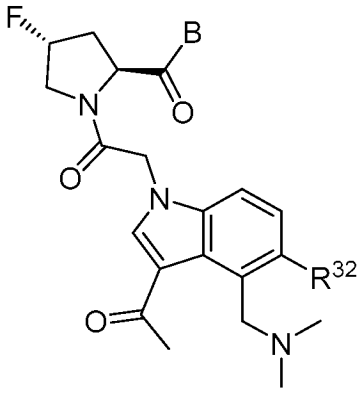


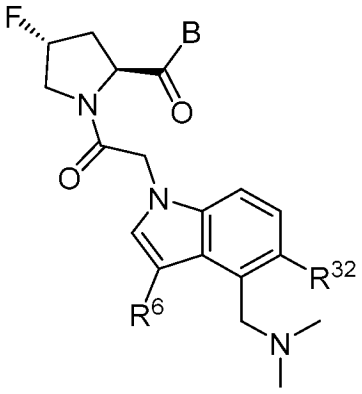












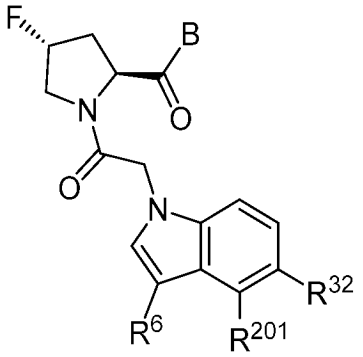
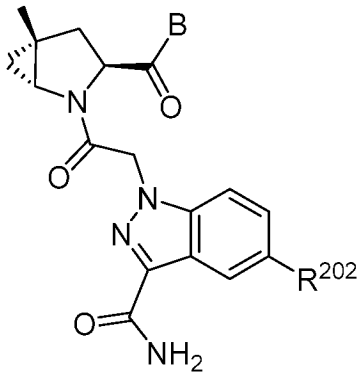
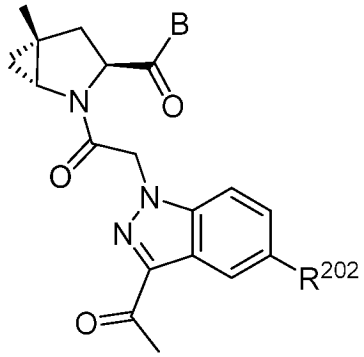
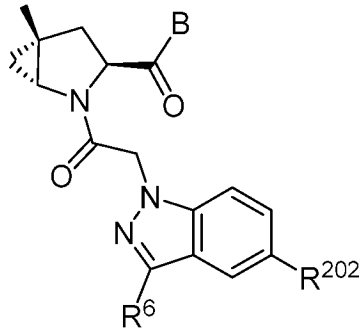
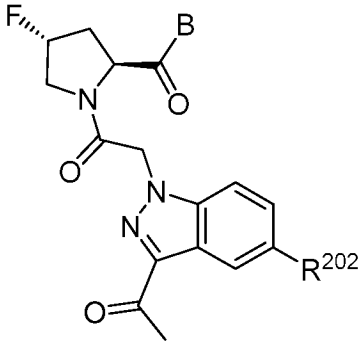


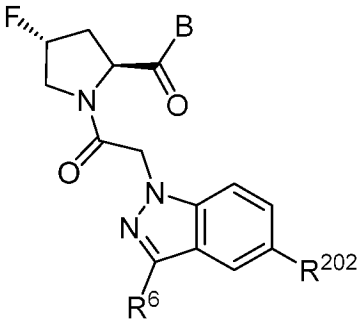
**Таблица 5. Дополнительные примерные Формулы в рамках настоящего изобретения**

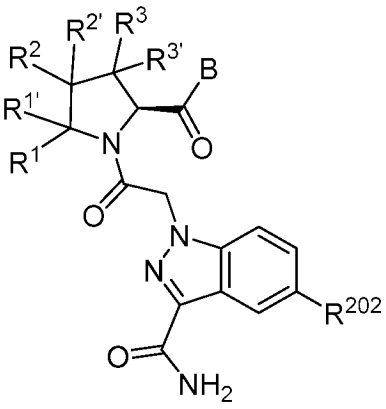


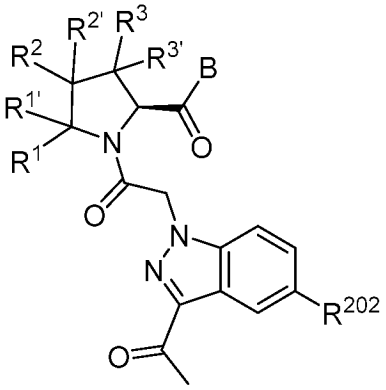


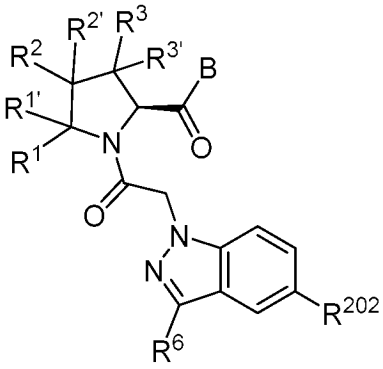


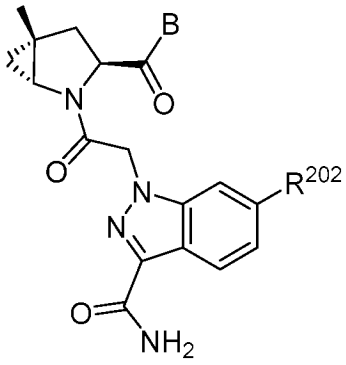


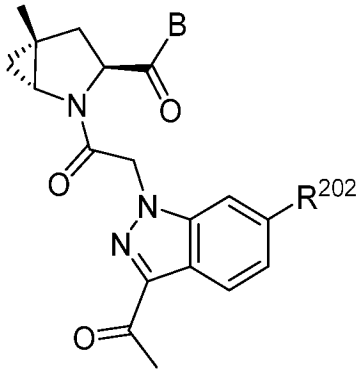


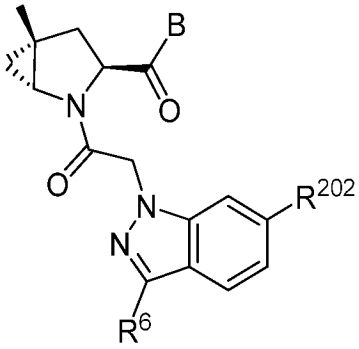


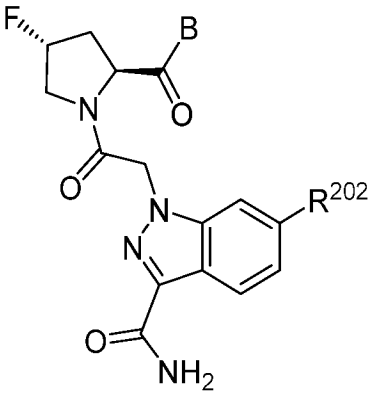


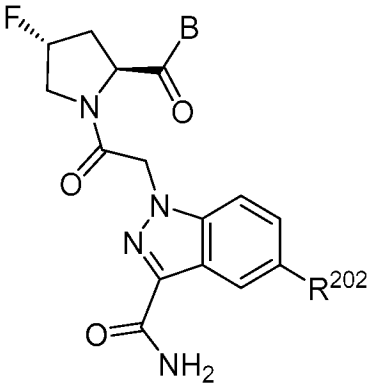


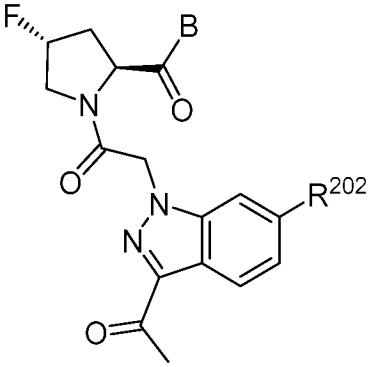


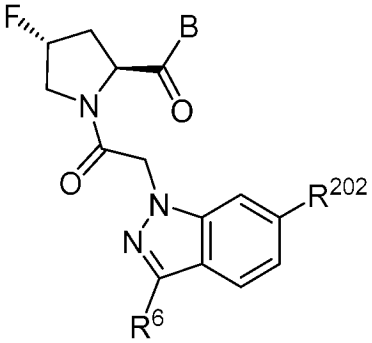


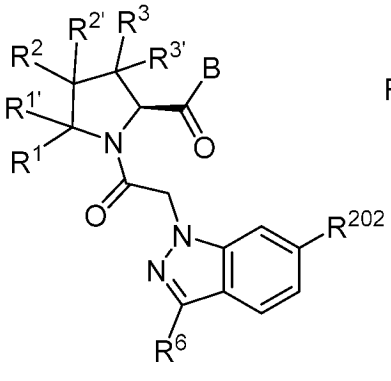


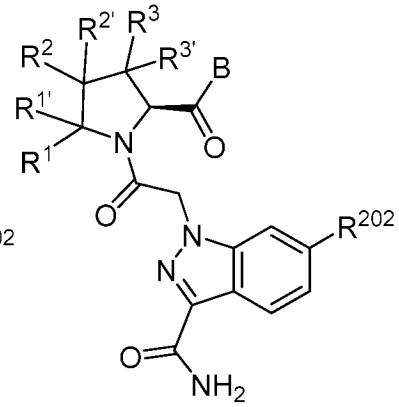


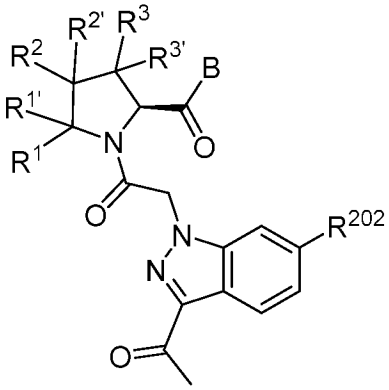


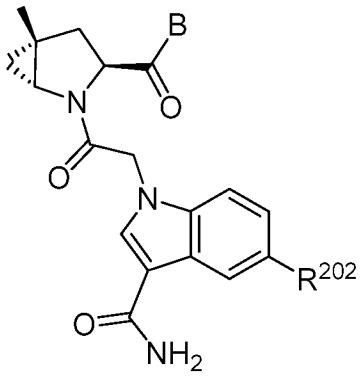
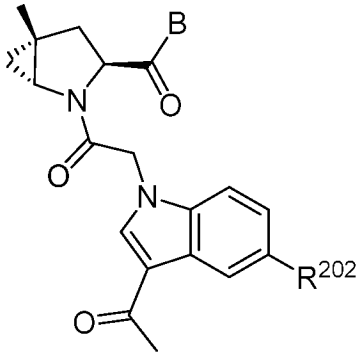
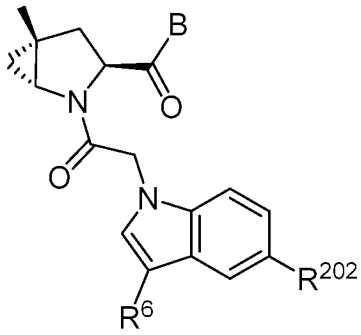
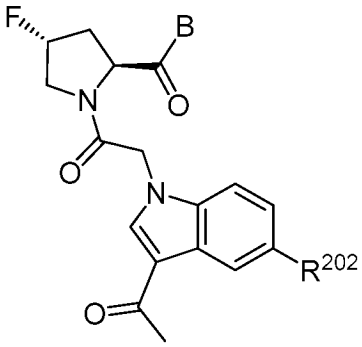
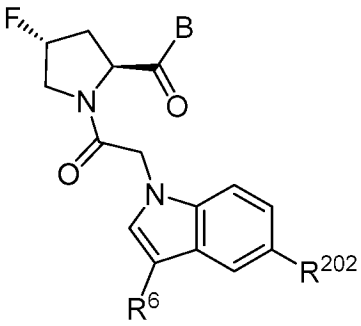
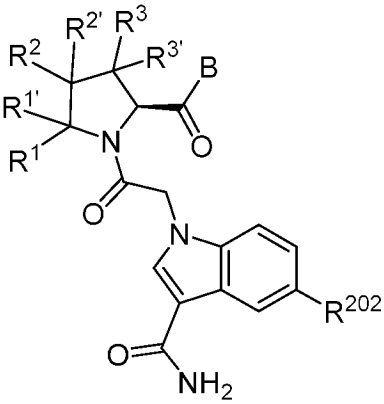
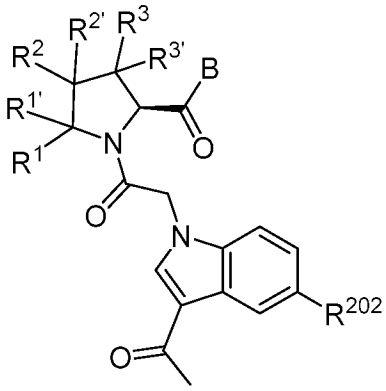
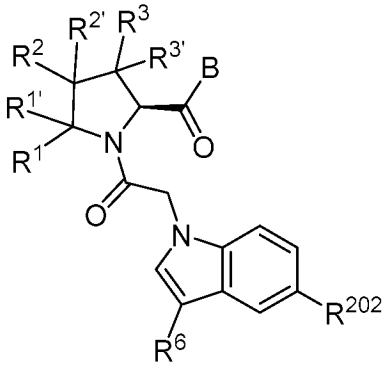
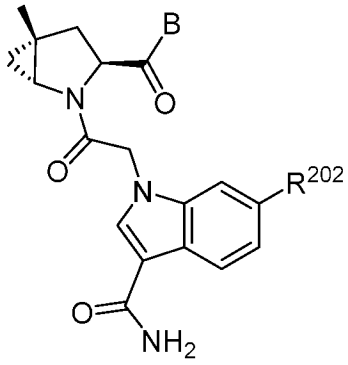
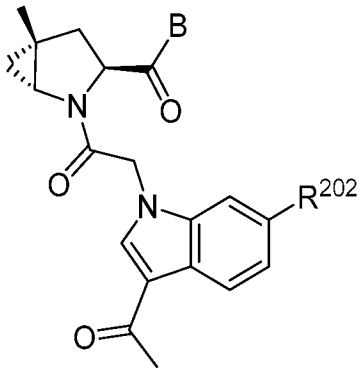
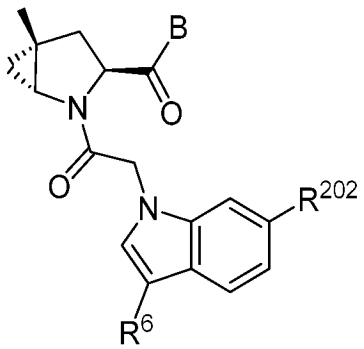
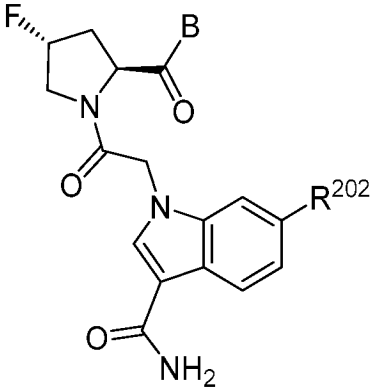


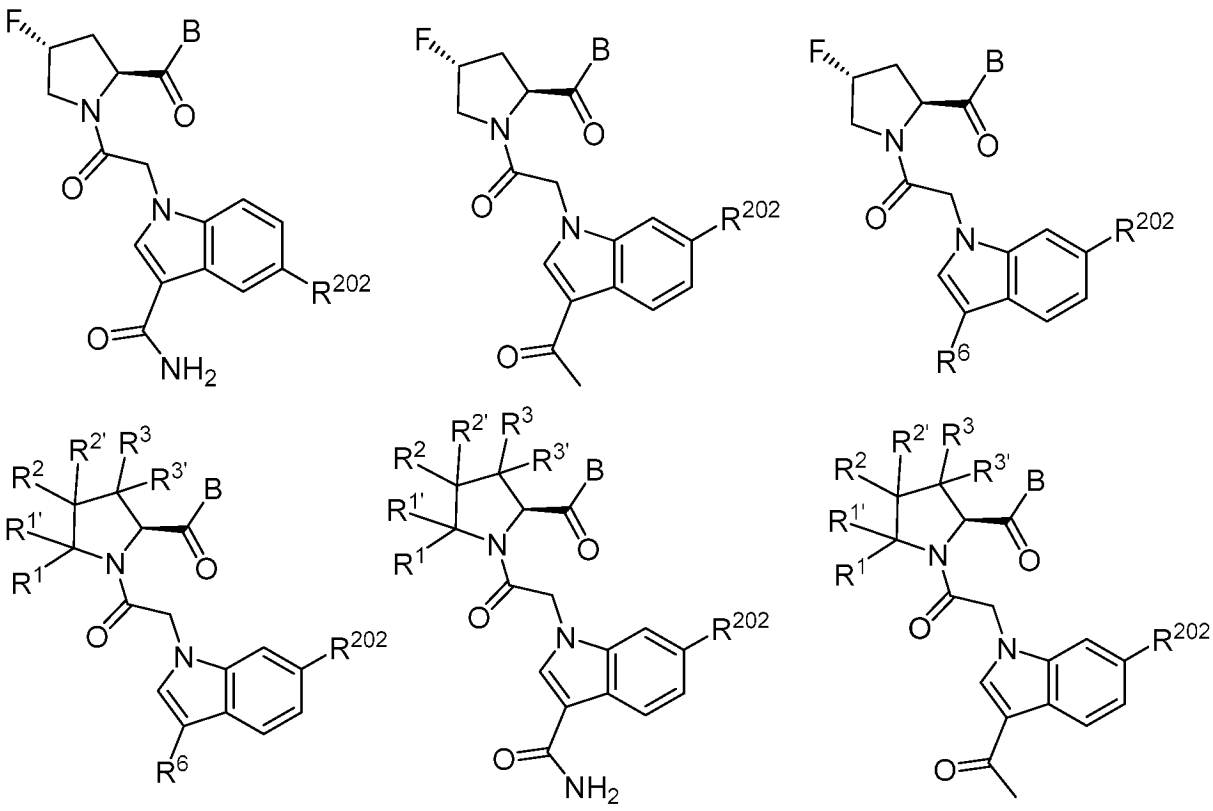










**$R^{12}$ и $R^{13}$ Гетероарильные и Гетероциклические Заместители**

Изобретение включает соединение Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V в виде его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или изолированного $R^{12}$ и $R^{13}$ изомера, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции, где, по меньшей мере, один из $R^{12}$ или $R^{13}$ в группе A представляет собой гетероарил или гетероцикл, например, $R^{32}$.

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

$R^{31}$ выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, алкенилокси, включая $C_2$-$C_6$алкенилокси, -$C(O)OR^9$, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, -$C_0$-$C_4$алкил$NR^9R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$SO_2R^9$, -$SO_2NR^9R^{10}$, -$OC(O)R^9$ и -$C(NR^9)NR^9R^{10}$, где каждый $R^{31}$, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, -$CONH_2$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси, и где каждый $R^{31}$, также необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из фенила и от 4- до 7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или от 4- до 7-членного гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-

$C_4$алкил, $C_1$-$C_6$алкилэфир, -$C_0$-$C_4$алкил)($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{32}$ выбран из гетероарила; насыщенного гетероцикла или частично ненасыщенного гетероцикла; где гетероарил, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо могут быть необязательно замещены.

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления $R^{12}$ представляет собой $R^{32}$, который представляет собой (от 4- до 7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления в раскрытии обеспечиваются соединения Формулы I, где;

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

$R^{32}$ выбран из гетероарила; насыщенного гетероцикла или частично ненасыщенного гетероцикла; где гетероарил; насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещен.

В другом варианте осуществления в раскрытии обеспечиваются соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V, где;

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

$R^2$ представляет собой фтор, и $R^3$ представляет собой водород, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил) или -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил);

$R^5$ представляет собой водород, галоген или $C_1$-$C_6$алкил;

$R^{11}$, $R^{13}$, $R^{14}$ и $R^{15}$, если присутствуют, независимо выбраны в каждом случае из водорода, галогена, гидроксила, амино, $C_1$-$C_4$алкила, $C_1$-$C_4$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино), трифторметила и трифторметокси;

$X^{12}$ представляет собой $CR^{12}$; и

$R^{12}$ выбран из гетероарила; насыщенного гетероцикла или частично ненасыщенного гетероцикла; где гетероарил; насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо могут быть необязательно замещены.

В одном варианте осуществления в раскрытии обеспечиваются соединения Формулы I, где;

m имеет значения 0 или 1;

$R^2$ представляет собой галоген, $R^{2'}$ представляет собой водород или галоген, и $R^3$ представляет собой водород, галоген, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил) или -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил);

$R^6$ представляет собой –C(O)$C_1$-$C_4$алкил, -C(O)$NH_2$, -C(O)$CF_3$, -C(O)($C_3$-$C_7$циклоалкил) или -этил(цианоимино);

один из $R^{12}$ и $R^{13}$ выбран из водорода, галогена, $C_1$-$C_4$алкила, $C_1$-$C_4$алкокси, трифторметила и трифторметокси; другой из $R^{12}$ и $R^{13}$ представляет собой $R^{32}$, где:

$R^{32}$ выбран из арила, гетероарила; насыщенного или ненасыщенного гетероцикла; где арил, гетероарил, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо могут быть необязательно замещены.

В одном варианте осуществления в раскрытии обеспечиваются соединения Формулы I, Формулы II, Формулы III, Формулы IV или Формулы V, где один из $R^{12}$ и $R^{13}$ представляет собой водород, гидроксил, галоген, метил или метокси; и другой из $R^{12}$ и $R^{13}$ представляет собой $R^{32}$, где:

$R^{32}$ выбран из гетероарила; насыщенного гетероцикла или частично ненасыщенного гетероцикла; где гетероарил; насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо могут быть необязательно замещены.

В одном варианте осуществления $R^{32}$ может быть незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, $-B(OH)_2$, $-Si(CH_3)_3$, -COOH, $-CONH_2$, $-P(O)(OH)_2$, $C_1$-$C_6$алкила, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, $-C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), $C_1$-$C_6$алкилэфира, $C_1$-$C_4$алкиламино, $C_1$-$C_4$гидроксилалкила, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

В одном варианте осуществления $R^{31}$ представляет собой водород, и $R^{32}$ представляет собой пиримидинил.

В другом варианте осуществления $R^{31}$ представляет собой водород, и $R^{32}$ представляет собой пиримидин, замещенный метильной группой.

**Неограничивающие варианты осуществления Центрального Ядра**

В некоторых вариантах осуществления $R^1$ и $R^{1'}$ или $R^3$ и $R^{3'}$ могут быть взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; $R^2$ и $R^{2'}$ могут быть взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спирокольца; или $R^2$ и $R^{2'}$могут быть взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного гетероциклического спирокольца; где каждое кольцо может быть незамещено или замещено 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, $C_1$-$C_4$алкила (включая, в частности, метил), $C_2$-$C_4$алкенила, $C_2$-$C_4$алкинила, $C_1$-$C_4$алкокси, $C_2$-$C_4$алканоила, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, $-C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

В других вариантах осуществления $R^1$ и $R^2$ могут быть взяты совместно с образованием 3-членного карбоциклического кольца; $R^1$ и $R^2$ могут быть взяты совместно с образованием 4, 5 или 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 4-, 5- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или $R^2$ и $R^3$, если связаны с соседними атомами углерода, могут быть взяты совместно с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

где каждое кольцо может быть незамещенным или замещенным 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, $C_1$-$C_4$алкила (включая, в частности, метил), $C_2$-$C_4$алкенила, $C_2$-$C_4$алкинила, $C_1$-$C_4$алкокси, $C_2$-$C_4$алканоила, гидрокси$C_1$-$C_4$алкила, (моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, $-C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

В одном варианте осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой пролин.

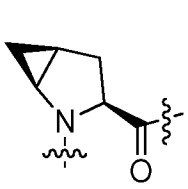
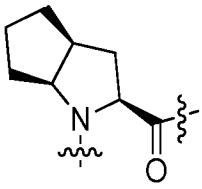
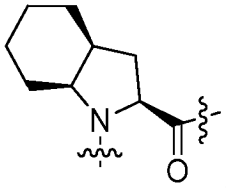
В одном варианте осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой 4-фторпролин.

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

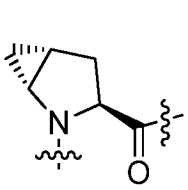
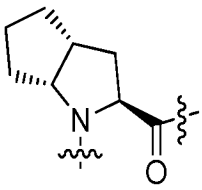
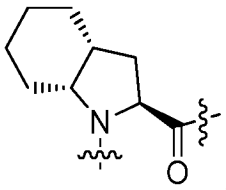
В одном варианте осуществления $R^1$, $R^{1'}$, $R^{2'}$, и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород; и $R^2$ представляет собой фтор, и $R^3$ представляет собой -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил) или -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил).

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

В одном варианте осуществления $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членной циклоалкильной группы, которая является цис-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:


, 
и 
.

В одном варианте осуществления $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием от 3- до 6- членной циклоалкильной группы, которая является транс-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:

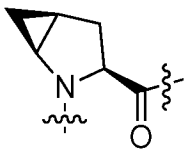

, 
и 
.

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

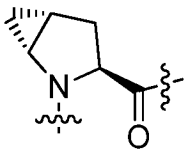
В одном варианте осуществления $R^1$ представляет собой водород, и $R^2$ представляет собой фтор.

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

В одном варианте осуществления $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием 3-членной циклоалкильной группы, которая является цис-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:

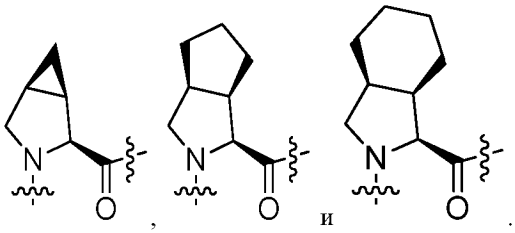

.

В одном варианте осуществления $R^1$ и $R^2$ взяты совместно с образованием 3-членной циклоалкильной группы, которая является транс-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:

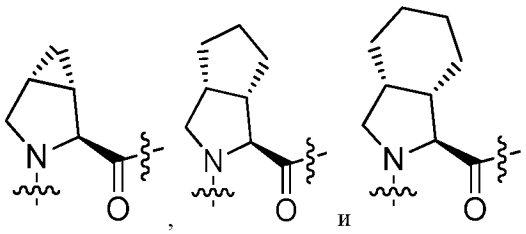

.

В одном варианте осуществления $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членной циклоалкильной группы, и $R^1$, $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$, когда присутствуют, выбраны из водорода, $C_1$-$C_3$ алкила или $C_1$-$C_3$ алкокси.

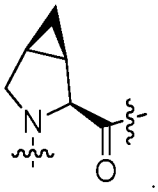
В одном варианте осуществления $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием от 3- до 6- членной циклоалкильной группы, которая является цис-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:



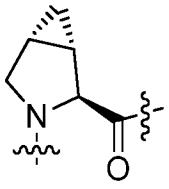
В одном варианте осуществления $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием от 3- до 6-членной циклоалкильной группы, которая является транс-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:



В одном варианте осуществления $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием 3-членной циклоалкильной группы, которая является цис-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:



В одном варианте осуществления $R^2$ и $R^3$ взяты совместно с образованием 3-членной циклоалкильной группы, которая является транс-группой по отношению к карбоксигруппе L-пролина, как показано ниже:



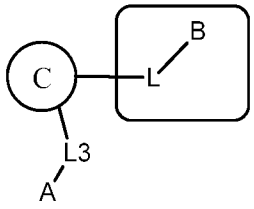
В одном варианте осуществления $R^1$, $R^{1'}$, $R^3$ и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород, и $R^2$ и $R^{2'}$ взяты совместно с образованием 5- или 6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей 1 или 2 атома кислорода.

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

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

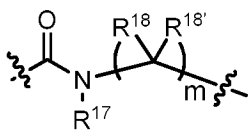
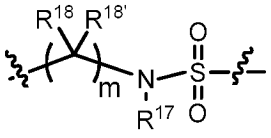
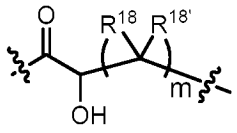
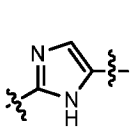
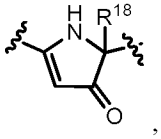
**L-B заместители Центрального Ядра**

Иллюстративные заместители ядра L и заместители B в Формуле I описаны ниже:




.

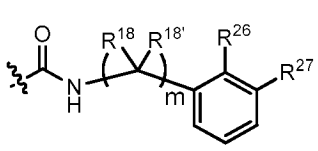
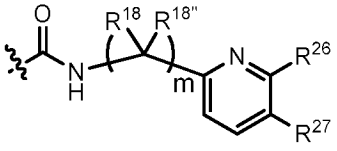
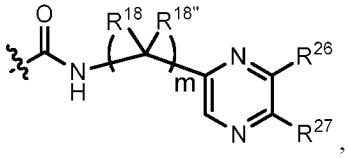
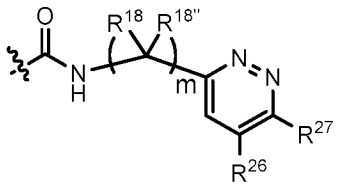
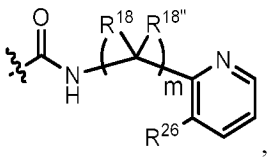
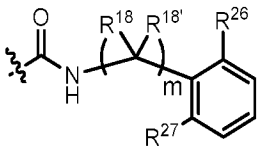
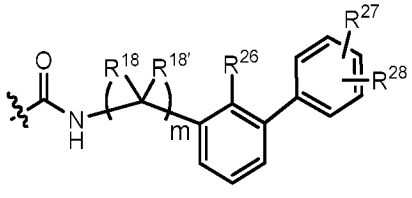
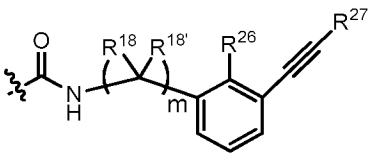
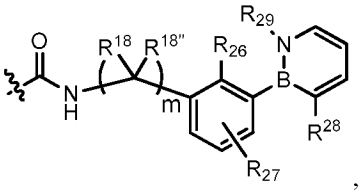
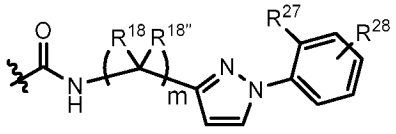
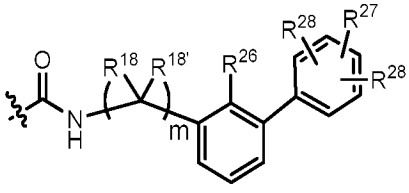
L представляет собой связь или выбран из формул:


,

,

,

и

,

где $R^{17}$ представляет собой водород, $C_1$-$C_6$алкил или -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкил), и $R^{18}$ и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m имеет значения 0, 1, 2 или 3.

**Неограничивающие варианты осуществления L-B**

В одном варианте осуществления –L1-B1- представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

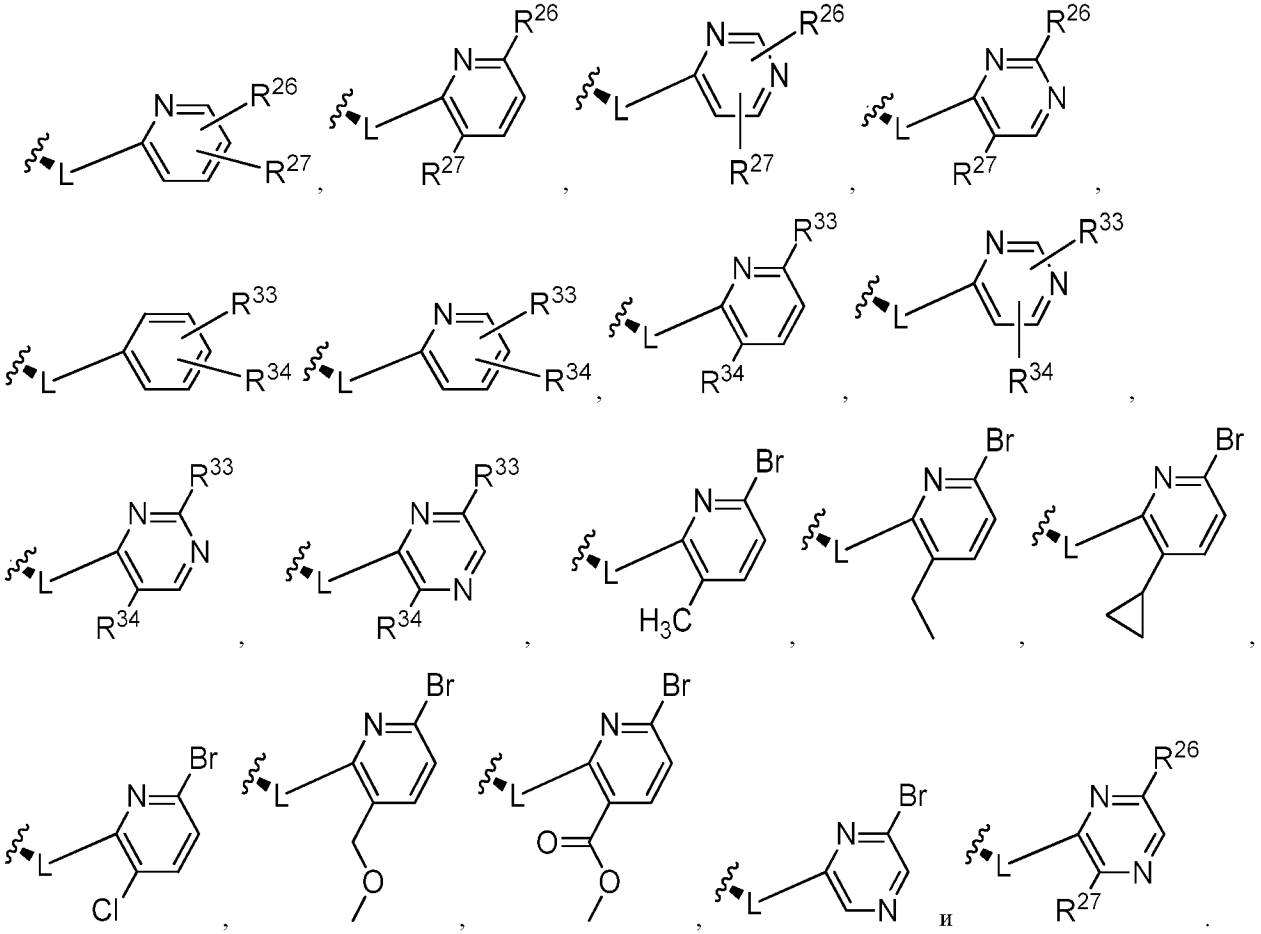
где:

$R^{18}$ и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m имеет значения 0 или 1; и $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (арил)$C_0$-

$C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0$-$C_4$алкил- и -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил); где каждый $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкил- и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси; и

$R^{29}$ представляет собой водород, алкил, включая $C_1$-$C_6$алкил, $C_1C_2$галоалкил или $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$.

В одном варианте осуществления –L-B1- фрагмент выбран из:

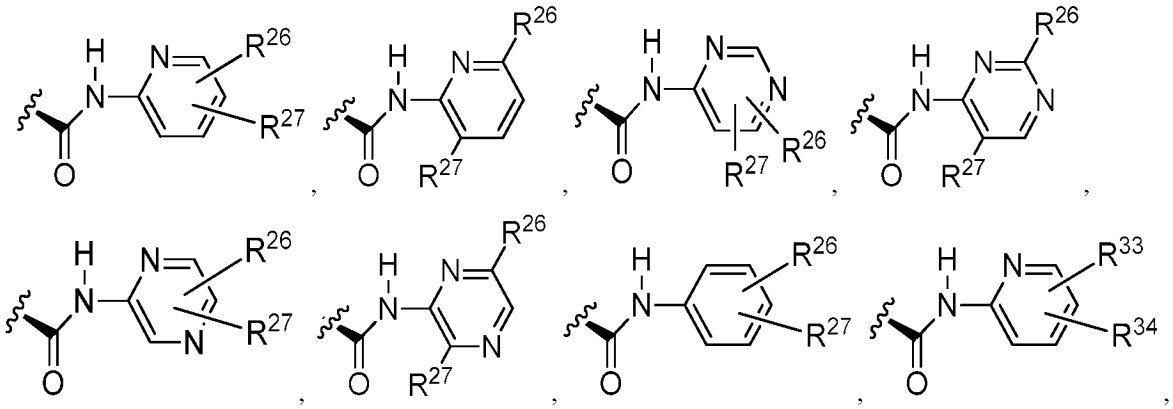


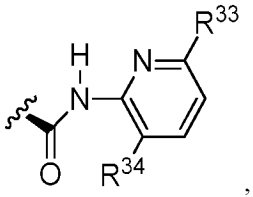
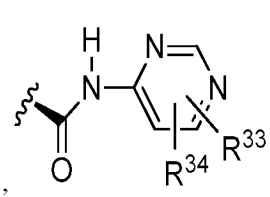
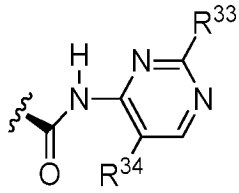
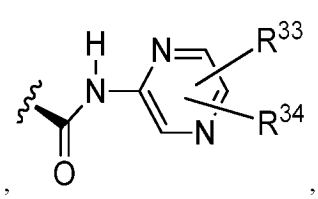
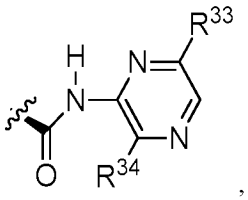
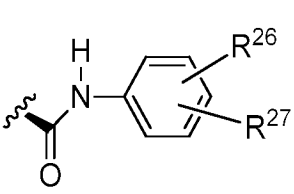
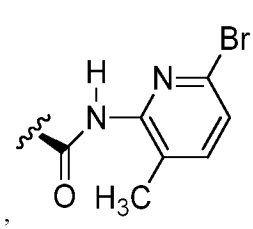
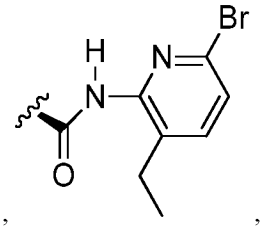
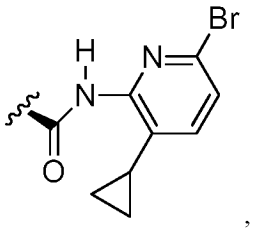
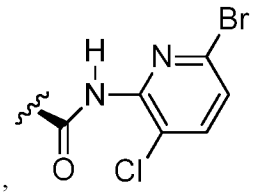
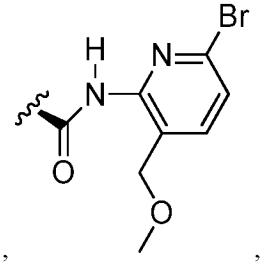
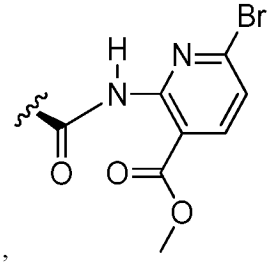
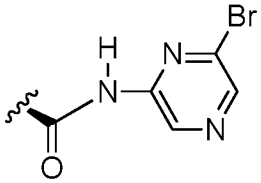
и



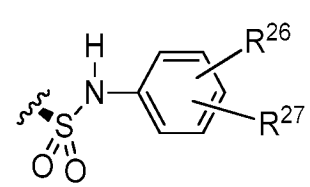
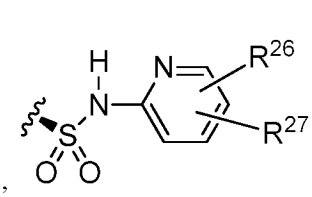
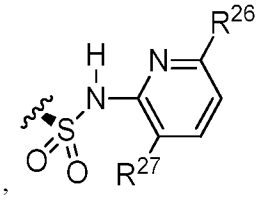
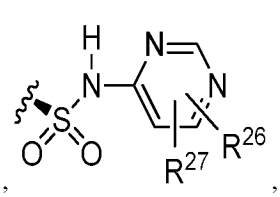
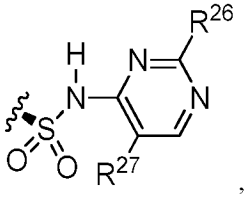
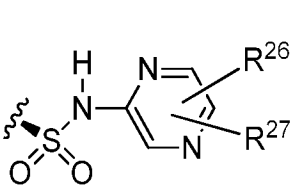
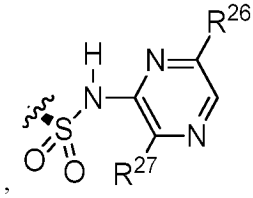
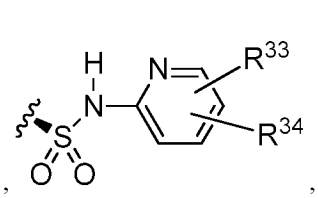
.

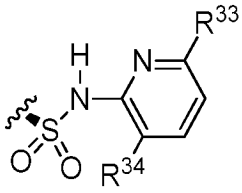
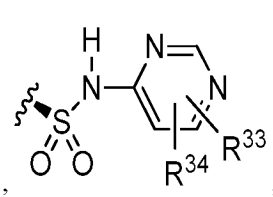
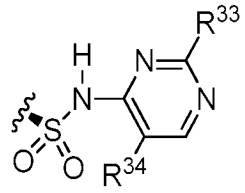
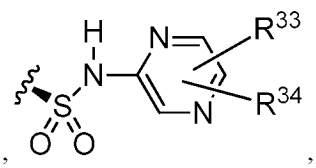
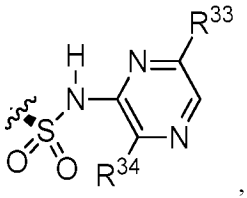
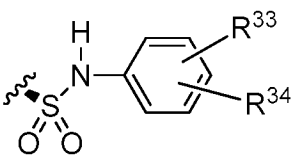
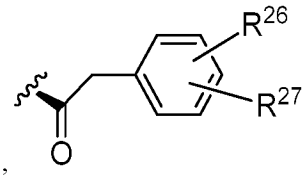
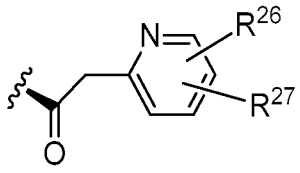
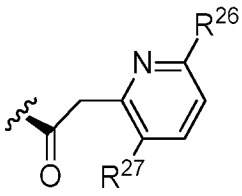
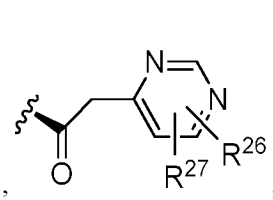
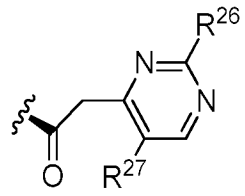
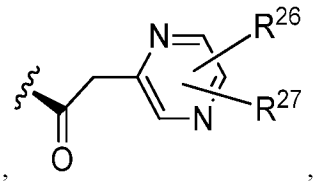
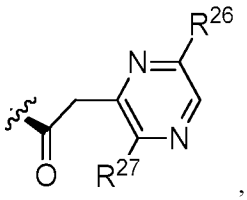
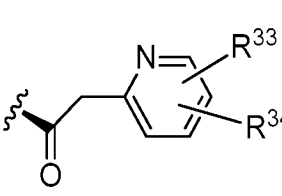
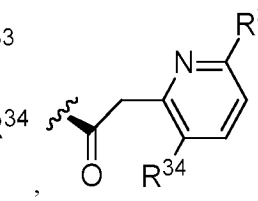
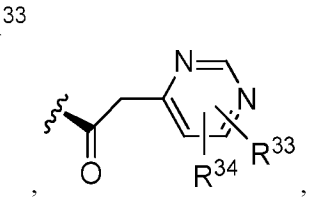
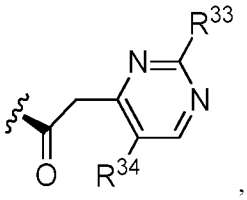
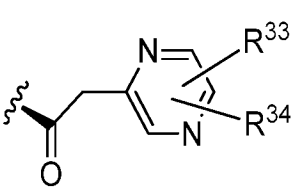
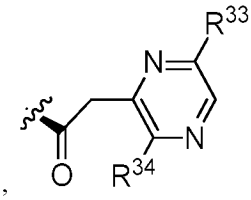
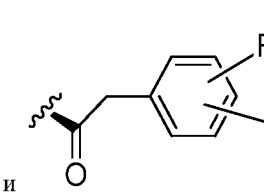
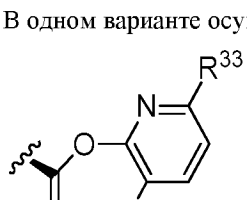
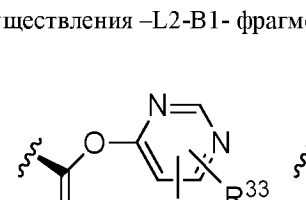
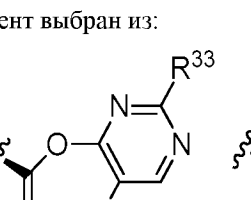
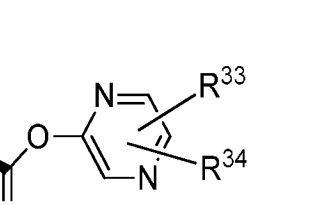
В одном варианте осуществления –L1-B1- фрагмент выбран из:















и


В одном варианте осуществления –L2-B1- фрагмент выбран из:

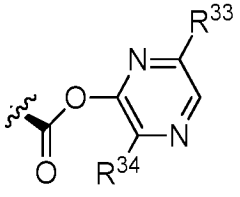
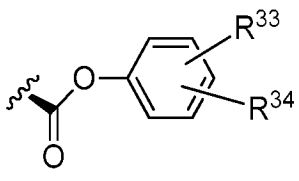
































и


В одном варианте осуществления –L2-B1- фрагмент выбран из:






и


В одном варианте осуществления m равно 0.

В одном варианте осуществления раскрытие дополнительно включает соединения и соли Формулы I, в которых B1 представляет собой 2-фтор-3-хлорфенил. В другом варианте осуществления используется другая карбоциклическая, арильная, гетероциклическая или гетероарильная группа, такая как 2-бром-пиридин-6-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил, 2,2-дихлорциклопропилметил или 2-фтор-3-триметилсилилфенил.

В другом варианте осуществления B1 представляет собой фенил, пиридил или инданил, где каждый является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, тиоалкила, включая $C_1$-$C_6$тиоалкил, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил), (фенил)$C_0$-$C_2$алкила, (пиридил)$C_0$-$C_2$алкила; где каждый заместитель, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, $–OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $–Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

В другом варианте осуществления B1 представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, $C_1$-$C_6$алкила, $C_1$-$C_6$алкокси, трифторметила, фенила и трифторметокси, где каждый заместитель, отличный от хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, может быть необязательно замещен.

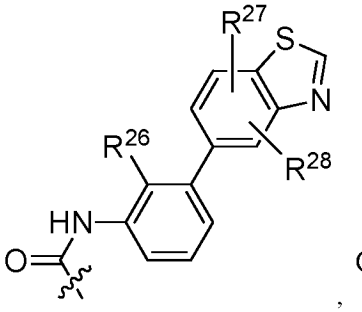
В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой 2-фтор-3-хлорфенильную или 2-фтор-3-трифторметоксифенильную группу.

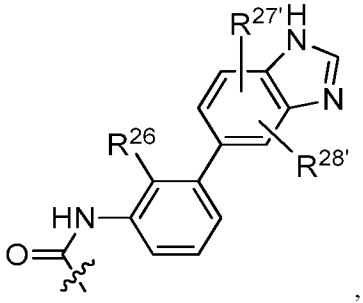
В одном варианте осуществления B1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный галогеном, $C_1$-$C_6$алкокси и трифторметилом.

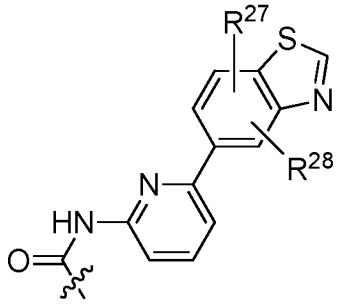
В одном варианте осуществления B1 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_1$-$C_6$алкила, $C_1$-$C_6$алкокси, трифторметила, и необязательно замещенный фенил.

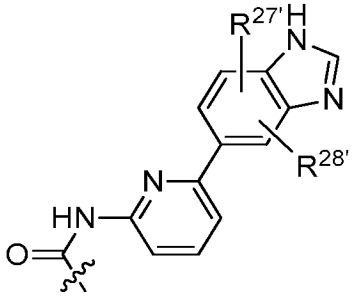
В одном варианте осуществления $R^{23}$ независимо выбран в каждом случае из ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (фенил)$C_0$-$C_4$алкила, (от 4- до 7-членный гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления L1-B3 представляет собой:



,


,


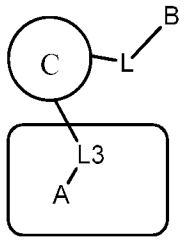
или


.

$R^{27'}$ и $R^{28'}$ независимо выбраны из водорода, фтора, брома, иодо, гидроксила, нитро, циано, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, алкенила, включая $C_2$-$C_6$алкенил, алканоила, включая $C_2$-$C_6$алканоил, $C_2$-$C_6$алкокси, $C_2$-$C_6$тиоалкила, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (арил)$C_0$-$C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0$-$C_4$алкил- и -$C_0$-$C_4$алкокси($C_3$-$C_7$циклоалкил); где каждый $R^{27'}$ и $R^{28'}$, отличный от водорода, фтора, брома, иода, гидроксила, нитро и циано, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, алкокси, включая $C_1$-$C_6$алкокси, галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкил- и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

**Заместители (L3)-A Центрального ядра**

Заместители (L3)-A центрального ядра в Формуле проиллюстрированы ниже:




В одном варианте осуществления $R^5$ и $R^6$ независимо выбраны из –CHO, -C(O)$NH_2$, -C(O)NH($CH_3$), $C_2$-$C_6$алканоила и водорода.

В одном варианте осуществления каждый $R^5$ и $R^6$, отличный от водорода, гидроксила, циано и –COOH, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, имино, циано, цианоимино, алкила, включая $C_1$-$C_6$алкил, $C_1$-$C_4$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), галоалкила, включая $C_1$-$C_6$галоалкил, и галоалкокси, включая $C_1$-$C_6$галоалкокси.

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

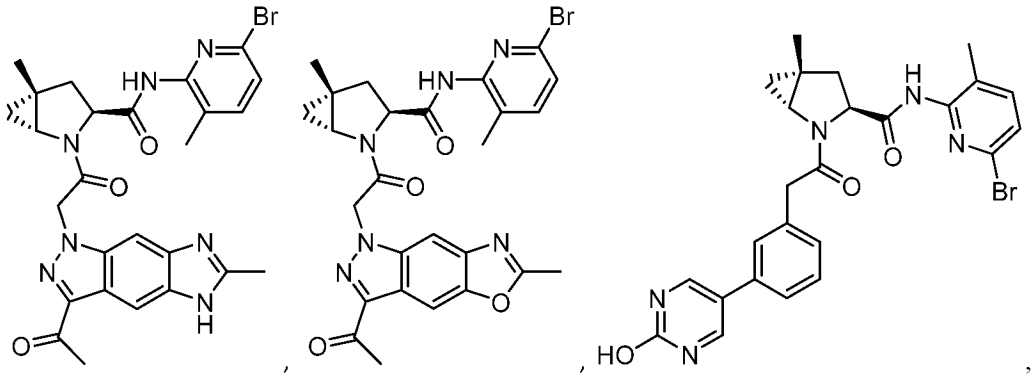
В одном варианте осуществления $R^8$ и $R^{8'}$ представляют собой водород.

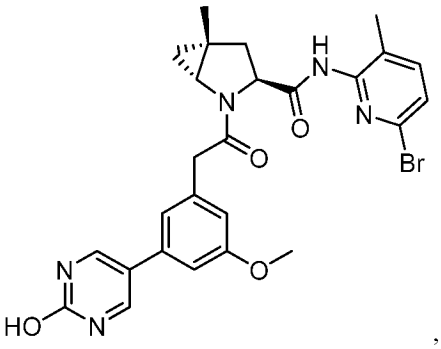
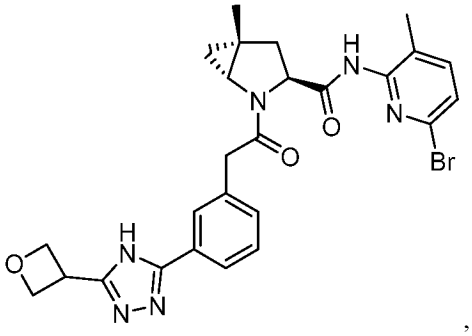
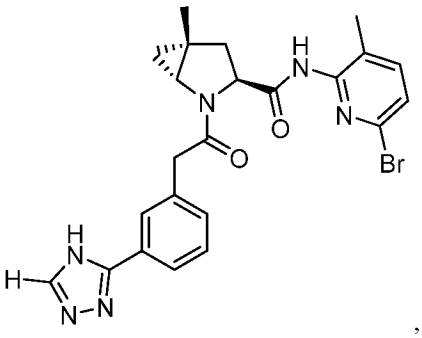
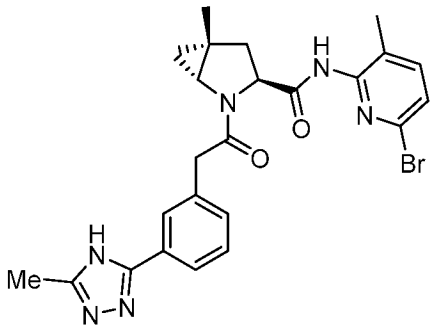
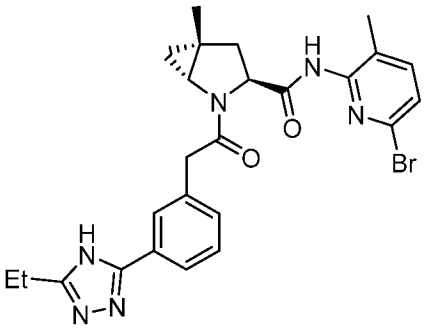
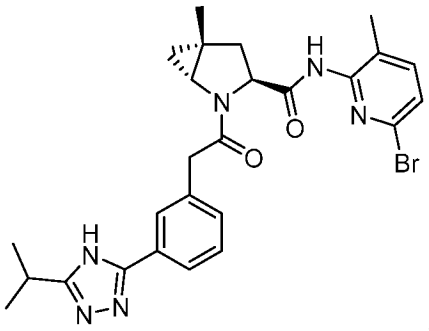
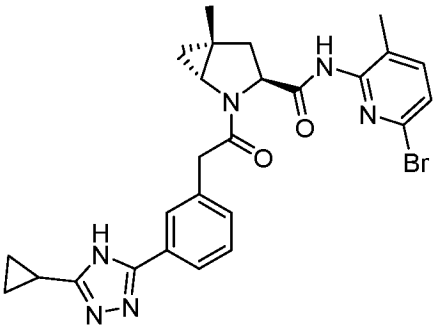
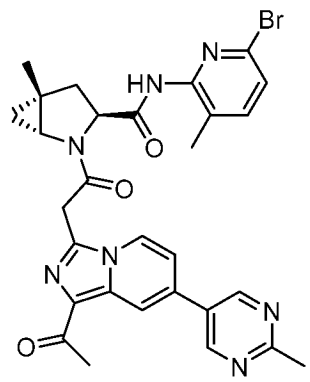
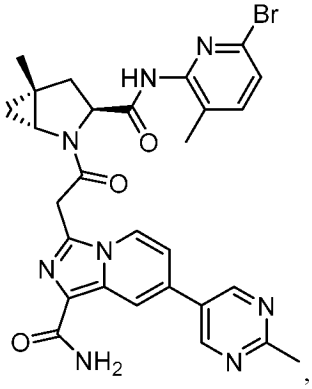
В одном варианте осуществления $R^7$ представляет собой водород или метил.

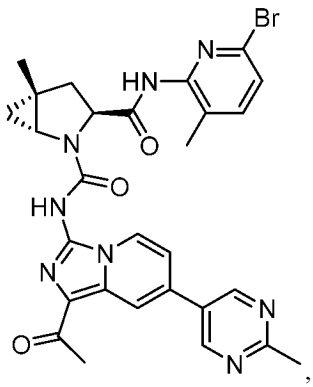
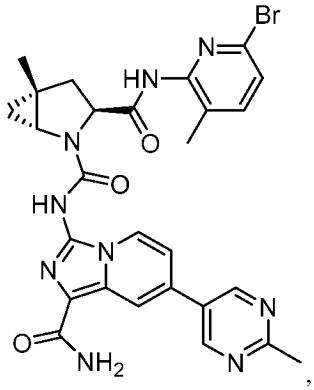
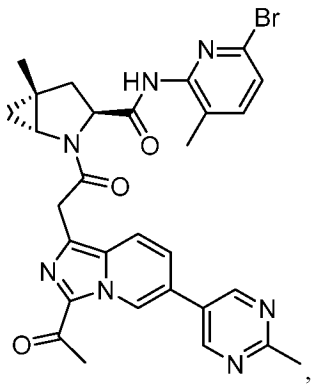
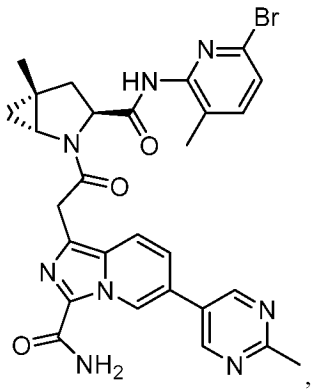
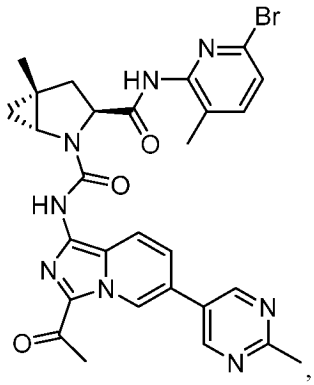
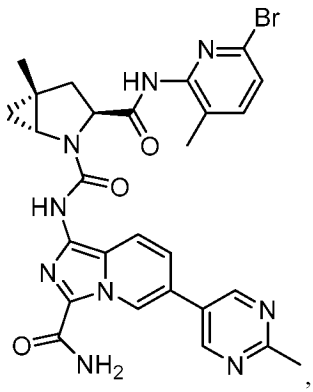
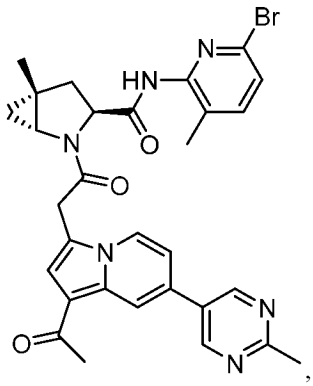
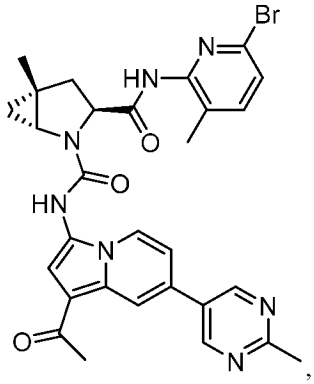
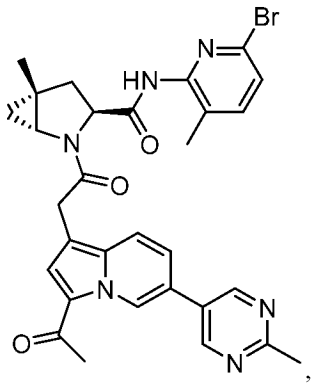
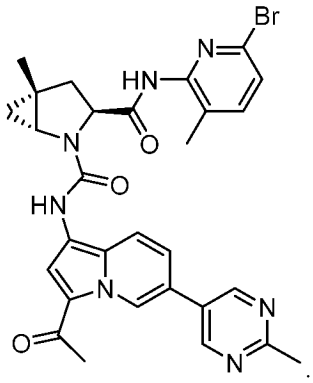
В одном варианте осуществления $R^7$ представляет собой водород.

**Дополнительные соединения по настоящему изобретению**

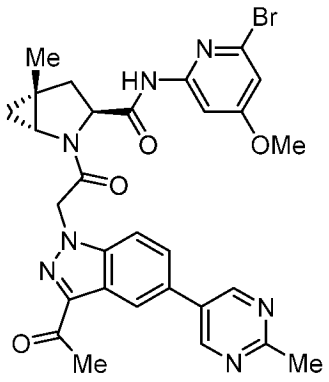
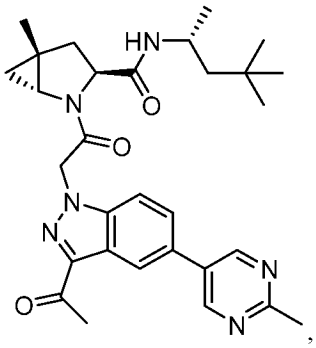
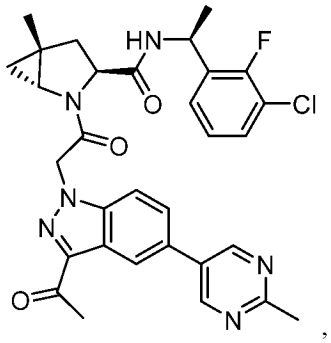
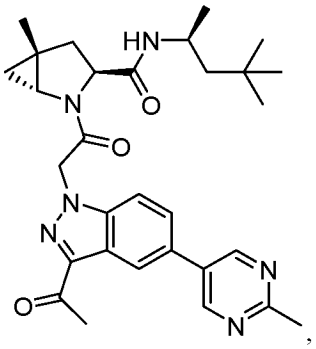
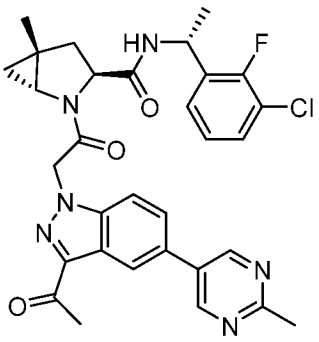
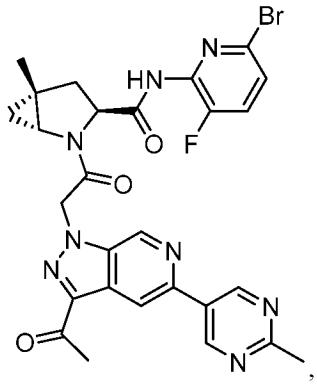
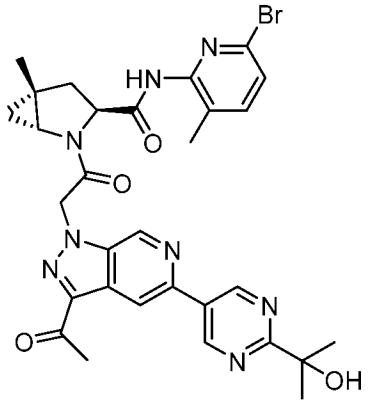
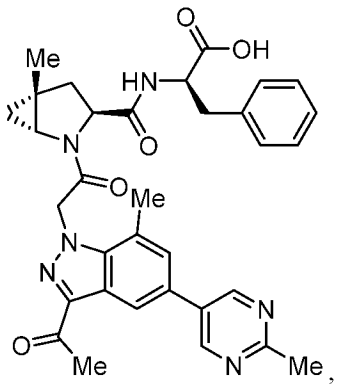
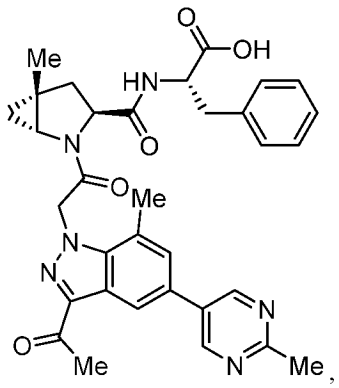
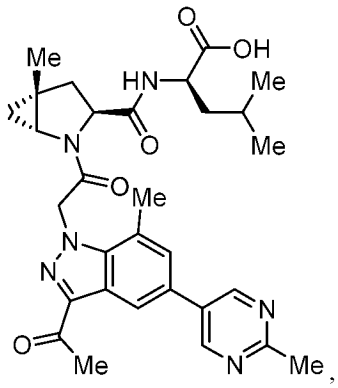
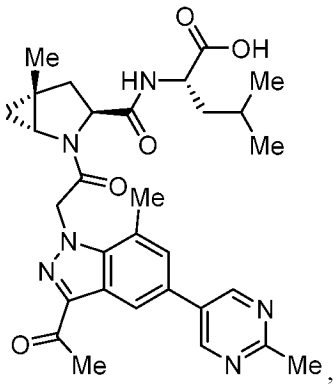
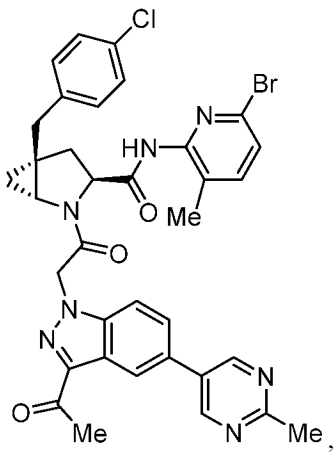
В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из:

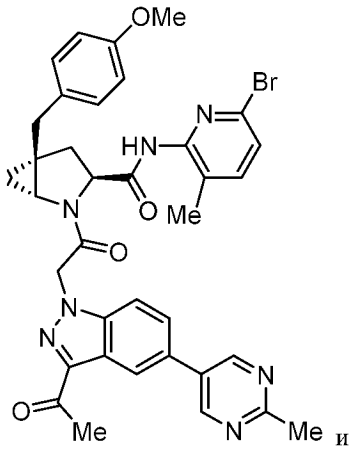
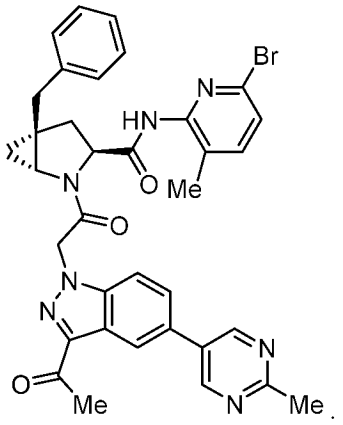



,

,

,

,

,

,

,

,

,

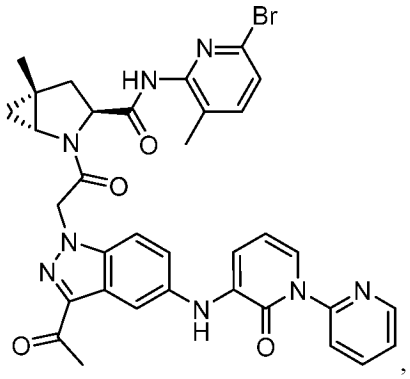
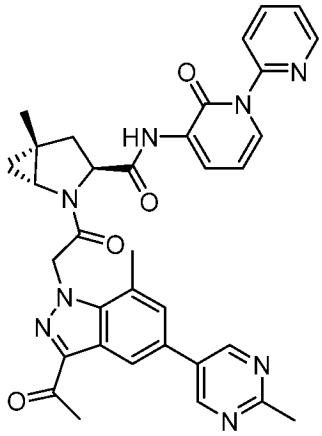
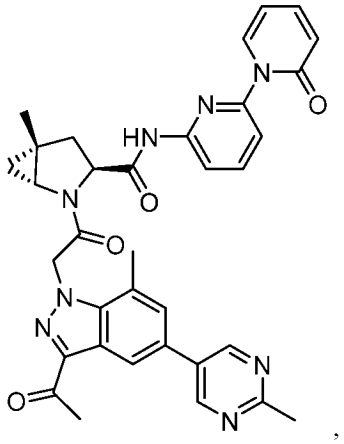
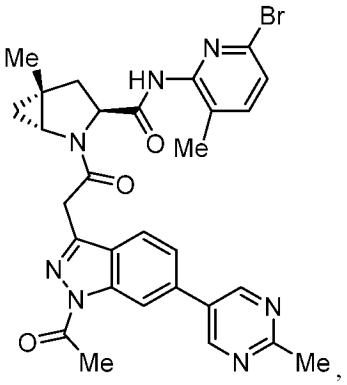
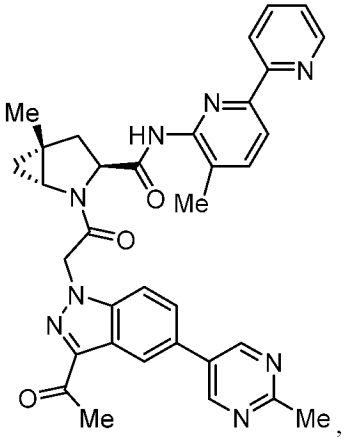
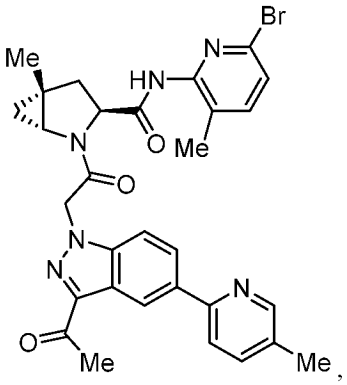

,

,

,

,

,

,

,

,

, и

.

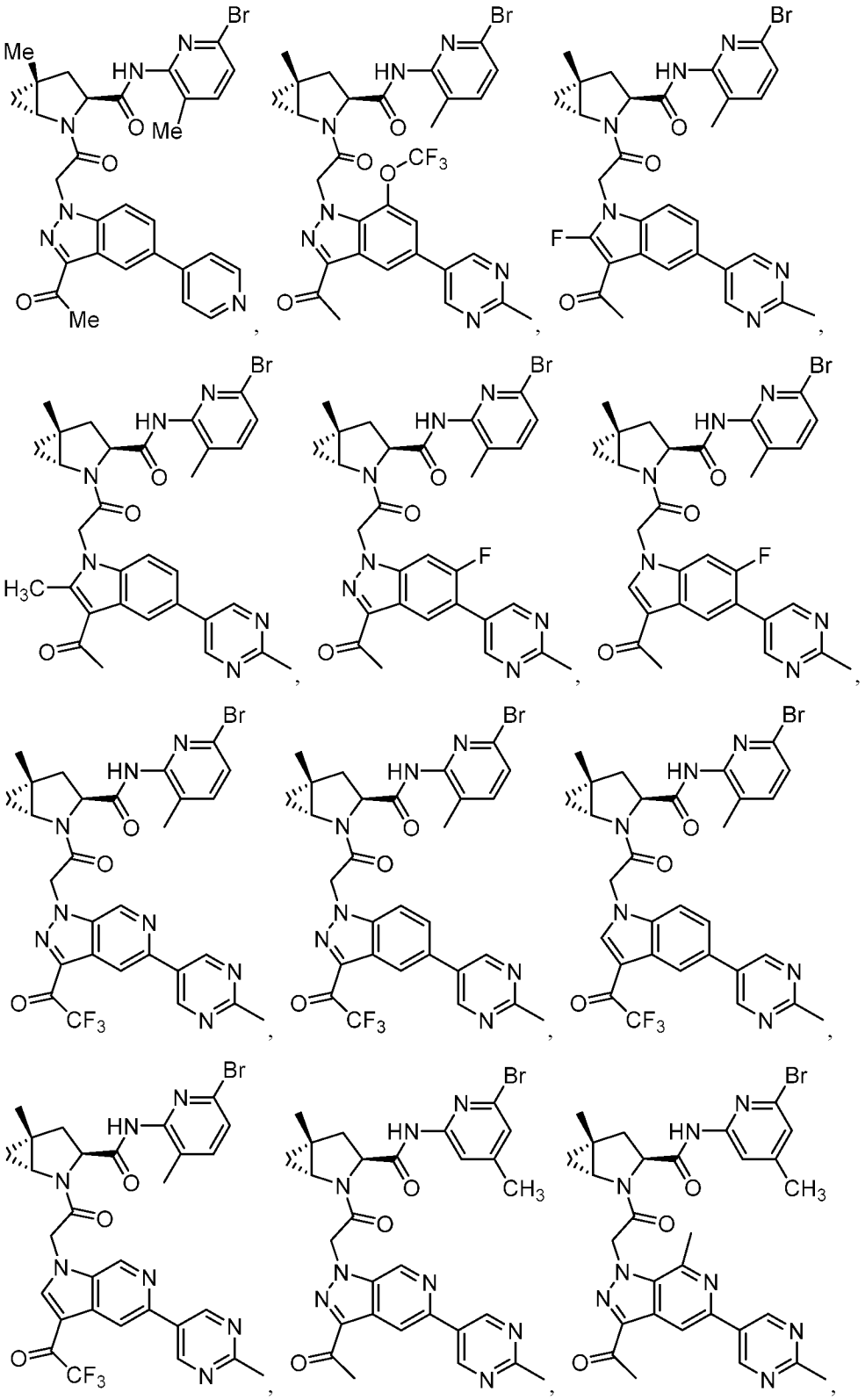
В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из:

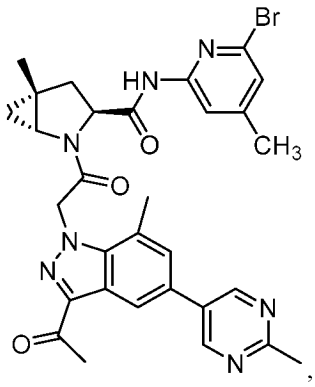
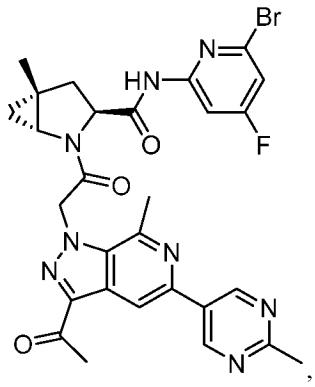
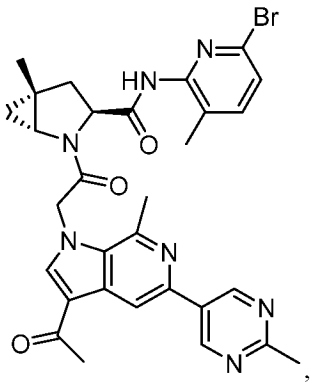
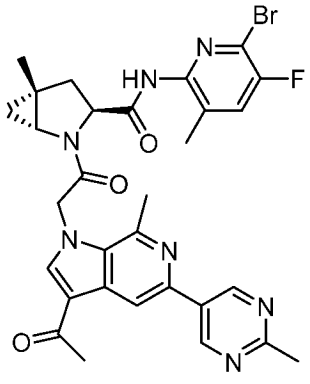
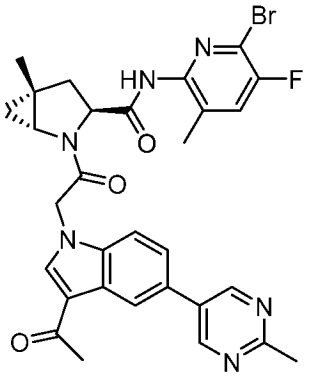
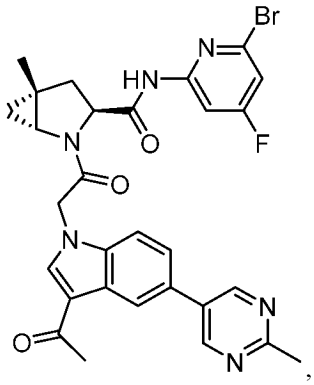
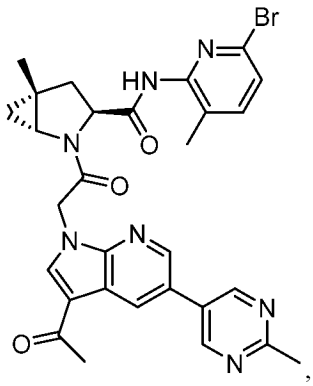
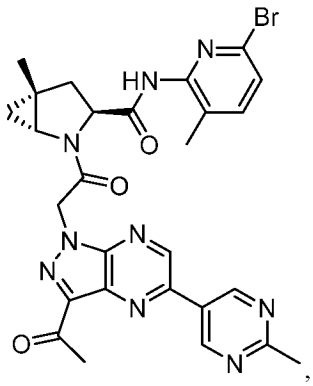
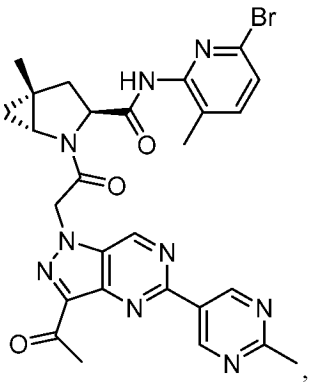













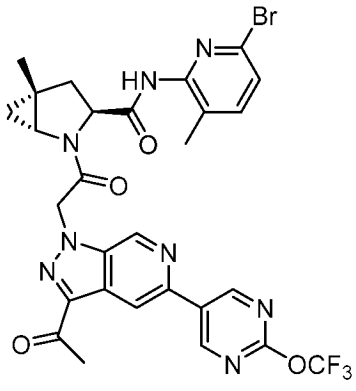
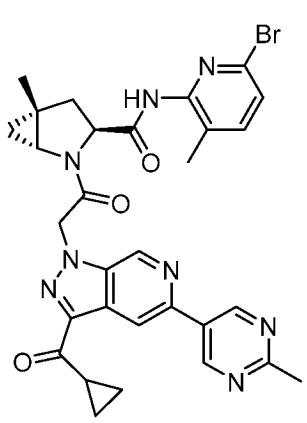
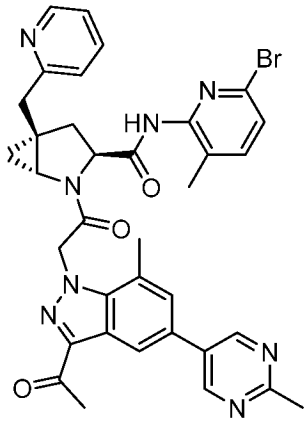



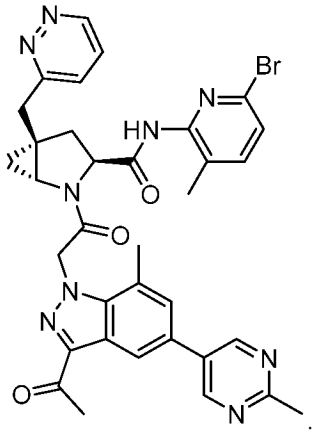
В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из:

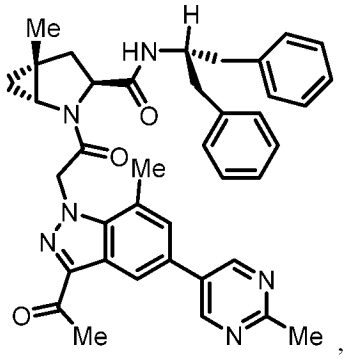
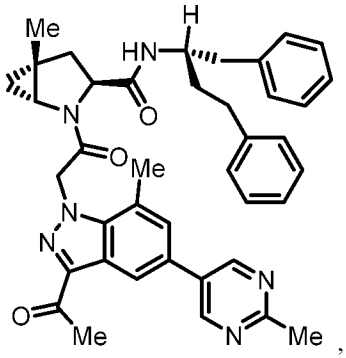
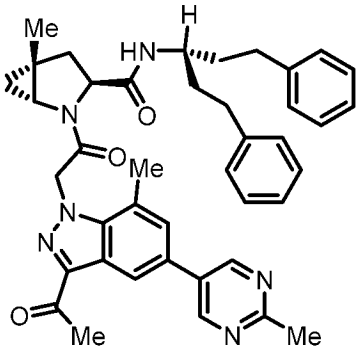


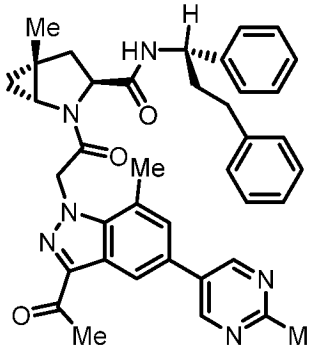
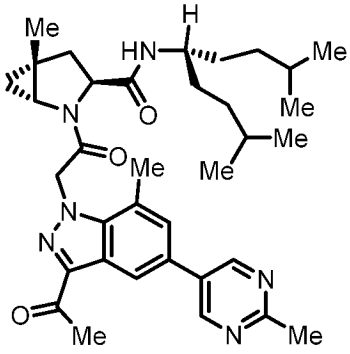
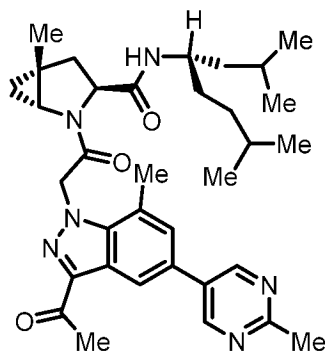










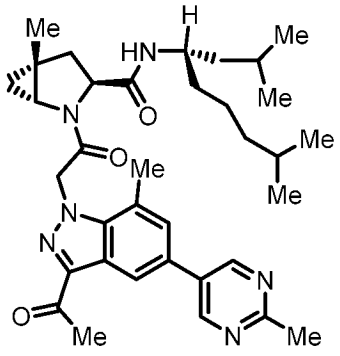

,


и


.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из:


,

,

,


,

,

и



**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Описанные здесь активные соединения могут быть введены нуждающемуся в этом пациенту в качестве чистого химического вещества, но чаще их вводят в виде фармацевтической композиции, которая содержит эффективное количество активного соединения, пациенту, обычно человеку, нуждающемуся в таком лечении, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или выделенного изомера. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, изотопного аналога, N-оксида или выделенного изомера, совместно, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем для любого из применений, описанных в настоящем документе. Фармацевтическая композиция может содержать соединение или соль в качестве единственного активного агента или, в альтернативном варианте, соединение и, по меньшей мере, один дополнительный активный агент.

Эффективное количество активного соединения, описанного в настоящем документе, или активного соединения, описанного в настоящем документе, в сочетании или чередовании с предшествующим, или сопровождающим его, или следующим за ним другим активным агентом, может быть использовано в количестве, достаточном для (a) ингибирования развития расстройства, опосредованного путем комплемента, включая воспалительное, иммунное, включая аутоиммунное расстройство или расстройство, связанное с фактором D комплемента; (b) вызвать регресс воспалительного, иммунного, включая аутоиммунное, расстройства или расстройства, связанного с фактором D; (c) вызвать излечение воспалительного, иммунного, включая аутоиммунное, расстройства или расстройства, связанного с фактором D; или ингибировать или предотвращать развитие воспалительного, иммунного, включая аутоиммунное, расстройства или расстройства, связанного с фактором D. Соответственно, эффективное количество активного соединения или его соли или композиции, описанных здесь, будет обеспечивать достаточное количество активного агента при введении пациенту для обеспечения клинической пользы.

Точное количество активного соединения или фармацевтической композиции, описанной здесь, для доставки пациенту, обычно человеку, нуждающемуся в этом, будет определяться поставщиком медицинских услуг для достижения желаемой клинической пользы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, которая содержит от около 0.1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг активного соединения и, необязательно, от около 0.1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг

дополнительного активного агента в стандартной лекарственной форме. Примерами являются лекарственные формы с, по меньшей мере, около 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500 или 1600 мг активного соединения, или его соли, или пролекарства. В одном варианте осуществления лекарственная форма содержит, по меньшей мере, около 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 1000 мг, 1200 мг или 1600 мг активного соединения или его соли. Количество активного соединения в лекарственной форме рассчитывается без учета соли. Лекарственную форму можно вводить, например, один раз в день (qd), дважды в день (bid), три раза в день (tid), четыре раза в день (qid), один раз через день (Q2d), один раз каждый третий день (Q3d), по мере необходимости, или любой режим дозирования, который обеспечивает лечение расстройства, описанного здесь.

Фармацевтическая композиция может, например, включать молярное соотношение активного соединения и дополнительного активного агента, которое позволяет достигнуть желаемого результата. Например, фармацевтическая композиция может содержать молярное соотношение от около 0.5:1, около 1:1, около 2:1, около 3:1 или около 1.5:1 до около 4:1 дополнительного активного агента в сочетании с активным соединением (дополнительный активный агент:активное соединение) или его соли, описанных здесь. В одном варианте осуществления дополнительный активный агент представляет собой противовоспалительный агент или иммунодепрессант.

Соединения, раскрытые в настоящем документе или используемые, как описано здесь, могут быть введены перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или распыления, сублингвально, через имплантат, включая глазной имплантат, трансдермально, путем трансбуккального введения, ректально, в виде офтальмологического раствора, инъекцией, включая инъекцию в глаза, внутривенно, внутриаортально, внутричерепным путем, подкожно, внутрибрюшинно, подкожно, трансназально, сублингвально, интратекально или ректально или другими способами в единичных дозированных препаратах, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители. Для доставки в глаза соединение можно вводить по желанию, например, в виде раствора, суспензии или другого препарата посредством интравитреальных, интрастромальных, внутрикамерных, в субтеноново пространство, субретинальных, ретробульбарных, перибульбарных, супрахориоидальных, субхориоидальных, хориодальных, конъюнктивальных, субконъюнктивальных, эписклеральных, периокулярных, трансклеральных, ретробульбарных, задних слизисто-склеральных, перикорнеальных или в слезные протоки инъекций, или через слизь, муцин или барьер слизистой оболочки, путем немедленного или контролируемого высвобождения, или через глазное устройство, инъекцию или препарат для местного применения, например, раствор или суспензию, представленные в виде глазных капель.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде любой фармацевтически пригодной формы, например, в виде аэрозоля, крема, геля, желатиновой капсулы, пилюли, микрочастицы, наночастицы, раствора для инъекций или инфузий, капсулы, таблетки, сиропа, трансдермального пластыря, подкожного пластыря, сухого порошка, состава для ингаляции, в медицинском устройстве, суппозиториев, буккального или сублингвального препарата, парентерального препарата или офтальмологического раствора или суспензии. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяются на стандартные дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества активных компонентов, например, эффективное количество для достижения желаемой цели.

Фармацевтические композиции и способы изготовления таких композиций, подходящих для введения, как предусмотрено в настоящем документе, известны в данной области. Примеры известных методик включают, например, патенты США Nos. 4,983,593, 5,013,557, 5,456,923, 5,576,025, 5,723,269, 5,858,411, 6,254,889, 6,303,148, 6,395,302, 6,497,903, 7,060,296, 7,078,057, 7,404,828, 8,202,912, 8,257,741, 8,263,128, 8,337,899, 8,431,159, 9,028,870, 9,060,938, 9,211,261, 9,265,731, 9,358,478, и 9,387,252, включенные в настоящую заявку посредством ссылки.

Рассматриваемые здесь фармацевтические композиции могут необязательно содержать носитель. Носители должны быть достаточно высокой чистоты и достаточно низкой токсичности, чтобы быть пригодными для введения пациенту, подвергаемому лечению. Носитель может быть инертным или обладать собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, используемого в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на стандартную дозу соединения. Классы носителей включают, но не ограничиваются ими, связующие, буферные агенты, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, наполнители, ароматизаторы, регуляторы сыпучести, смазывающие вещества, модификаторы pH, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, таблетирующие агенты и смачивающие агенты. Некоторые носители могут относиться более чем к одному классу, например, растительное масло может быть использовано в качестве смазки в некоторых составах и разбавителя в других. Типичные фармацевтически приемлемые носители включают сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин; тальк и растительные масла. Примеры других матричных материалов, наполнителей или разбавителей включают лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция и крахмал. Примеры поверхностно-активных агентов включают лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Примеры лекарственных комплексообразующих агентов или солюбилизаторов включают полиэтиленгликоли, кофеин, ксантен, гентизиновую кислоту и циклодекстрины. Примеры разрыхлителей включают натриевую соль крахмала, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. Примеры связующих включают метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и камеди, такие как гуаровая смола и трагакант. Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния и стеарат кальция. Примеры модификаторов pH включают кислоты, такие как лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота, аспарагиновая кислота, янтарная кислота, фосфорная кислота и т.п.; основания, такие как ацетат натрия, ацетат калия, оксид кальция, оксид магния, тринатрийфосфат, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия и тому подобное, и буферы, обычно содержащие смеси кислот и солей указанных кислот. Необязательные другие активные агенты могут быть включены в фармацевтическую композицию, которые по существу не влияют на активность соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для введения дополнительно содержит соединение или соль Формулы I, II или III и необязательно содержит один или более из фосфоглицеридов; фосфатидилхолин; дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC); диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE); диолилоксипропилтриэтиламмоний (DOTMA); диолилфосфатидилхолин; холестерин; сложный эфир холестерина; диацилглицерин; диацилглицеринсукцинат; дифосфатидилглицерин (DPPG); гександеканол; жирный спирт, такой как полиэтиленгликоль (PEG); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; жирная кислота; моноглицерид жирной

кислоты; диглицерид жирной кислоты; амид жирной кислоты; сорбитантриолеат (Span®85) гликохолат; сорбитанмонолаурат (Span®20); полисорбат 20 (Tween® 20); полисорбат 60 (Tween® 60); полисорбат 65 (Tween® 65); полисорбат 80 (Tween®80); полисорбат 85 (Tween®85); полиоксиэтилен моностеарат; сурфактин; полоксомер; сложный эфир сорбитана и жирных кислот, такой как триолеат сорбитана; лецитин; лизолецитин; фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол; сфингомиелин; фосфатидилэтаноламин (цефалин); кардиолипин; фосфатидная кислота; цереброзид; дицетилфосфат; дипальмитоилфосфатидилглицерин; стеариламин; додециламин; гексадецил-амин; ацетилпальмитат; глицерилрицинолеат; гексадецилстерат; изопропилмиристат; тилоксапол; поли(этиленгликоль) 5000 фосфатидилэтаноламин; поли(этиленгликоль) 400 моностеарат; фосфолипиды; синтетический и/или натуральный детергент, обладающий высокими поверхностно-активными свойствами; дезоксихолат; циклодекстрин; хаотропная соль; агент для образования пары ионов; глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза, лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза, целлобиоза, манноза, ксилоза, арабиноза, глюкороновая кислота, галактороновая кислота, маннуроновая кислота, глюкозамин, галатозамин и нейраминовая кислота; пуллулан, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксицеллюлоза (HC), метилцеллюлоза (MC), декстран, циклодекстран, гликоген, гидроксиэтилкрахмал, каррагинан, гликон, амилоза, хитозан, N,O-карбоксиметилхитозан, альгин и альгиновая кислота, крахмал, хитин, инулин, конжак, глюкомманнан, пустулан, гепарин, гиалуроновая кислота, курдлан и ксантан, маннит, сорбит, ксилит, эритрит, мальтит и лактит, блоксополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, полиэтилен, поликарбонат (например, поли(1,3-диоксан-2он)), полиангидрид (например, поли(себациновый ангидрид)), полипропилфумарат, полиамид (например, поликапролактам), полиацеталь, полиэфир, полиэфир (например, полилактид, полигликолид, полилактид-ко-гликолид, поликапролактон, полигидроксикислота (например, поли(β-гидроксиалканоат)), поли(ортоэфир), полицианоакрилат, поливиниловый спирт, полиуретан, полифосфазен, полиакрилат, полиметакрилат, полимочевина, полистирол и полиамин, полилизин, полилизин-PEG-сополимер и поли(этиленимин), поли(этиленимин)-ПЭГ-сополимер, глицеринмонокаприлокапрат, пропиленгликоль, витамин E TPGS (также известный как d-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), желатин, диоксид титана, поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (PEO/PPO), полиэтиленгликоль (PEG), карбоксиметилцеллюлоза натрия (NaCMC), сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат может содержать полимеры для контролируемой доставки описанных соединений, включая, но не ограничиваясь ими, плюроновые полимеры, сложные полиэфиры (например, полимолочная кислота, поли(молочно-гликолевая кислота), поликапролактон, поливалеролактон, поли(1,3-диоксан-2-он)); полиангидриды (например, поли(себациновый ангидрид)); простые полиэфиры (например, полиэтиленгликоль); полиуретаны; полиметакрилаты; полиакрилаты; и полицианоакрилаты. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть модифицированы полиэтиленгликолем (PEG), карбогидратом и/или ациклическими полиацеталями, полученными из полисахаридов. См., например, Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786: 301, включенный в настоящую заявку посредством ссылки.

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

В дополнительном альтернативном варианте осуществления общие способы приготовления частиц включают, но не ограничиваются ими, выпаривание растворителя, удаление растворителя, распылительную сушку, инверсию фазы, коацервацию и низкотемпературное литье. Подходящие способы получения частиц кратко описаны ниже. Фармацевтически приемлемые наполнители, включая pH-модифицирующие агенты, разрыхлители, консерванты и антиоксиданты, могут быть необязательно включены в частицы во время их образования.

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

Фармацевтические композиции, которые содержат лабильные полимеры, такие как определенные полиангидриды, могут разлагаться во время процесса изготовления из-за присутствия воды. Для этих полимеров для получения частиц могут использоваться способы, которые выполняются в полностью или практически безводных органических растворителях.

Удаление растворителя также может быть использовано для приготовления частиц из соединения, которое является гидролитически нестабильным. В этом способе соединение (или полимерная матрица и одно или более соединений) диспергируют или растворяют в летучем органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Эту смесь затем суспендируют путем перемешивания в органическом масле (таком как силиконовое масло) для образования эмульсии. Твердые частицы образуются из эмульсии, которая впоследствии может быть отделена от супернатанта. Внешняя морфология сфер, полученных с помощью этой методики, сильно зависит от идентичности лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления активное соединение, как описано здесь, вводят нуждающемуся в этом пациенту в виде частиц, образованных путем удаления растворителя. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным удалением растворителя, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных частиц, образованных удалением растворителя, может быть составлена в таблетку и затем покрыта оболочкой для образования таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, составляют в таблетку, но таблетка не имеет покрытия.

В одном варианте осуществления частицы получают путем распылительной сушки. В этом способе соединение (или полимерная матрица и одно или более соединений) растворяют в органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Раствор прокачивается через микронизирующее сопло, приводимое в движение потоком сжатого газа, и полученный аэрозоль суспендируется в нагретом циклоне воздуха, оставляя растворитель испаряться из микрокапель, образуя частицы. Микрочастицы и наночастицы могут быть получены с использованием этой методики.

В одном варианте осуществления активное соединение, как описано здесь, вводят нуждающемуся в этом пациенту в виде высушенной распылением дисперсии (SDD). В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена высушенная распылением дисперсия (SDD), содержащая соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления SDD содержит соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления SDD содержит соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных дисперсий, высушенных распылением, может быть покрыта оболочкой для образования таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления высушенную распылением дисперсию составляют в таблетку, но без покрытия.

Частицы могут быть получены из активного соединения, как описано в настоящем документе, с использованием методики инверсии фазы. В этом способе соединение (или полимерная матрица и одно или более активных соединений) растворяют в подходящем растворителе, и раствор выливают в сильный осадитель для соединения, который может самопроизвольно образовывать в благоприятных условиях микрочастицы или наночастицы. Способ может быть использован для получения наночастиц в широком диапазоне размеров, включая, например, от наночастиц до микрочастиц, обычно обладающих узким распределением частиц по размерам.

В одном варианте осуществления активное соединение, как описано здесь, вводят нуждающемуся в этом пациенту в виде частиц, образованных посредством инверсии фазы. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем инверсии фаз, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных частиц, образованных путем инверсии фаз, может быть сформирована в таблетку и затем покрыта оболочкой для образования таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные путем инверсии фаз, формируют в таблетку, но таблетка не имеет покрытия.

Способы образования частиц с использованием коацервации известны в данной области, например, как описано в GB-B-929 406; GB-B-929 40 1; и патентах США №№ 3,266,987, 4,794,000, и 4,460,563. Коацервация включает разделение раствора соединения (или полимерной матрицы и одного или более соединений) на две несмешивающиеся жидкие фазы. Одна фаза представляет собой плотную коацерватную фазу, которая содержит

высокую концентрацию соединения, тогда как вторая фаза содержит низкую концентрацию соединения. В плотной коацерватной фазе соединение образует наноразмерные или микроразмерные капли, которые затвердевают в частицы. Коацервация может быть вызвана изменением температуры, добавлением осадителя или добавлением микросоли (простая коацервация) или добавлением другого полимера, в результате чего образуется интерполимерный комплекс (комплексная коацервация).

В одном варианте осуществления активное соединение, как описано здесь, вводят нуждающемуся в этом пациенту в виде частиц, образованных в результате коацервации. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным в результате коацервации, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления частицы, образованные в результате коацервации, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления частицы, образованные в результате коацервации, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных частиц, образованных в результате коацервации, может быть сформирована в таблетку и затем покрыта оболочкой для образования таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные в результате коацервации, составляют в таблетку, но таблетка не имеет покрытия.

Способы литья микросфер с контролируемым высвобождением при очень низких температурах описаны в патенте США № 5,019,400, от Gombotz et al. В этом методе соединение растворяется в растворителе. Затем смесь распыляют в сосуд, содержащий жидкий осадитель, при температуре ниже точки замерзания раствора лекарства, который замораживает мелкие капли соединения. Когда мелкие капли и осадитель для соединения нагревают, растворитель в каплях оттаивает и экстрагируется в осадитель, отверждая микросферы.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом пациенту в виде частиц, образованных при низкотемпературном литье. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным при низкотемпературном литьем, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления частицы, образованные при низкотемпературном литье, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления частицы, образованные при низкотемпературном литье, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных частиц, сформированных низкотемпературным литьем, может быть сформирована в таблетку и затем покрыта оболочкой для образования таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные при низкотемпературном литье, формируют в таблетку, но таблетка не имеет покрытия.

В одном аспекте настоящего изобретения эффективное количество активного соединения, как описано здесь, включено в наночастицу, например, для удобства доставки и/или доставки с замедленным высвобождением. Использование материалов в наномасштабе дает возможность изменять фундаментальные физические свойства, такие как растворимость, диффузионная способность, период полураспада в кровотоке, характеристики

высвобождения лекарственного средства и/или иммуногенность. Ряд терапевтических и диагностических средств на основе наночастиц был разработан для лечения рака, диабета, боли, астмы, аллергии и инфекций. Эти наноразмерные агенты могут обеспечивать более эффективные и/или более удобные пути введения, снижать терапевтическую токсичность, продлевать жизненный цикл продукта и, в конечном итоге, снижать затраты на здравоохранение. В качестве терапевтических систем доставки наночастицы могут обеспечивать целевую доставку и контролируемое высвобождение.

Кроме того, доставку соединений на основе наночастиц можно использовать для высвобождения соединений с постоянной скоростью и, таким образом, для снижения частоты введения, доставки лекарств целевым образом, чтобы минимизировать системные побочные эффекты, или для доставки двух или более лекарственных средств одновременно для комбинированной терапии для создания синергетического эффекта и подавления лекарственной устойчивости. Ряд основанных на нанотехнологиях терапевтических продуктов был одобрен для клинического применения. Среди этих продуктов липосомные лекарственные средства и конъюгаты на полимерной основе составляют большую часть продуктов. См. Zhang, L., et al., Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments, Clin. Pharm. and Ther., 83(5):761-769, 2008.

Способы получения наночастиц известны в данной области. Например, см. Muller, R.H., et al., Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art, *Eur. H. Pharm. Biopharm*., 50:161-177, 2000; US 8,691,750 от Consien et al.; WO 2012/145801 от Kanwar. US 8,580,311 от Armes, S. et al.; Petros, R.A. and DeSimone, J.M., Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications, Nature Reviews/Drug Discovery, vol. 9:615-627, 2010; US 8,465,775; US 8,444,899; US 8,420,124; US 8,263,129; US 8,158,728; 8,268,446; Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48; Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545; и Trindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843; все включены в настоящую заявку посредством ссылки. Дополнительные способы были описаны в литературе (см., например, Doubrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy," CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13; Mathiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, 6:275; и Mathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755; патент США Nos. 5,578,325 и 6,007,845; P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)), патент США No. 5,543,158 to Gref et al., или WO публикация WO2009/051837 от Von Andrian et al. Zauner et al., 1998, Adv. Drug Del. Rev., 30:97; и Kabanov et al., 1995, Bioconjugate Chem., 6:7;(PEI; Boussif et al., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92:7297), и поли(амидоаминные) дендримеры (Kukowska-Latallo et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 93:4897; Tang et al., 1996, Bioconjugate Chem., 7:703; и Haensler et al., 1993, Bioconjugate Chem., 4:372; Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010; Kwon et al., 1989, Macromolecules, 22:3250; Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; и Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399). Примеры этихполиэфиров включают поли(L-лактид-ко-L-лизин) (Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010), поли(эфир серина) (Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399), поли(4-гидрокси-L-пролина эфир) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; и Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633), и поли(4-гидрокси-L-пролина эфир) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; и Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; патент США No. 6,123,727; патент США No. 5,804,178; патент США No. 5,770,417; патент США No. 5,736,372; патент США No. 5,716,404; патент США No. 6,095,148; патент США No. 5,837,752; патент США No. 5,902,599; патент США No. 5,696,175; патент США No. 5,514,378; патент США No. 5,512,600; патент США No. 5,399,665; патент США No. 5,019,379; патент США No. 5,010,167; патент США No. 4,806,621;

патент США No. 4,638,045; и патент США No. 4,946,929; Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480; Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460; Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94; Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7; и Uhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181; Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980; Principles of Polymerization by Odian, John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2004; Contemporary Polymer Chemistry by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981; Deming et al., 1997, Nature, 390:386; и в патенте США Nos. 6,506,577, 6,632,922, 6,686,446, и 6,818,732; C. Astete et al., "Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles" J. Biomater. Sci. Polymer Edn, Vol. 17, No. 3, pp. 247-289 (2006); K. Avgoustakis "Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery" Current Drug Delivery 1:321-333 (2004); C. Reis et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles" Nanomedicine 2:8-21 (2006); P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010); патент США No. 6,632,671 от Unger Oct. 14, 2003, все включены в настоящий документ посредством ссылки.

В одном варианте осуществления размер полимерных частиц находится в промежутке от около 0.1 нм до около 10000 нм, между от около 1 нм до около 1000 нм, между около 10 нм и 1000 нм, между около 1 и 100 нм, между около 1 и 10 нм, между около 1 и 50 нм, между около 100 нм и 800 нм, между около 400 нм и 600 нм, или около 500 нм. В одном варианте осуществления микрочастицы имеют размер не более чем около 0.1 нм, 0.5 нм, 1.0 нм, 5.0 нм, 10 нм, 25 нм, 50 нм, 75 нм, 100 нм, 150 нм, 200 нм, 250 нм, 300 нм, 400 нм, 450 нм, 500 нм, 550 нм, 600 нм, 650 нм, 700 нм, 750 нм, 800 нм, 850 нм, 900 нм, 950 нм, 1000 нм, 1250 нм, 1500 нм, 1750 нм, или 2000 нм. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, может быть ковалентно связано с полимером, используемым в наночастице, например частицей полистирола, частицей PLGA, частицей PLA или другой наночастицей.

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

Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, обычно представлены в виде суппозиториев со стандартной дозой. Они могут быть получены путем смешивания активного соединения с одним или несколькими обычными твердыми носителями, например, маслом какао, и затем формования полученной смеси.

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

Фармацевтические композиции, подходящие для трансдермального введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, приспособленных для того, чтобы оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Фармацевтические композиции, пригодные для трансдермального введения, также могут быть доставлены с помощью ионтофореза (см., например, *Pharmaceutical Research* **3 (6)**:318

(1986)) и обычно имеют форму необязательно забуференного водного раствора активного соединения. В одном варианте осуществления предусмотрены пластыри или устройства с микроиглами для доставки лекарств через или в биологические ткани, в частности, в кожу. Микроигольные пластыри или устройства позволяют доставлять лекарственные средства с клинически значимой скоростью через или в кожу или другие тканевые барьеры с минимальным повреждением или без повреждения, боли или раздражения ткани.

Фармацевтические композиции, подходящие для введения в легкие, могут доставляться с помощью широкого спектра ингаляторов сухого порошка (DPI) с однократной/многократной дозой (DPI), управляемых пассивным дыханием и активным источником. Устройства, наиболее часто используемые для респираторной доставки, включают небулайзеры, дозированные ингаляторы и ингаляторы сухого порошка. Доступны несколько типов распылителей, в том числе струйные распылители, ультразвуковые распылители и распылители на основе технологии вибрирующего сита. Выбор подходящего устройства для доставки в легкие зависит от таких параметров, как природа лекарственного средства и его состав, место действия и патофизиология легкого.

Дополнительные неограничивающие примеры ингаляционных устройств доставки лекарств и способы включают, например, патент США 7,383,837, озаглавленный “Inhalation device” (SmithKline Beecham Corporation); WO/2006/033584, озаглавленный “Powder inhaler” (Glaxo SmithKline Pharmaceuticals SA); WO/2005/044186, озаглавленный “Inhalable pharmaceutical formulations employing desiccating agents and methods of administering the same” (Glaxo Group Ltd and SmithKline Beecham Corporation); патент США 9,095,670, озаглавленный “Inhalation device and method of dispensing medicament”, патент США 8,205,611, озаглавленный “Dry powder inhaler” (Astrazeneca AB); WO/2013/038170, озаглавленный “Inhaler” (Astrazeneca AB and Astrazeneca UK Ltd.); US/2014/0352690, озаглавленная “Inhalation Device with Feedback System”, US 8,910,625 и US/2015/0165137, озаглавленные “Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy” (Vectura GmbH); патент США 6,948,496, озаглавленный “Inhalers”, US/2005/0152849, озаглавленная “Powders comprising анти-adherent materials for use in dry powder inhalers”, патент США 6,582,678, патент США 8,137,657, US/2003/0202944 и US/2010/0330188, озаглавленные “Carrier particles for use in dry powder inhalers”, патент США 6,221,338, озаглавленный “Method of producing particles for use in dry powder inhalers”, патент США 6,989,155, озаглавленный “Powders”, US/2007/0043030, озаглавленная “Pharmaceutical compositions for treating premature ejaculation by pulmonary inhalation”, патент США 7,845,349, озаглавленный “Inhaler”, US/2012/0114709 и патент США 8,101,160, озаглавленные “Formulations for Use in Inhaler Devices”, US/2013/0287854, озаглавленная “Compositions and Uses”, US/2014/0037737 и патент США 8,580,306, озаглавленный “Particles for Use in a Pharmaceutical Composition”, US/2015/0174343, озаглавленная “Mixing Channel for an Inhalation Device”, патент США 7,744,855 и US/2010/0285142, озаглавленные “Method of making particles for use in a pharmaceutical composition”, патент США 7,541,022, US/2009/0269412, и US/2015/0050350, озаглавленные “Pharmaceutical formulations for dry powder inhalers” (Vectura Limited).

Множество способов и устройств для доставки лекарств в глаз известны в данной области. Неограничивающие примеры описаны в следующих патентах и патентных заявках (полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки). Примерами являются патент США 8,192,408, озаглавленный “Ocular trocar assembly” (Psivida Us, Inc.); патент США 7,585,517, озаглавленный “Transcleral delivery” (Macusight, Inc.); патент США 5,710,182 и патент США 5,795,913, озаглавленные “Ophthalmic composition” (Santen OY); патент США 8,663,639, озаглавленный “Formulations for treating ocular diseases and conditions”, патент США 8,486,960, озаглавленный

“Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions”, патент США 8,367,097 и патент США 8,927,005, озаглавленные “Liquid formulations for treatment of diseases or conditions”, патент США 7,455,855, озаглавленный “Delivering substance and drug delivery system using the same” (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.); WO/2011/050365, озаглавленная “Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain” и WO/2009/145842, озаглавленная “Therapeutic Device for Pain Management and Vision” (Forsight Labs, LLC); патент США 9,066,779 и патент США 8,623,395, озаглавленные “Implantable therapeutic device”, WO/2014/160884, озаглавленная “Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances”, патент США 8,399,006, патент США 8,277,830, патент США 8,795,712, патент США 8,808,727, патент США 8,298,578, и WO/2010/088548, озаглавленные “Posterior segment drug delivery”, WO/2014/152959 и US20140276482, озаглавленные “Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant”, патент США 8,905,963 и патент США 9,033,911, озаглавленные “Injector apparatus and method for drug delivery”, WO/2015/057554, озаглавленная “Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus”, патент США 8,715,712 и патент США 8,939,948, озаглавленные “Ocular insert apparatus and methods”, WO/2013/116061, озаглавленная “Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices”, WO/2014/066775, озаглавленная “Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye”, WO/2015/085234 и WO/2012/019176, озаглавленные “Implantable Therapeutic Device”, WO/2012/065006, озаглавленная “Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery”, WO/2010/141729, озаглавленная “Anterior Segment Drug Delivery”, WO/2011/050327, озаглавленная “Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain”, WO/2013/022801, озаглавленная “Малая молекула Delivery with Implantable Therapeutic Device”, WO/2012/019047, озаглавленная “Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery”, WO/2012/068549, озаглавленная “Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices”, WO/2012/019139, озаглавленная “ Combined Delivery Methods and Apparatus”, WO/2013/040426, озаглавленная “Ocular Insert Apparatus and Methods”, WO/2012/019136, озаглавленная “Injector Apparatus and Method for Drug Delivery”, WO/2013/040247, озаглавленная “Fluid Exchange Apparatus and Methods” (ForSight Vision4, Inc.).

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

Дополнительные неограничивающие примеры способов и устройств для доставки лекарств в глаз включают, например, WO2011/106702 и патент США 8,889,193, озаглавленные “Sustained delivery of therapeutic agents to an eye compartment”, WO2013/138343 и патент США 8,962,577, озаглавленные “Controlled release formulations for the delivery of HIF-1 inhibitors”, WO/2013/138346 и US2013/0272994, озаглавленные “Non-Linear Multiblock Copolymer-Drug Conjugates for the Delivery of Active Agents”, WO2005/072710 и патент США 8,957,034, озаглавленные “Drug and Gene Carrier Particles that Rapidly Move Through Mucus Barriers”, WO2008/030557, US2010/0215580, US2013/0164343, озаглавленные “Compositions and Methods for Enhancing Transport Through Mucous”, WO2012/061703, US2012/0121718, и US2013/0236556, озаглавленные “Compositions and Methods Relating to Reduced Mucoadhesion”, WO2012/039979 и US2013/0183244, озаглавленные “Rapid Diffusion of Large Polymeric Nanoparticles in the Mammalian Brain”, WO2012/109363 и US2013/0323313, озаглавленные “Mucus Penetrating Gene Carriers”, WO 2013/090804 и US2014/0329913, озаглавленные “Nanoparticles with enhanced mucosal penetration or decreased inflammation”, WO2013/110028, озаглавленную “Nanoparticle formulations with enhanced mucosal penetration”, WO2013/166498 и US2015/0086484, озаглавленные “Lipid-based drug carriers for rapid penetration through mucus linings” (The Johns Hopkins University); WO2013/166385, озаглавленную “Pharmaceutical Nanoparticles Showing Improved Mucosal Transport”, US2013/0323179, озаглавленную “Nanocrystals, Compositions, And Methods that Aid Particle Transport in Mucus” (The Johns Hopkins University and Kala Pharmaceuticals, Inc.); WO/2015/066444, озаглавленную “Compositions and methods for ophthalmic and/or other applications”, WO/2014/020210 и WO/2013/166408, озаглавленные “Pharmaceutical nanoparticles showing improved mucosal transport” (Kala Pharmaceuticals, Inc.); патент США 9,022,970, озаглавленный “Ophthalmic injection device including dosage control device”, WO/2011/153349, озаглавленную “Ophthalmic compositions comprising pbo-peo-pbo block copolymers”, WO/2011/140203, озаглавленную “Stabilized ophthalmic galactomannan formulations”, WO/2011/068955, озаглавленную “Ophthalmic emulsion”, WO/2011/037908, озаглавленную “Injectable aqueous ophthalmic composition and method of use therefor”, US2007/0149593, озаглавленную “Pharmaceutical Formulation for Delivery of Receptor Tyrosine Kinase Inhibiting (RTKi) Compounds to the Eye”, патент США 8,632,809, озаглавленный “Water insoluble polymer matrix for drug delivery” (Alcon, Inc.).

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

methods of use thereof" (The Brigham and Women's Hospital, Inc.); US20140178475, US20140248358, и US20140249158, озаглавленные "Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same" (BIND Therapeutics, Inc.); патент США 5,869,103, озаглавленный "Polymer microparticles for drug delivery" (Danbiosyst UK Ltd.); патент США 8628801, озаглавленный "Pegylated Nanoparticles" (Universidad de Navarra); US2014/0107025, озаглавленный "Ocular drug delivery system" (Jade Therapeutics, LLC); патент США 6,287,588, озаглавленный "Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof", патент США 6,589,549, озаглавленный "Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles" (Macromed, Inc.); патент США 6,007,845 и патент США 5,578,325, озаглавленные "Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers" (Massachusetts Institute of Technology); US20040234611, US20080305172, US20120269894, и US20130122064, озаглавленные "Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration (Novartis Ag); патент США 6,413,539, озаглавленный "Block polymer" (Poly-Med, Inc.); US 20070071756, озаглавленный "Delivery of an agent to ameliorate inflammation" (Peyman); US 20080166411, озаглавленный "Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles" (Pfizer, Inc.); патент США 6,706,289, озаглавленный "Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules" (PR Pharmaceuticals, Inc.); и патент США 8,663,674, озаглавленный "Microparticle containing matrices for drug delivery" (Surmodics).

**ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В одном аспекте эффективное количество активного соединения или его соли или композиции, как описано в настоящем документе, используется для лечения заболевания, которое представляет собой воспалительное или иммунное состояние, расстройство, опосредованное каскадом комплемента (включая дисфункциональный каскад), включая расстройство, связанное с фактором D комплемента, или расстройство, связанное с альтернативным путем комплемента, расстройство или аномалию клетки, которое отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательный ответ, опосредованный комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургическое вмешательство или другая медицинская процедура, или введение фармацевтического или биофармацевтического лекарственного средства, переливание крови или другое введение аллогенной ткани или жидкости.

В одном варианте осуществления расстройство выбрано из жировой дегенерации печени и состояний, обусловленных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз и печеночная недостаточность. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения жировой дегенерации печени у пациента путем введения эффективного количества активного соединения или его соли или композиции, как описано здесь.

В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция, как описано в настоящем документе, используют для модуляции иммунного ответа до или во время оперативного вмешательства или другой медицинской процедуры. Одним неограничивающим примером является применение в связи с острым или хроническим заболеванием трансплантат против хозяина, которое является распространенным осложнением в результате трансплантации аллогенной ткани и может также происходить в результате переливания крови.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения дерматомиозита путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения амиотрофического латерального склероза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения аневризмы брюшной аорты, осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтического или биотерапевтического средства (например, CAR T-клеточная терапия или терапия моноклональными антителами) пациенту путем введения эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. Различные типы цитокиновых или воспалительных реакций могут возникать в ответ на ряд факторов, таких как введения биотерапевтических средств. В одном варианте осуществления цитокиновой или воспалительной реакцией является синдром высвобождения цитокинов. В одном варианте осуществления цитокиновой или воспалительной реакцией является синдром лизиса опухоли (который также приводит к высвобождению цитокинов). Симптомы синдрома высвобождения цитокинов варьируют от лихорадки, головной боли и кожных высыпаний до бронхоспазма, гипотонии и даже остановки сердца. Тяжелый синдром высвобождения цитокинов описывается как цитокиновый шторм, и может быть смертельным.

Фатальные цитокиновые штормы наблюдались в ответ на инфузию с использованием нескольких моноклональных антител. См., Abramowicz D, et al. “Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients” *Transplantation* (1989) 47(4):606-8; Chatenoud L, et al. “In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids” *Transplantation* (1990) 49(4):697-702; и Lim LC, Koh LP, and Tan P. “Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia” *J. Clin Oncol.* (1999) 17(6):1962-3.

В настоящем документе также рассматривается применение активного соединения, или его соли, или композиции, как описано в настоящем документе, для опосредования неблагоприятного иммунного ответа у пациентов, получающих би-специфичные рекрутеры Т-клеток (BiTE). Би-специфический рекрутер Т-клеток направляет Т-клетки для нацеливания и связывания со специфическим антигеном на поверхности раковой клетки. Например, Блинатумомаб (Amgen), BiTE, недавно был одобрен в качестве терапии второй линии при рецидивирующем или рефрактерном остром лимфобластном лейкозе с филадельфийской хромосомой. Блинатумомаб дается непрерывной внутривенной инфузией в 4-недельных циклах. Использование агентов BiTE было связано с неблагоприятными иммунными реакциями, включая синдром высвобождения цитокинов. Наиболее значительно повышенные цитокины в CRS, связанные с ACT, включают IL-10, IL-6 и IFN-γ (Klinger et al., Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood (2012) 119:6226–6233).

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

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения C3-гломерулопатии путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления расстройство выбрано из болезни плотного осадка (DDD) и C3-гломерулонефрита (C3GN).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения IC-MPGN путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ревматоидного артрита путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения рассеянного склероза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения миастении гравис путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения оптикомиелита (NMO) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения расстройства, как описано ниже, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, включая:

витрит, саркоидоз, сифилис, туберкулез или болезнь Лайма; васкулит сетчатки, болезнь Илса, туберкулез, сифилис или токсоплазмоз; нейроретинит, вирусный ретинит или острый некроз сетчатки;

вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, красный плоский лишай или заболевание, связанное с Денге (например, геморрагическая лихорадка Денге); маскарадный синдром,

контактный дерматит, воспаление, вызванное травмой, воспаление, вызванное ультрафиолетом, экзема, анулярная гранулема или акне.

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из: острого инфаркта миокарда, аневризмы, сердечно-легочного шунтирования, дилатационной кардиомиопатии, активации комплемента во время операций сердечно-легочного шунтирования, ишемической болезни сердца, рестеноза после установки стента или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA); опосредованного антителами отторжения трансплантата, анафилактического шока, анафилаксии, аллогенного трансплантата, отторжения гуморального и сосудистого трансплантата, дисфункции трансплантата, болезни «трансплантат против хозяина», болезни Грейвса, неблагоприятных лекарственных реакций или хронической трансплантатной васкулопатии; аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического неврита, лекарственной аллергии, радиационного повреждения легких, эозинофильной пневмонии, аллергии на рентгеноконтрастное вещество, облитерирующего бронхиолита или интерстициальной пневмонии; комплекса паркинсонизм-деменция, спорадической лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанными с хромосомой 17, лобно-височной долевой дегенерации, деменции, характеризующейся только клубками, церебральной амилоидной ангиопатии, цереброваскулярного расстройства, некоторых форм лобно-височной деменции, хронической травматической энцефалопатии (CTE), PD с деменции (PDD), деменции с аргирофильными зернами, деменции боксеров, деменции с тельцами Леви (DLB) или мультиинфарктной деменции; болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Хантингтона, мультифокальной моторной нейропатии (MMN), прионовой церебральной амилоидной ангиопатии, полимиозита, постэнцефалитного паркинсонизма, подострого склерозирующего панэнцефалита, негуамской болезни двигательного нейрона с нейрофибриллярными клубками, нейронной регенерации, или диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией.

В одном варианте осуществления расстройство выбрано из: атопического дерматита, дерматита, дерматомиозита, буллезного пемфигоида, склеродермии, склеродерматомиозита, псориатического артрита, пузырчатки обыкновенной, дискоидной красной волчанки, кожной формы красной волчанки, ознобленной волчанки или перекрестного синдрома эритематозной волчанки-красного плоского лишая, криоглобулинемического васкулита, брыжеечного/кишечного сосудистого расстройства, расстройства периферических сосудов, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), индуцированного IL-2 синдрома сосудистой утечки, или васкулита, связанного с иммунными комплексами, ангионевротического отека, синдрома низкого уровня тромбоцитов (HELLP), серповидно-клеточной анемии, рефрактерности к тромбоцитам, эритроцитарных цилиндров или типичного или инфекционного гемолитико-уремического синдрома (tHUS); гематурии, геморрагического шока, лекарственной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии (AIHA), азотемии, воспаления кровеносных сосудов и/или лимфатических сосудов, ротационной атерэктомии или замедленной гемолитической реакции трансфузии; амилоидной ангиопатии британского типа, болезни Бюргера, буллезного пемфигоида, нефропатии C1q, рака или катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В другом варианте осуществления расстройство выбрано из: влажной (экссудативной) AMD, сухой (неэкссудативной) AMD, хориоретинальной дистрофии, хориоидальной неоваскуляризации (CNV), хориоидита, потери функции RPE, потери зрения (включая потерю остроты зрения или поля зрения), потери зрения от AMD, повреждения сетчатки в ответ на воздействие света, дегенерации сетчатки, отслоения сетчатки, дисфункции

сетчатки, неоваскуляризации сетчатки (RNV), ретинопатии недоношенных, патологической миопии или дегенерации RPE; псевдофакичной буллезной кератопатии, симптоматического расстройства, связанного с дегенерацией желтого пятна, дегенерации зрительного нерва, дегенерации фоторецепторов, дегенерации колбочек, потери фоторецепторных клеток, парс-планита, склерита, пролиферативной витреоретинопатии или образования глазных друз; хронической крапивницы, синдрома Черджа-Стросса, синдрома холодовой агглютинации (CAD), кортикобазальной дегенерации (CBD), криоглобулинемии, циклита, повреждения мембраны Бруха, болезни Дегоса, диабетической ангиопатии, повышения уровня ферментов печени, эндотоксемии, буллезного эпидермолиза или приобретенного буллезного эпидермолиза; эссенциальной смешанной криоглобулинемии, избыточного содержания азота мочевины крови-BUN, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейкнера, гигантоклеточного артериита, подагры, болезни Галлервордена-Шпатца, тиреоидита Хашимото, нефрита Шеонлейна-Геноха или атипичного мочевого осадка; гепатита, гепатита А, гепатита В, гепатита С или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусной инфекции в более общем смысле, например, выбранной из Flaviviridae, Retroviruses, Coronaviridae, Poxviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Caliciviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae или Hepadnaviridae, Neisseria meningitidis, токсина Шига E. coli, связанный с гемолитическим уремическим синдромом (STEC-HUS), гемолитического уремического синдрома (HUS); стрептококка или постстрептококкового гломерулонефрита.

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из: гиперлипидемии, гипертонии, гипоальбуминемии, гипоболемического шока, гипокомплементемического уртикарного васкулита, гипофосфатазии, гиповолемического шока, синдрома идиопатической пневмонии или идиопатического легочного фиброза; миозита с включенными тельцами, кишечной ишемии, иридоциклита, ирита, ювенильного хронического артрита, болезни Кавасаки (артериита) или липидурии; мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) I, микроскопического полиангиита, смешанной криоглобулинемии, дефицита кофактора молибдена (MoCD) типа А, панкреатита, панникулита, болезни Пика, узелкового полиартериита (PAN), прогрессирующего подкоркового глиоза, протеинурии, снижения скорости клубочковой фильтрации (GFR) или реноваскулярного расстройства; полиорганной недостаточности, множественной системной атрофии (MSA), миотонической дистрофии, болезни Нимана-Пика типа С, хронических демиелинизирующих заболеваний или прогрессирующего надъядерного паралича; повреждения спинного мозга, спинальной мышечной атрофии, спондилоартропатии, синдрома Рейтера, самопроизвольной потери плода, синдрома привычной потери плода, преэклампсии, синуклеинопатии, артериита Такаясу, послеродового треоидита, тиреоидита, криоглобулинемии I типа, смешанной криоглобулинемии II типа, смешанной криоглобулинемии III типа, язвенного колита, уремии, крапивницы, венозной газовой эмболии (VGE) или гранулематоза Вегенера; болезни Гиппеля-Линдау, гистоплазмоза глаза, твердых друз, мягких друзы, комкования пигмента или потери фоторецепторов и/или пигментного эпителия сетчатки (RPE).

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано здесь, является полезным для лечения или предотвращения расстройства, выбранного из аутоиммунного оофорита, эндометриоза, аутоиммунного орхита, тиреоидита Орда, аутоиммунной энтеропатии, целиакии, энцефалопатии Хашимото, антифосфолипидного синдрома (APLS) (синдром Хьюза), апластической анемии, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (синдром Канале-Смита), аутоиммунной нейтропении, синдрома Эванса,

пернициозной анемии, чистой эритроцитарной аплазии, тромбоцитопении, нейролипоматоза (болезнь Деркума), болезни Стилла, развившейся у взрослых, анкилозирующего спондилита, синдрома CREST, лекарственной волчанки, эозинофильного фасциита (синдром Шульмана), синдрома Фелти, IgG4-связанного заболевания, смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), палиндромного ревматизма (синдром Генша-Розенберга), синдрома Парри-Ромберга, синдрома Парсонажа-Тернера, рецидивирующего полихондрита (синдром Мейенбурга-Альттера-Улингера), фиброза забрюшинного пространства, ревматической лихорадки, синдрома Шницлера, фибромиалгии, нейромиотонии (болезнь Исаака), паранеопластической дегенерации, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, болезни Меньера, интерстициального цистита, аутоиммунного панкреатита, расстройств, связанных с вирусом Зика, расстройств, связанных с вирусом чикунгунья, подострого бактериального эндокардита (SBE), IgA-нефропатии, IgA васкулита, ревматической полимиалгии, ревматоидного васкулита, алопеции, аутоиммунного прогестеронового дерматита, герпетиформного дерматита, узловатой эритемы, гестационного пемфигоида, гнойного гидраденита, склеротического лишая, IgA зависимого линейного дерматоза (LAD), очаговой склеродермии, миозита, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза, витилиго, синдрома после инфаркта миокарда (синдром Дресслера), постперикардиотомного синдрома, аутоиммунной ретинопатии, синдрома Когана, офтальмопатии Грейвса, деревянистого конъюнктивита, разъедающей язвы роговицы, опсо-миоклонального синдрома, неврита зрительного нерва, ретино-кохлео-целебральной васкулопатии (синдром Сусака), симпатической офтальмии, синдрома Толоса-Ханта, интерстициальной болезни легких, антисинтетазного синдрома, болезни Аддисона, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа I, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа II, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа III, рассеянного склероза (рассеянный склероз, паттерн II), быстропрогрессирующего гломерулонефрита (RPGN), ювенильного ревматоидного артрита, энтезит-ассоциированного артрита, реактивного артрита (синдром Рейтера), аутоиммунного гепатита или люпоидного гепатита, первичного билиарного цирроза печени (PBS), первичного склерозирующего холангита, микроскопического колита, латентной волчанки (недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD)), острого рассеянного энцефаломиелита (ADEM), острой двигательной аксональной нейропатии, энцефалита с антителами к анти-н-метил-D-аспартат рецепторам, концентрический склероз Бало (болезнь Шильдера), энцефалита Бикерстаффа, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания, миастенического синдрома Ламберта-Итона, синдрома Ошторана, педиатрического аутоиммунного психоневрологического расстройства, ассоциированного со стрептококковой инфекцией (PANDAS), прогрессирующей воспалительной невропатии, синдрома беспокойных ног, синдрома скованного человека, синдрома Сиденхема, поперечного миелита, неволчаночного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, микроскопического полиангиита, полимиозита или ишемически-реперфузионной травмы глаза.

Примеры заболеваний глаз, которые можно лечить в соответствии с композициями и способами, раскрытыми в настоящем документе, включают амебный кератит, грибковый кератит, бактериальный кератит, вирусный кератит, онхоцеркозный кератит, бактериальный кератоконъюнктивит, вирусный кератоконъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы, синдром эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, синдром Шегрена, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунные заболевания синдром сухого глаза, синдром сухого глаза, вызванный экологическими факторами, неоваскуляризацию роговицы, профилактику и лечение отторжения

роговичного трансплантата, аутоиммунный увеит, инфекционный увеит, задний увеит (включая токсоплазмоз), пан-увеит, воспалительное заболевание стекловидного тела или сетчатки, профилактику и лечение эндофтальмита, отек желтого пятна, дегенерацию желтого пятна, возрастная дегенерация желтого пятна, пролиферативную и непролиферативную диабетическую ретинопатию, гипертензивную ретинопатию, аутоиммунное заболевание сетчатки, первичную и метастатическую внутриглазную меланому, другие внутриглазные метастатические опухоли, открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому, пигментную глаукому и их комбинации.

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из глаукомы, диабетической ретинопатии, кожных заболеваний с образованием волдырей (включая буллезный пемфигоид, пузырчатку и эпидермолизный буллез), рубцового глазного пигментного ретинита, увеита, дегенерации желтого пятна у взрослых, диабетической пигментной сетчатки ретинита, макулярного отека, диабетического макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянги-Харады, промежуточного увеита, ретинохориодита birdshot, симпатической офтальмии, двудольного глазного пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериальной ишемической оптической невропатии, послеоперационного воспаления и окклюзии вен сетчатки или окклюзия центральных вен сетчатки (CVRO).

В некоторых вариантах осуществления заболевания, опосредованные комплементом, включают офтальмологические заболевания (включая раннюю или неоваскулярную возрастную макулярную дегенерацию и географическую атрофию сетчатки), аутоиммунные заболевания (включая артрит, ревматоидный артрит), респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания. В других вариантах осуществления соединения по изобретению являются подходящими для применения при лечении заболеваний и расстройств, связанных с метаболизмом жирных кислот, включая ожирение и другие метаболические расстройства.

Расстройства, которые можно лечить или предупреждать с помощью активного соединения, или его соли, или композиции, как описано в настоящем документе, также включают, но не ограничиваются ими: наследственный ангионевротический отек, синдром повышенной проницаемости капилляров, гемолитический уремический синдром (HUS), неврологические расстройства, синдром Гийена-Барре, заболевания центральной нервной системы и других нейродегенеративных состояний, гломерулонефрит (включая мембрано-пролиферативный гломерулонефрит), SLE нефрит, пролиферативный нефрит, фиброз печени, регенерацию тканей и регенерацию нейронов или синдром Барракера-Симонса;

воспалительные реакции сепсиса, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), расстройства неадекватной или нежелательной активации комплемента, индуцированную интерлейкином-2 токсичность при терапии IL-2, воспалительные расстройства, воспаление при аутоиммунных заболеваниях, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, артрит, болезни иммунных комплексов и аутоиммунные заболевания, системную красную волчанку или красную волчанку; ишемически-реперфузионное повреждение (I/R-повреждение), инфаркт миокарда, миокардит, постишемическую реперфузию, баллонную ангиопластику, атеросклероз, постгемодиализный синдром при сердечно-легочном шунтировании или почечном шунтировании, почечную ишемию, реперфузию брыжеечной артерии после реконструкции аорты, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные заболевания сердца, ишемически-реперфузионные травмы, ожирение или диабет; деменцию при болезни Альцгеймера, инсульт, шизофрению, черепно-мозговую травму, травму, болезнь Паркинсона, эпилепсию, отторжение трансплантата, профилактику потери плода, реакции на биоматериал

(например, при гемодиализе, инпланты), сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, трансплантацию, псориаз, травму ожога, термические травмы, включая ожоги или обморожения, или травмы от размозжения; астму, аллергию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), кистозный фиброз, респираторный дистресс-синдром взрослых, одышку, кровохарканье, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), эмфизему, легочную эмболию и инфаркты, пневмонию, фиброгенные пневмокониозы, заболевания от инертной пыли и минералов (например, кремний, угольная пыль, бериллий и асбест), легочный фиброз, болезни от органической пыли, химического повреждения (из-за раздражающих газов и химических веществ, например, хлора, фосгена, диоксида серы, сероводорода, диоксида азота, аммиака и соляной кислоты), повреждения дымом, термическое повреждение (например, ожог, обморожение), бронхоспазм, гиперчувствительный пневмонит, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера (антигломерулярный базальный мембранный нефрит), легочный васкулит, пауцы-иммунный васкулит или воспаление, связанное с иммунными комплексами.

В одном варианте осуществления предложен способ лечения серповидноклеточной анемии у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления предложен способ лечения иммунотромбоцитопенической пурпуры (ITP), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (TTP) или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP) у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления предложен способ лечения ANCA-васкулита у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления предложен способ лечения нефропатии IgA у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления предложен способ лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита (RPGN) у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления предложен способ лечения волчаночного нефрита у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь. В одном варианте осуществления предложен способ лечения геморрагической лихорадки денге у пациента, который включает введение эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь.

В дополнительном альтернативном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, используют при лечении аутоиммунного расстройства.

Путь комплемента усиливает способность антител и фагоцитирующих клеток выводить из организма микробы и поврежденные клетки. Это часть врожденной иммунной системы, и у здоровых людей это необходимый процесс. Ингибирование пути комплемента уменьшит реакцию иммунной системы организма. Следовательно, целью настоящего изобретения является лечение аутоиммунных расстройств путем введения активного соединения с эффективным действием, или его соли, или композиции, как описано здесь, субъекту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью системы комплемента. В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью альтернативного пути комплемента. В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью классического

пути комплемента. В другом варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано механизмом действия, который не имеет прямого отношения к системе комплемента, таким как избыточная пролиферация Т-лимфоцитов или избыточная продукция цитокинов.

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

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано здесь, применяют в лечении волчанки. Неограничивающие примеры волчанки включают эритематозную волчанку, кожную волчанку, дискоидную эритематозную волчанку, ознобленную волчанку, синдром перекрытия красной волчанки и красного плоского лишая.

Эритематозная волчанка - это общая категория заболеваний, которая включает как системные, так и кожные нарушения. Системная форма заболевания может иметь как кожные, так и системные проявления. Тем не менее, существуют также формы заболевания, которые являются только кожными без системного вовлечения. Например, SLE представляет собой воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое встречается преимущественно у женщин и характеризуется суставными симптомами, эритемой в виде бабочки, рецидивирующим плевритом, перикардитом, генерализованной аденопатией, спленомегалией, а также поражением ЦНС и прогрессирующей почечной недостаточностью. Сыворотка большинства пациентов (более 98%) содержат антиядерные антитела, в том числе анти-ДНК-антитела. Высокие титры анти-ДНК-антител по существу специфичны для SLE. Традиционным лечением этого заболевания является введение кортикостероидов или иммунодепрессантов.

Существует три формы кожной волчанки: хроническая кожная волчанка (также известная как дискоидная красная волчанка или DLE), подострая кожная волчанка и острая кожная волчанка. DLE - обезображивающее хроническое заболевание, поражающее в первую очередь кожу с резко очерченными пятнами и бляшками, которые проявляют эритему, закупорку фолликулов, чешуйки, телеангиэктазию и атрофию. Состояние часто усугубляется воздействием солнца, и ранние поражения представляют собой эритематозные, круглые чешуйчатые папулы диаметром от 5 до 10 мм и с фолликулярным закупориванием. Очаги повреждения при DLE появляются чаще всего на щеках, носу, коже головы и ушах, но они также могут распространяться на верхнюю часть туловища, разгибательные поверхности конечностей и на слизистые оболочки рта. При отсутствии лечения, центральное поражение атрофируется и оставляет рубец. В отличие от SLE, антитела к двухцепочечной ДНК (например, ДНК-связывающий тест) почти всегда отсутствуют при DLE.

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием, которое, как полагают, зависит от Т-лимфоцитов. РС обычно проявляет рецидивирующее или хроническое прогрессирующее течение. Этиология РС неизвестна, однако вирусные инфекции, генетическая предрасположенность, окружающая среда и аутоиммунитет, по-видимому, способствуют расстройству. Поражения у пациентов с РС содержат инфильтраты преимущественно опосредованных Т-лимфоцитами клеток микроглии и инфильтрирующих макрофагов. CD4+ Т-лимфоциты являются преобладающим типом клеток, присутствующих в этих поражениях. Отличительной

чертой очага РС является бляшка, область демиелинизации, резко отграниченная от обычного белого вещества, наблюдаемого при МРТ.

Гистологический вид бляшек MS варьируется в зависимости от разных стадий заболевания. При активных поражениях гематоэнцефалический барьер повреждается, что дает возможность экстравазации сывороточных белков во внеклеточные пространства. Воспалительные клетки можно увидеть в периваскулярных манжетах и по всему белому веществу. CD4+ Т-клетки, особенно Th1, накапливаются вокруг посткапиллярных венул на краю бляшки и также рассеиваются в белом веществе. В активных поражениях также наблюдается повышенная регуляция молекул адгезии и маркеров активации лимфоцитов и моноцитов, таких как IL2-R и CD26. Демиелинизация при активных поражениях не сопровождается разрушением олигодендроцитов. Напротив, во время хронических фаз заболевания поражения характеризуются потерей олигодендроцитов и, следовательно, присутствием в крови антител к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (MOG).

Диабет может относиться как к диабету 1, так и 2 типа. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, предоставляется в виде эффективной дозы для лечения пациента с диабетом 1 типа. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано здесь, предоставляется в виде эффективной дозы для лечения пациента с диабетом 2 типа.

Диабет 1 типа является аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунное заболевание возникает, когда система организма для борьбы с инфекцией (иммунная система) поражает часть тела. В случае диабета типа 1 поджелудочная железа вырабатывает мало или совсем не вырабатывает инсулин.

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации или чередовании совместно или перед ним, одновременно с или с последующим добавлением, с эффективным количеством, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента, например, для лечения расстройств, перечисленных здесь. Неограничивающие примеры вторых активных агентов для такой комбинированной терапии приведены ниже.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации или чередовании, по меньшей мере, с одним дополнительным ингибитором системы комплемента или вторым активным соединением с другим биологическим механизмом действия. В приведенном ниже описании и в настоящем документе, как правило, всякий раз, когда используются какие-либо термины, относящиеся к активному соединению, или его соли, или композиции, как описано в данном документе, следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или композиции считаются включенными, если не указано иное или не соответствует тексту.

В неограничивающих вариантах осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено вместе с ингибитором протеазы, растворимым регулятором комплемента, терапевтическим антителом (моноклональным или поликлональным), ингибитором компонента комплемента, агонистом рецептора или siRNA.

В других вариантах осуществления активное соединение, описанное здесь, вводят в комбинации или в чередовании с антителом против фактора некроза опухоли (TNF), включая, но не ограничиваясь ими,

инфликсимаб (Remicade), адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб или рецепторный белок слияния, такой как этанерцепт (Embrel).

В другом варианте осуществления активное соединение, описанное здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с анти-CD20 антителом, включая, но не ограничиваясь им,

ритуксимаб (Rituxan), адалимумаб (Humira), офатумумаб (Arzerra), тозитумомаб (Bexxar), обинутузумаб (Gazyva) или ибритумомаб (Zevalin).

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

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

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

В альтернативном варианте осуществления, активное соединение, описанное здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с IL23 ингибитор, включая, но не ограничиваясь им, рисанкизумаб.

В альтернативном варианте осуществления, активное соединение, описанное здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с анти-интерферон α антителом, включая, но не ограничиваясь им, сифалимумаб.

В альтернативном варианте осуществления, активное соединение, как описано здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с ингибитором киназы, например, но не ограничиваясь им, ингибитор JAK1/JAK3, например, но не ограничиваясь им, тофацитиниб (Xelianz). В альтернативном варианте осуществления, активное соединение, как описано здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с ингибитором JAK1/JAK2, например, но не ограничиваясь им, барицитиниб.

В альтернативном варианте осуществления, активное соединение, описанное здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с анти-VEGF агентом, например, но не ограничиваясь им: афлиберцепт (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ранибизумаб (Lucentis®: Genentech и Novartis); пегаптаниб (Macugen®; OSI Pharmaceuticals и Pfizer); бевацизумаб (Avastin; Genentech/Roche); лапатиниб (Tykerb); сунитиниб (Sutent); акситиниб (Inlyta); пазопаниб; сорафениб (Nexavar); понатиниб (Inclusig); регорафениб (Stivarga); кабозантиниб (Abometyx; Cometriq); вандетаниб (Caprelsa); рамуцирумаб (Cyramza); ленватиниб (Lenvima); цив-афлиберцепт (Zaltrap); цедираниб (Recentin); анкортан ацетат, скваламин лактат, и кортикостероиды.

В другом варианте осуществления активное соединение, описанное здесь, может быть введено в комбинации или в чередовании с ингибитором иммунной контрольной точки. Неограничивающие примеры ингибиторов контрольной точки включают анти-PD-1 или анти-PDL1 антитела, например, ниволумаб (Opdivo), пембролизумаб (Keytruda), пидилизумаб, AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company и Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro), и PD-L1/VISTA ингибитор CA-170 (Curis Inc.), атезолизумаб, дурвалумаб и KN035, или анти-CTLA4 антитела, например, ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus).

Неограничивающие примеры активных агентов, которые можно использовать в комбинации с активными соединениями, описанными здесь, представляют собой:

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

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

Терапевтические антитела: Экулизумаб/Солирис (Alexion Pharmaceuticals); Пекселизумаб (Alexion Pharmaceuticals); Офатумумаб (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox); TNX-558 (Tanox); TA106 (Taligen Therapeutics); Неутразумаб (G2 Therapies); Анти-пропердин (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S);

Ингибиторы компонента комплемента: Компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1,APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101,PEG-Cp40 (Amyndas);

Ингибиторы PDGF: Сорафениб Тозилат; Иматиниб Мезилат (STI571); Сунитиниб Малат; Понатиниб (AP24534); Акситиниб; Иматиниб (STI571); Нинтеданиб (BIBF 1120); Пазопаниб HCl (GW786034 HCl); Довитиниб (TKI-258, CHIR-258); Линифаниб (ABT-869); Креноланиб (CP-868596); Маситиниб (AB1010); Тивозаниб (AV-951); Мотесаниб Дифосфат (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Пазопаниб; KRN 633; Довитиниб (TKI-258) Лактилмолочная кислота; MK-2461; Тирфостин (AG 1296); Довитиниб (TKI258) Лактат; Сеннозид B; Сунитиниб; AZD2932; и Трапидил;

Агенты анти-фактора H или анти-фактора B: Анти-FB siRNA (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAмеры для CFB и CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 и AMY-301 (Amyndas);

Молекулы, нацеленные на C3 комплемента или CAP C3-конвертазу: TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Нафамостат (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); мини-CFH (Amyndas) Мирокоцепт (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CRIg/CFH; анти-CR3, анти-MASP2, анти-C1s, и анти-C1n молекулы: Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); и Imprime PGG (Biothera);

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

Другие: рекомбинантный человеческий MBL (rhMBL; Enzon Pharmaceuticals); имиды и производные глутаримида, такие как талидомид, леналидомид, помалидомид.

Дополнительные неограничивающие примеры, которые можно использовать в сочетании или чередовании с активным соединением, или его солью, или композицией, как описано в настоящем документе, включают следующие.

| **Неограничивающие примеры потенциальных медицинских препаратов для комбинированной терапии** | | | |
|---|---|---|---|
| **Наименование** | **Цель** | **Компания** | **Класс молекул** |
| LFG316 | C5 | Novartis/Morphosys | Моноклональное антитело |
| 4(1MEW)APL-1, APL-2 | C3/C3b | Apellis | Семейство Компстатина |
| 4(1MeW)POT-4 | C3/C3b | Potentia | Семейство Компстатина |
| Анти-C5 siRNA | C5 | Alnylam | Si-RNA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Анти-FB siRNA | CFB | Alnylam | SiRNA |
| ARC1005 | C5 | Novo Nordisk | Аптамеры |
| ATA | C5 | N.A. | Химическое соединение |
| Coversin | C5 | Volution Immuno-Pharmaceuticals | Белок мелкого животного |
| CP40/AMY-101,PEG-Cp40 | C3/C3b | Amyndas | Семейство Компстатина |
| CRIg/CFH | CAP C3 конвертаза | NA | Белок CFH |
| Cynryze | C1n/C1s | ViroPharma/Baxter | Очищенный белок человека |
| FCFD4514S | CFD | Genentech/Roche | Моноклональное антитело |
| H17 | C3 (C3b/iC3b) | EluSys Therapeutics | Моноклональное антитело |
| мини-CFH | CAP C3 конвертаза | Amyndas | Белок CFH |
| Мирокоцепт (APT070) | CAP и CCP C3 | NA | Белок CR1 |
| Мубодина | C5 | Adienne | Моноклональное антитело |
| RA101348 | C5 | Rapharma | Малая молекула |
| sCR1 (CDX-1135) | CAP и CP C3 | Celldex | Белок CR1 |
| SOBI002 | C5 | Swedish Orphan Biovitrum | Аффитело |
| SOMAмеры | C5 | SomaLogic | Аптамеры |
| SOMAмеры | CFB и CFD | SomaLogic | Аптамеры (SELEX) |
| TA106 | CFB | Alexion Pharmaceuticals | Моноклональное антитело |
| TNT003 | C1s | True North | Моноклональное антитело |
| TT30 (CR2/CFH) | CAP C3 конвертаза | Alexion | Белок CFH |
| TT32 (CR2/CR1) | CAP и CCP C3 | Alexion Pharmaceuticals | Белок CR1 |
| Нафамостат (FUT-175, Futhan) | C1s, CFD, другие протеазы | Torri Pharmaceuticals | Малая молекула |
| OMS721 | MASP-2 | Omeros | Моноклональное антитело |
| OMS906 | MASP-2 | Omeros | Моноклональное антитело |
| Bikaciomab, NM9308 | CFB | Novelmed | Моноклональное антитело |
| NM9401 | Пропердин | Novelmed | Моноклональное антитело |
| CVF, HC-1496 | C3 | InCode | Рекомбинантный пептид |
| ALXN1102/ALXN1103 (TT30) | C3-conv, C3b | Alexion Pharmaceuticals | Регулятор |
| rFH | C3-conv, C3b | Optherion | Регулятор |
| 5C6, AMY-301 | CFH | Amyndas | Регулятор |
| Erdigna | C5 | Adienne Pharma | Антитело |
| ARC1905 | C5 | Opthotech | Моноклональное антитело |

| | | | |
|---|---|---|---|
| MEDI7814 | C5/C5a | MedImmune | Моноклональное антитело |
| NOX-D19 | C5a | Noxxon | Аптамер (Шпигельмер) |
| IFX-1, CaCP29 | C5a | InflaRx | Моноклональное антитело |
| PMX53, PMX205 | C5aR | Cephalon, Teva | Пептидомиметик |
| CCX168 | C5aR | ChemoCentryx | Малая молекула |
| ADC-1004 | C5aR | Alligator Bioscience | Малая молекула |
| Анти-C5aR-151, NN8209; Анти-C5aR-215, NN8210 | C5aR | Novo Nordisk | Моноклональное антитело |
| Imprime PGG | CR3 | Biothera | Растворимый бета-глюкан |
| ANX005; ANX007 | C1q | Annexon | Моноклональное антитело |
| Лампализумаб | fD | Roche | Моноклональное антитело |
| авацинкаптад пегол | C5 | Opthotech | Аптамер |
| regenemab | C6 | Regenesance | Моноклональное антитело |
| BIVV020 | C1s | Bioverativ | Моноклональное антитело |
| PRO-02 | C2 | Broteio/Argen-x | Моноклональное антитело |
| 5C6, compsorbin | fH | Amyndas | Пептид |
| SOBI005 | C5 | Sobi | Белок |
| ISU305 | C5 | ISU ABXIS | Моноклональное антитело |
| Мубодина | C5 | Adienne | Моноклональное антитело |
| IFX-2, IFX-3 | C5a | InflaRx | Моноклональное антитело |
| ALS-205 | C5aR1 | Alsonex | Пептид |
| DF2593A | C5aR1 | Dompé | Малая молекула |
| IPH5401 | C5aR1 | Innate Pharma | Моноклональное антитело |
| C6-LNA | C6 | Regenesance | Олигонуклеотид |
| SKY59 | C5 | Roche | Моноклональное антитело |
| REGN3918 | C5 | Regeneron | Моноклональное антитело |
| Аптамеры к Фактору D | fD | Vitrisa Therapeutics | Аптамер |
| CLG561 | Пропердин | Novartis | Моноклональное антитело |
| Tesidolumab; LFG316 | C5 | Novartis и MorphoSys | Моноклональное антитело |

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено совместно с соединением, которое ингибирует фермент, который метаболизирует введенный ингибитор протеазы. В одном варианте осуществления соединение или соль может быть предоставлено совместно с ритонавиром.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с ингибитором комплемента C5 или ингибитором C5-конвертазы. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с экулизумабом, моноклональным антителом,

направленным на фактор C5 комплемента, и выпускаемым и продаваемым Alexion Pharmaceuticals под торговой маркой Солирис. Экулизумаб был одобрен U.S. FDA для лечения PNH и aHUS.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено совместно с соединением, которое ингибирует Фактор D комплемента. В одном варианте осуществления изобретения активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, как описано здесь, может использоваться в комбинации или чередовании с соединением, описанным в патенте США No. 6,653,340, Biocryst Pharmaceuticals, озаглавленном "Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation", описывающем конденсированные бициклические кольцевые соединения, которые являются потенциальными ингибиторами фактора D; Novartis PCT, патентной публикации WO2012/093101, озаглавленной "Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration", описывающей некоторые ингибиторы фактора D; Novartis, PCT патентных публикациях WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241, Bristol-Myers Squibb PCT, патентной публикации WO2004/045518, озаглавленной "Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function"; Japan Tobacco Inc., PCT патентной публикации WO1999/048492, озаглавленной "Amide derivatives and nociceptin antagonists"; Ferring B.V. and Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD., PCT патентной публикации WO1993/020099, озаглавленной "CCK and/or gastrin receptor ligands"; Alexion Pharmaceuticals, PCT патентной публикации WO1995/029697, озаглавленной "Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases"; или Achillion Pharmaceuticals, поданной заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017523 и патентной заявке США No. 14/631,090, озаглавленной "Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017538 и патентной заявке США No. 14/631,233, озаглавленной "Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017554 и патентной заявке США No. 14/631,312, озаглавленной "Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017583 и патентной заявке США No. 14/631,440, озаглавленной "Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017593 и патентной заявке США No. 14/631,625, озаглавленной "Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017597 и патентной заявке США No. 14/631,683, озаглавленной "Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017600 и патентной заявке США No. 14/631,785, озаглавленной "Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; и PCT заявке на патент No. PCT/US2015/017609 и патентной заявке США No. 14/631,828, озаглавленной "Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders."

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композицию, как описано здесь, вводят в комбинации с противовоспалительным лекарственным средством, противомикробным агентом, антиангиогенным агентом, иммунодепрессантом, антителом, стероидом, глазным антигипертензивным лекарственным средством или их комбинациями. Примеры таких агентов включают амикацин, anecortane ацетат, антрацендион, антрациклин, азол, амфотерицин B, бевацизумаб, камптотецин, цефуроксим, хлорамфеникол, хлоргексидин, хлоргексидин диглюконат, клотримазол, цефалоспорин, кортикостероиды, дексаметазон,

эконазол, цефтазидим, эпиподофиллотоксин, флуконазол, флуцитозин, фторпиримидины, фторхинолоны, гатифлоксацин, гликопептиды, имидазолы, итраконазол, ивермектин, кетоконазол, левофлоксацин, макролиды, миконазол, нитрат миконазола, моксифлоксацин, натамицин, неомицин, нистатин, офлоксацин, полигексаметилен бигуанид, преднизолон, преднизолон ацетат, пегаптаниб, аналоги платины, полимицин B, пропамидин изетионат, пиримидин нуклеозид, ранибизумаб, скваламин лактат, сульфонамиды, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триазолы, ванкомицин, агенты против васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), антитела против VEGF, фрагменты антител против VEGF, алкалоид барвинка, тимолол, бетаксолол, травопрост, латанопрост, биматопрост, бримонидин, дорзоламид, ацетазоламид, пилокарпин, ципрофлоксацин, азитромицин, гентамицин, тобрамицин, цефазолин, вориконазол, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет, диклофенак, непафенак, кеторолак, ибупрофен, индометацин, фторометолон, римексолон, анекортава, циклоспорин, метотрексат, такролимус, молекулы анти-PDGFR, а также их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, можно вводить в комбинации или поочередно, по меньшей мере, с одним иммунодепрессивным агентом. Иммунодепрессант в качестве неограничивающих примеров может представлять собой ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин или аскомицин, например Циклоспорин A (NEORAL®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например, рапамицин или его производное, например Сиролимус (RAPAMUNE®), Эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, азатиоприн, кампат 1H, модулятор рецептора S1P, например, финголимод или его аналог, анти IL-8 антитело, микофеноловую кислоту или ее соль, например, натриевую соль или ее пролекарство, например, Микофенолат мофетил (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Преднизон, ATGAM®, Тимоглобулин®, Брекинар натрия, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-деоксиспергуалин, трезперимус, лефлуномид ARAVA®, CTLAI-Ig, анти-CD25, анти-IL2R, базиликсимаб (SIMULECT®), даклизумаб (ZENAPAX®), мизорбин, метотрексат, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, Elidel®), CTLA4lg (абатацепт), белатацепт, LFA3lg, этанерцепт (продается как Enbrel® от Immunex), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), анти-LFA-1 антитело, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, gavilimomab, антитимоцитарный иммуноглобулин, siplizumab, алефацепт, эфализумаб, пентаза, месалазин, асакол, кодеина фосфат, бенорилат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак и индометацин, тоцилизумаб (Actemra), силтуксимаб (Sylvant), секукибумаб (Cosentyx), устекинумаб (Stelara), рисанкизумаб, сифалимумаб, аспирин и ибупрофен.

Примеры противовоспалительных агентов включают метотрексат, дексаметазон, дексаметазон спиртовой, дексаметазон натрия фосфат, фторометолон ацетат, фторометолон спиртовой, лотепреднол этабонат, медризон, преднизолон ацетат, преднизолон фосфат натрия, дифлупреднат, римексолон, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, лодоксамид трометамин, аспирин, ибупрофен, супрофен, пироксикам, мелоксикам, флубипрофен, напроксен, кетопрофен, теноксикам, диклофенак натрия, кетотифен фумарат, диклофенак натрия, непафенак, бромфенак, флурбипрофен натрий, супрофен, целекоксиб, напроксен, рофекоксиб, глюкокортикоиды, диклофенак и любые их комбинации. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, объединяют с одним или более нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), выбранными из напроксена натрия (Anaprox), целекоксиба (Celebrex), сулиндака (Clinoril), оксапрозина (Daypro), сальсалата (Disalcid), дифлунизала (Dolobid),

пироксикама (Feldene), индометацина (Indocin), этодолака (Lodine), мелоксикама (Mobic), напроксена (Naprosyn), набуметона (Relafen), кеторолака трометамина (Toradol), напроксена/эзомепразола (Vimovo), и диклофенака (вольтарен) и их комбинации.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композицию, как описано в настоящем документе, вводят в комбинации или с чередованием с омега-3 жирной кислотой или агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). Известно, что омега-3 жирные кислоты снижают уровень триглицеридов в сыворотке, ингибируя DGAT и стимулируя пероксисомальное и митохондриальное бета-окисление. Было обнаружено, что две омега-3 жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA), имеют высокое сродство как к PPAR-альфа, так и к PPAR-гамма. Масла из продуктов моря, например рыбий жир, являются хорошим источником EPA и DHA, которые, как было установлено, регулируют липидный метаболизм. Было обнаружено, что омега-3 жирные кислоты оказывают благотворное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно легкой степени гипертонии, гипертриглицеридемии и на активность фактора свертывания крови VII фосфолипидного комплекса. Омега-3 жирные кислоты снижают уровень триглицеридов в сыворотке, повышают уровень HDL-холестерина в сыворотке, снижают систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту пульса, а также снижают активность фактора свертывания крови VII - фосфолипидного комплекса. Кроме того, омега-3жирные кислоты, по-видимому, хорошо переносятся, не вызывая каких-либо серьезных побочных эффектов. Одной из таких форм омега-3 жирных кислот является концентрат омега-3, длинноцепочечных, полиненасыщенных жирных кислот из рыбьего жира, содержащий DHA и EPA, и продается под торговой маркой Omacor®. Такая форма омега-3 жирной кислоты описана, например, в патентах США Nos. 5,502,077, 5,656,667 и 5,698,594, раскрытия которых включены в настоящее описание посредством ссылки.

Рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR), являются членами суперсемейства ядерных рецепторов факторов транскрипции, активируемых лигандами, которое связаны с рецепторами ретиноидных, стероидных и тироидных гормонов щитовидной железы. Существует три различных подтипа PPAR, которые являются продуктами разных генов и обычно обозначаются как PPAR-альфа, PPAR-бета/дельта (или просто дельта) и PPAR-гамма. Общие классы фармакологических агентов, которые стимулируют пероксисомальную активность, известны как агонисты PPAR, например, агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-гамма и агонисты PPAR-дельта. Некоторые фармакологические агенты представляют собой комбинации агонистов PPAR, такие как альфа/гамма-агонисты и т.д., а некоторые другие фармакологические агенты обладают двойной активностью агонистов/антагонистов. Фибраты, такие как фенофибрат, безафибрат, клофибрат и гемфиброзил, являются агонистами PPAR-альфа и используются у пациентов для снижения содержания липопротеинов, богатых триглицеридами, для повышения уровня HDL и снижения плотности атерогенных LDL. Фибраты обычно вводят перорально таким пациентам. Фенофибрат или 2-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-2-метил-пропановая кислота, 1-метилэтиловый эфир, известен в течение многих лет как в медицинских целях действующее вещество благодаря своей эффективности в снижении уровня триглицеридов и холестерина в крови.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в сочетании с анти-VEGF агентом. Неограничивающие примеры анти-VEGF агентов включают, но не ограничиваются ими, афлиберцепт

(Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ранибизумаб (Lucentis®: Genentech и Novartis); пегаптаниб (Macugen®; OSI Pharmaceuticals и Pfizer); бевацизумаб (Avastin; Genentech/Roche); лапатиниб (Tykerb); сунитиниб (Sutent); акситиниб (Inlyta); пазопаниб; сорафениб (Nexavar); понатиниб (Inclusig); регорафениб (Stivarga); кабозантиниб (Abometyx; Cometriq); вандетаниб (Caprelsa); рамуцирумаб (Cyramza); ленватиниб (Lenvima); цив-афлиберцепт (Zaltrap); цедираниб (Recentin); ацетат анекортана, лактат скваламина и кортикостероиды, включая, без ограничения, триамцинолона ацетонид.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в сочетании с ингибитором C5 комплемента, например, ингибитором C5 комплемента, описанным здесь и в таблице выше, озаглавленной Неограничивающие примеры потенциальных терапевтических средств для комбинированной терапии, включая, но не ограничиваясь этим, экулизумаб; LFG316 (Novartis/Morphosys); Анти-C5 siRNA (Alnylam); ARC1005 (Novo Nordisk); коверсин (Volution Immuno-Pharmaceuticals); мубодин (Adienne Pharma); RA101348 (Ra Pharma); SOBI002 (Swedish Orphan Biovitrum); SOMAmers (SomaLogic); Erdigna (Adienne Pharma); ARC1905 (Opthotech); MEDI7814 (MedImmune); NOX-D19 (Noxxon); IFX-1, CaCP29 (InflaRx); PMX53, PMX205 (Cephalon, Teva); CCX168 (ChemoCentryx); АЦП-1004 (Alligator Bioscience); и анти-C5aR-151, NN8209; Анти-C5aR-215, NN8210 (Novo Nordisk)

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации с анти-пропердиновым агентом, например, анти-пропердиновым агентом, как описано выше, включая, но не ограничиваясь им, NM9401 (Novelmed).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации с ингибитором C3 комплемента, например, ингибитором C3 комплемента, описанным выше, включая, но не ограничиваясь ими, компстатин или аналоги компстатина, например, компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1,APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas) молекулы, нацеленные на C3 комплемента или CAP C3 конвертазу: TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); нафамостат (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); мини-CFH (Amyndas), мирокоцепт (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); и CRIg/CFH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации с B агентом анти-фактора H или анти-фактора, выбранного из Анти-FB siRNA (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche), SOMAmers для CFB и CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 и AMY-301 (Amyndas).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного

количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации с анти-MASP2, анти-C1s или анти-CR3 молекулами, например, но не ограничиваясь ими: Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); и Imprime PGG (Biothera).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации с ингибитором PDGF, например, как описано здесь, включая, но не ограничиваясь им, Сорафениб Тозилат; Иматиниб Мезилат (STI571); Сунитиниб Малат; Понатиниб (AP24534); Акситиниб; Иматиниб (STI571); Нинтеданиб (BIBF 1120); Пазопаниб HCl (GW786034 HCl); Довитиниб (TKI-258, CHIR-258); Линифаниб (ABT-869); Креноланиб (CP-868596); Маситиниб (AB1010); Тивозаниб (AV-951); Мотесаниб Дифосфат (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Пазопаниб; KRN 633; Довитиниб (TKI-258), Лактилмолочную кислоту; MK-2461; Тирфостин (AG 1296); Довитиниб (TKI258) Лактат; Сеннозид B; Сунитиниб; AZD2932; и Трапидил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, с дополнительным ингибитором системы комплемента или другого активного соединения с различным биологическим механизмом действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации или при чередовании с экулизумабом. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации или при чередовании с CP40. В одном варианте осуществления дополнительный агент представляет собой пегилированный CP40. CP40 является ингибитором пептида, который демонстрирует сильное сродство к C3b и ингибирует гемолиз эритроцитов пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH). В одном варианте осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор компонента комплемента, например, но не ограничиваясь им, Компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1,APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas); ингибитор PDGF, например, но не ограничиваясь ими, Сорафениб Тозилат; Иматиниб Мезилат (STI571); Сунитиниб Малат; Понатиниб (AP24534); Акситиниб; Иматиниб (STI571); Нинтеданиб (BIBF 1120); Пазопаниб HCl (GW786034 HCl); Довитиниб (TKI-258, CHIR-258); Линифаниб (ABT-869); Креноланиб (CP-868596); Маситиниб (AB1010); Тивозаниб (AV-951); Мотесаниб Дифосфат (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Пазопаниб; KRN 633; Довитиниб (TKI-258) Лактилмолочная кислота; MK-2461; Тирфостин (AG 1296); Довитиниб (TKI258) Лактат; Сеннозид B; Сунитиниб; AZD2932; и Трапидил; агент анти-фактора H или анти-фактора B, например анти-FB siRNA (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche), SOMAмерс для CFB и CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6, и AMY-301 (Amyndas); молекулу, нацеленную на комплемент C3 или CAP C3-конвертазу, например, но не ограничиваясь им, TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Нафамостат (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308

(Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode), ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Мирокоцепт (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CRIg/CFH, an анти-CR3, анти-MASP2, анти-C1s, или анти-C1n молекулу, например, но не ограничиваясь им, Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); и Imprime PGG (Biothera).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ревматоидного артрита путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, в комбинации или при чередовании с дополнительным ингибитором системы комплемента, или активным агентом, который функционирует через другой механизм действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ревматоидного артрита путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации или при чередовании с метотрексатом. В некоторых вариантах осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, вводится в комбинации или при чередовании с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из: салицилатов, включая аспирин (Anacin, Ascriptin, Bayer Aspirin, Ecotrin) и салсалат (Mono-Gesic, Salgesic); нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (NSAID); неселективные ингибиторы ферментов циклооксигеназы (COX-1 и COX-2), включая диклофенак (Cataflam, Voltaren), ибупрофен (Advil, Motrin), кетопрофен (Orudis), напроксен (Aleve, Naprosyn), пироксикам (Feldene), этодолак (Lodine), индометацин, оксапрозин (Daypro), набуметон (Relafen) и мелоксикам (Mobic); селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), включая целекоксиб (Celebrex); модифицирующие заболевание противоревматические препараты (DMARD), в том числе азатиоприн (Imuran), циклоспорин (Sandimmune, Neoral), соли золота (Ridaura, Solganal, Aurolate, Myochrysine), гидроксихлорохин (Plaquenil), лефлуномид (Arava), метотрексат (Rheumatrex), пеницилламин (Cuprimine) и сульфасалазин (Azulfidine); биологические препараты, включая абатацепт (Orencia), этанерцепт (Enbrel), инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira) и анакинра (Kineret); кортикостероиды, включая бетаметазон (Celestone Soluspan), кортизон (Cortone), дексаметазон (Decadron), метилпреднизолон (SoluMedrol, DepoMedrol), преднизолон (Delta-Cortef), преднизон (Deltasone, Orasone) и триамцинолон (Aristocort); соли золота, включая ауранофин (Ridaura); Ауротиоглюкоза (Solganal); Aurolate; Myochrysine; или любая их комбинация.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения рассеянного склероза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации или при чередовании с дополнительным ингибитором системы комплемента, или активным агентом, который функционирует через другой механизм действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения рассеянного склероза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества активного соединения, или его соли, или композиции, как описано здесь, в комбинации или при чередовании с кортикостероидом. Примеры кортикостероидов включают, но не ограничиваются ими, преднизон, дексаметазон, солумедрол и метилпреднизолон. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, комбинируют, по меньшей мере,

с одним лекарственным средством от рассеянного склероза, например, выбранным из: Aubagio (терифлуномид), Avonex (интерферон бета-1a), Betaseron (интерферон бета-1b), Copaxone (глатирамер ацетат), экставиа (интерферон бета-1b), гилениа (финголимод), лемтрада (алемтузумаб), новантрон (митоксантрон), плегриди (пегинтерферон бета-1a), ребиф (интерферон бета-1a), Tecfidera (диметилфумарат), Tysabri (натализумаб), Solu-Medrol (метилпреднизолон), высокие дозы перорального приема дельтазона (преднизон), H.P. Acthar Gel (ACTH), или их комбинации.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, полезен в комбинации с другим фармацевтическим агентом для улучшения или уменьшения побочного действия агента. Например, в одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может использоваться в комбинации с адаптивной терапией клеточного переноса для уменьшения ассоциированного воспалительного ответа, связанного с такими терапиями, например, опосредованного цитокинами ответа, такого как синдром высвобождения цитокинов. В одном варианте осуществления адаптивная терапия клеточного переноса включает использование химерных антигенных рецепторов Т-клеток (CAR T). В одном варианте осуществления адаптивная терапия переноса клеток включает использование Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR T) или дендритной клетки для лечения гематологической или солидной опухоли, например, гематологического рака, связанного с В-клеткой. В одном варианте осуществления гематологическая или солидная опухоль представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), неходжкинскую лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), рак поджелудочной железы, глиобластому или опухоль, которая экспрессирует CD19.

В дополнительном альтернативном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с экулизумабом для лечения PNH, aHUSs, STEC-HUS, ANCA-васкулита, AMD, CAD, C3-гломерулопатии, например, DDD или C3GN, хронического гемолиза, нейромиелита зрительного нерва или отторжения трансплантата. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с компстатином или производными компстатина для лечения PNH, aHUSs, STEC-HUS, ANCA-васкулита, AMD, CAD, C3-гломерулопатии, например, DDD или C3GN, хронического гемолиза, нейромиелита зрительного нерва или отторжения трансплантата. В одном варианте осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор компонента комплемента, например, но не ограничиваясь им, компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1,APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101,PEG-Cp40 (Amyndas); ингибитор PDGF, например, но не ограничиваясь ими, Сорафениб Тозилат; Иматиниб Мезилат (STI571); Сунитиниб Малат; Понатиниб (AP24534); Акситиниб; Иматиниб (STI571); Нинтеданиб (BIBF 1120); Пазопаниб HCl (GW786034 HCl); Довитиниб (TKI-258, CHIR-258); Линифаниб (ABT-869); Креноланиб (CP-868596); Маситиниб (AB1010); Тивозаниб (AV-951); Мотесаниб Дифосфат (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Пазопаниб; KRN 633; Довитиниб (TKI-258) лактилмолочная кислота; MK-2461; Тирфостин (AG 1296); Довитиниб (TKI258) Лактат; Сеннозид B; Сунитиниб; AZD2932; и Трапидил; агент анти-фактор H или анти-фактор B, например, анти-FB siRNA (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAмеры для CFB и CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6, и AMY-301 (Amyndas); молекулу, нацеленную на комплемент C3 или CAP C3 конвертазу, например, но не ограничиваясь ими, TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals);

Нафамостат (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); мини-CFH (Amyndas) Мирокоцепт (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CRIg/CFH, анти-CR3, анти-MASP2, анти-C1s, или анти-C1n молекулы, например, но не ограничиваясь ими, Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); и Imprime PGG (Biothera).

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

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

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композицию, как описано здесь, дозируют в комбинации с обычным лечением DLE для лечения волчанки у субъекта, нуждающегося в этом.

Примеры обычных способов лечения DLE включают мази или кремы с кортикостероидами для местного применения, такие как триамцинолона ацетонид, флуоцинолон, флурандренолид, валерат бетаметазона или дипропионат бетаметазона. Резистентные бляшки могут быть инъецированы внутрикожным кортикостероидом. Другие возможные способы лечения DLE включают ингибиторы кальциневрина, такие как крем пимекролимус или мазь такролимус. Особо стойкие случаи можно лечить с помощью системных противомалярийных лекарственных препаратов, таких как гидроксихлорохин (PLAQUENIL).

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с метотрексатом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с азатиоприном для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с нестероидным противовоспалительным лекарственным средством для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с кортикостероидом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с белимумабом (Benlysta) для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с гидроксихлорохином (Plaquenil) для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с сифалимумабом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с OMS721 (Omeros) для лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано здесь, может быть предоставлено в комбинации с OMS906 (Omeros) для лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления расстройство, опосредованное комплементом, представляет собой, например, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (TTP) или aHUS.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с противовоспалительным агентом, иммунодепрессивным агентом или анти-цитокиновым агентом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств (например, адаптивная Т-клеточная терапия (ACT), такая как Т-клеточная терапия CAR или терапия моноклональными антителами). В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано здесь, может быть предоставлено в комбинации с кортикостероидом, например преднизоном, дексаметазоном, солумедролом и метилпреднизолоном, и/или антицитокиновыми соединениями, нацеленными, например, на IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGFβ.

В одном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с ингибитором цитокинов, включая, но не ограничиваясь этим, адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, протопик, эфализумаб, алефасепт, анакинра, силтуксимаб, секукибумаб, устекинумаб, голимумаб и тоцилизумаб или их комбинации. Дополнительные противовоспалительные агенты, которые можно использовать в комбинации с активным соединением, или его солью, или композицией, как описано здесь, включают, но не ограничиваются ими, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство(а) (NSAID); подавляющий цитокины противовоспалительное лекарственное средство(а) (CSAID); CDP-571/BAY-10-3356 (гуманизированное анти-TNFα антитело; Celltech/Bayer); cA2/инфликсимаб (химерное анти-TNFα антитело; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/этанерцепт (75 kD слитый белок рецептор-ФНО-IgG; Immunex); 55 kdTNF -IgG (55 kD TNF рецептор-IgG слитый белок; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (не истощающее приматизированное анти-CD4 антитело; IDEC/SmithKline); DAB 486-IL-2 и/или DAB 389-IL-2 (слитые белки IL-2; Seragen); Анти-Tac (гуманизированный анти-IL-2Rα; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; рекомбинантный IL-10, противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); Агонисты IL-4; IL-10 и/или IL-4 (например, антитела-агонисты); IL-1RA (антагонист рецептора IL-1; Synergen/Amgen); анакинра (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (растворимый белок, связывающий TNF); R973401 (ингибитор фосфодиэстеразы типа IV); МК-966 (ингибитор ЦОГ-2); Илопрост, лефлуномид (противовоспалительное и цитокиновое ингибирование); транексамовую кислоту (ингибитор активации плазминогена); Т-614 (ингибитор цитокинов); простагландин Е1; Тенидап (нестероидный противовоспалительный препарат); Напроксен (нестероидный противовоспалительный препарат); Мелоксикам (нестероидный противовоспалительный препарат); Ибупрофен (нестероидный противовоспалительный препарат); Пироксикам (нестероидный

противовоспалительный препарат); Диклофенак (нестероидный противовоспалительный препарат); Индометацин (нестероидный противовоспалительный препарат); сульфасалазин; азатиоприн; ингибитор ICE (ингибитор фермента, превращающего фермент интерлейкин-1β); ингибитор zap-70 и/или lck (ингибитор тирозинкиназы zap-70 или lck); Ингибиторы TNF-конвертазы; анти-IL-12 антитела; анти-IL-18 антитела; ингибиторы интерлейкина-11; интерлейкина-13; интерлейкина-17; золото; пеницилламин; хлорохин; хлорамбуцил; гидроксихлорохин; циклоспорин; циклофосфамид; анти-тимоцитарный глобулин; анти-CD4 антитела; CD5-токсины; перорально вводимые пептиды и коллаген; лобензарит динатрия; регуляторы цитокинов (CRAB) HP228 и HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); антисмысловые фосфоротиоатные олигодезоксинуклеотиды ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); растворимый рецептор комплемента 1 (TP10; T Cell Sciences, Inc.); преднизон; орготеин; гликозаминогликана полисульфат; миноциклин; анти-IL2R антитела; морские и растительные липиды (жирные кислоты морских животных и растений); ауранофин; фенилбутазон; меклофенамовая кислота; флуфенамовая кислота; иммунный глобулин для внутривенного введения; зилеутон; микофеноловая кислота (RS-61443); такролимус (FK-506); сиролимус (рапамицин); амиприлоза (терафектин); кладрибин (2-хлордезоксиаденозин).

В конкретном варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с кортикостероидом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в настоящем документе, может быть предоставлено в комбинации с этарнецептом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в данном документе, может быть предоставлено в комбинации с тоцилизумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в данном документе, может быть предоставлено в комбинации с этарнецептом и тоцилизумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в данном документе, может быть предоставлено в комбинации с инфликсимабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств. В другом варианте осуществления активное соединение, или его соль, или композиция, как описано в данном документе, может быть предоставлено в комбинации с голимумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических препаратов или биотерапевтических средств.

## КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ИЛИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества профилактической антибактериальной вакцины перед введением

активного соединения, его соли или композиции при любом из описанных здесь расстройств. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества профилактического антибактериального лекарственного средства, такого как фармацевтическое лекарственное средство, до введения активного соединения или его соли или композиция для любого из расстройств, описанных здесь. В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества антибактериальной вакцины после введения активного соединения, или его соли, или композиции для любого из описанных здесь нарушений. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества антибактериального лекарственного средства, такого как фармацевтическое лекарственное средство, после введения активного соединения, или его соли, или композиции для любого из расстройств, описанных здесь. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой PNH, C3G или aHUS. В одном варианте осуществления пациент получил орган или другую ткань или биологическую жидкость для трансплантации. В одном варианте осуществления пациенту также вводят экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композицию, как описано в настоящем документе, вводят пациенту одновременно с субъектом после профилактического введения вакцины против бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления расстройство, опосредованное комплементом, представляет собой PNH, C3G или aHUS. В одном варианте осуществления субъект получил трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления субъекту также вводят экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композицию, как описано в настоящем документе, вводят субъекту одновременно с профилактическим введением вакцины против бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления расстройство, опосредованное комплементом, представляет собой PNH, C3G или aHUS. В одном варианте осуществления субъект получил трансплантацию органа или другой ткани или биологической жидкости. В одном варианте осуществления субъекту также вводят экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композицию, как описано здесь, вводят субъекту, и в течение периода введения соединения или соли субъекту вводят вакцину против бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления расстройство, опосредованное комплементом, представляет собой PNH, C3G или aHUS. В одном варианте осуществления субъект получил трансплантацию органа или другой ткани или биологической жидкости. В одном варианте осуществления субъекту также вводят экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения субъекту вводят активное соединение, или его соль, или композицию, как описано здесь, в комбинации с соединением-антибиотиком во время введения ингибитора фактора D. В одном варианте осуществления расстройство, опосредованное комплементом, представляет собой PNH, C3G или aHUS. В одном варианте осуществления субъект получил трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления субъекту также вводят экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композицию, как описано в настоящем документе, вводят субъекту после профилактического введения вакцины против бактериальной

инфекции и в комбинации с антибиотическим соединением во время введения ингибитора фактора D. В одном варианте осуществления заболевание, опосредованное комплементом, представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления субъект получил трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном воплощении субъекту также вводят экулизумаб. В одном варианте осуществления субъекту перед получением активного соединения, или его соли, или композиции, как описано в настоящем документе, вводят вакцину против бактериальной инфекции, вызванной бактерией Neisseria meningitidis. В одном варианте осуществления субъекту вводят вакцину против бактериальной инфекции, вызванной бактерией Haemophilus influenzae. В одном варианте осуществления Haemophilus influenzae представляет собой Haemophilus influenzae серотипа B (Hib). В одном варианте осуществления субъекту вводят вакцину против бактериальной инфекции, вызванной Streptococcus pneumoniae. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъекту вводят вакцину против бактериальной инфекции, вызванной бактерией Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneumoniae, или комбинации одной или более из Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneumoniae. В одном варианте осуществления субъекту вводят вакцину против бактериальной инфекции, вызываемой бактерией Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae и Streptococcus pneumoniae.

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

В одном варианте осуществления субъект вакцинируется одной или более вакцинами, выбранными из, но не ограничиваясь ими, вакцины против брюшного тифа, живой (Vivotif Berna Vaccine, PaxVax), полисахаридной вакцины против брюшного тифа Vi (Typhim Vi, Sanofi), пневмококковой 23-поливалентной вакцины, PCV13 (Pneumovax 23, Merck), пневмококковой 7-валентной вакцины, PCV7 (Prevnar, Pfizer), пневмококковой 13-валентной вакцины, PCV13 (Prevnar 13, Pfizer), гемофильной тип b конъюгированной вакцины (prp-t) (ActHIB, Sanofi; Hibrix, GSK), гемофильной тип b конъюгированной вакцины (hboc) (HibTITER, Neuron Biotech), гемофильной тип b конъюгированной вакцины (prp-omp) (PedvaxHIB, Merck), гемофильной тип b конъюгированной вакцины (prp-t)/менингококковой конъюгированной вакцины (MenHibrix, GSK), гемофильной тип b конъюгированной вакцины (prp-t)/ менингококковой конъюгированной вакцины/вакцины против гепатита B ( Comvax, Merck), менингококковой полисахаридной вакцины (Menomune A/C/Y/W-135, Sanofi), менингококковой конъюгатной вакцины/дифтерийного конъюгата CRM197 (Menveo, GSK; Menactra, Sanofi), вакцины против менингококка группы B (Bexsero, GSK; Trumenba, Pf), адсорбированной сибирсеязвенной вакцины (Biothrax, Emergent Biosolutions), анатоксин столбняка (Te Anatoxal Berna, Hendricks Regional Health), бациллы Кальметта-Герена, живой, внутрипузырной (TheraCys, Sanofi; Tice BCG, Organon), противохолерной

вакцины, живой, оральной (Vachora, Sanofi; Dukoral, SBL Vaccines; ShanChol, Shantha Biotec; Micromedex, Truven Health), столбнячных токсоидов и дифтерии (Tdap; Decavac, Sanofi; Tenivac, Sanofi; td, Massachusetts Biological Labs), дифтерии, и столбнячных токсоидов, и коклюша (DTap; Daptacel, Sanofi; Infanrix, GSK; Tripedia, Sanofi), дифтерии и столбнячных токсоидов, коклюша/полиомиелита (Kinrix, GSK; Quadracel, Sanofi), дифтерии и столбнячных токсоидов, коклюша/гепатита B/полиомиелита (Pediarix, GSK), дифтерия и столбнячных токсоидов, коклюша/полиомиелита, гемофильной инфекции типа b (Pentacel, Sanofi) и/или дифтерии и коклюша (Tdap; Boostrix, GSK; Adacel, Sanofi), или их комбинации.

Как описано выше, субъекту, получающему соединение по настоящему изобретению для лечения расстройства, профилактически вводят антибиотическое соединение в дополнение к описанному здесь ингибитору фактора D. В одном варианте осуществления субъекту вводят соединение-антибиотик на время введения активного соединения для уменьшения развития бактериальной инфекции. Соединения-антибиотики для одновременного введения с ингибитором фактора D, описанные здесь, могут быть любыми антибиотиками, полезными для предотвращения или уменьшения воздействия бактериальной инфекции. Антибиотики хорошо известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, амикацин (Amikin), гентамицин (Garamycin), канамицин (Kantrex), неомицин (Heo-Fradin), нетилмицин (Netromycin), тобрамицин (Nebcin), паромомицин (Humatin), стрептомицин, спектиномицин (Trobicin), гелданамицин, гербимицин, рифаксимин (Xifaxan), лоракарбеф (Lorabid), эртапенем (Invanz), дорипенем (Doribax), имипенем/циластатин (Primaxin), меропенем (Merrem), цефадроксил (Duricef), цефазолин (Ancef), цефалотин (Keflin), цефалексин (Keflex), цефаклор (Distaclor), цефамандол (Mandol), цефокситин (Mefoxin), цефпрозил (Cefzil), цефуроксим (Ceftin, Zinnat), цефиксим (Cefspan), цефдинир (Omnicef, Cefdiel), цефдиторен (Spectracef, Meiact), цефоперазон (Cefobid), цефотаксим (Claforan), цефподоксим (Vantin), цефтазидим (Fortaz), цефтибутен (Cedax), цефтизоксим (Cefizox), цефтриаксон (Rocephin), цефепим (Maxipime), цефаролин фозамил (Teflaro), цефтобипрол (Zeftera), тейкопланин (Targocid), ванкомицин (Vancocin), телаванцин (Vibativ), дальбаванцин (Dalvance), оритаванцин (Orbactiv), клиндамицин (Cleocin), линкомицин (Lincocin), даптомицин (Cubicin), азитромицин (Zithromax, Sumamed, Xithrone), кларитромицин (Biaxin), диритромицин (Dynabac), эритромицин (Erythocin, Erythroped), рокситромицин, тролеандомицин (Tao), телитромицин (Ketek), спирамицин (Rovamycine), азтреонам (Azactam), фуразолидон (Furoxone), нитрофурантоин (Macrodantin, Macrobid), линезолид (Zyvox), позизолид, радезолид, торезолид, амоксициллин (Novamox, Amoxil), ампициллин (Principen), азлоциллин, карбенициллин (Geocillin), клоксациллин (Tegopen), диклоксациллин (Dynapen), флуклоксациллин (Floxapen), мезлоциллин (Mezlin), метициллин (Staphcillin), нафциллин (Unipen), оксациллин (Prostaphlin), пенициллин G (Pentids), пенициллин V (Veetids (Pen-Vee-K), пиперациллин (Pipracil), пенициллин G (Pfizerpen), темоциллин (Negaban), тикарциллин (Ticar), амоксициллин/клавуланат (Augmentin), ампициллин/сульбактам (Unasyn), пиперациллин/тазобактам (Zosyn), тикарциллин/клавуланат (Timentin), бацитрацин, колистин (Coly-Mycin-S), полимиксин B, ципрофлоксацин (Cipro, Ciproxin, Ciprobay), эноксацин (Penetrex), гатифлоксацин (Tequin), гемифлоксацин (Factive), левофлоксацин (Levaquin), ломефлоксацин (Maxaquin), моксифлоксацин (Avelox), налидиксовая кислота (NegGram), норфлоксацин (Noroxin), офлоксацин (Floxin, Ocuflox), тровафлоксацин (Trovan), грепафлоксацин (Raxar), спарфлоксафин (Zagam), темафлоксацин (Omniflox), мафенид (Sulfamylon), сульфацетамид (Sulamyd, Bleph-10), сульфадиазин (Micro-Sulfon), сульфадиазин серебра (Silvadene), сульфадиметоксин (Di-Methox, Albon), сульфаметизол (Thiosulfil Forte), сульфаметоксазол (Gantanol), сульфаниламид, сульфасалазин (Azulfidine),

сульфизоксазол (Gantrisin), триметоприм-сульфаметоксазол (Co-trimoxazole) (TMP-SMX) (Bactrim, Septra), сульфонамидохризоидин (Prontosil), демеклоциклин (Declomycin), доксициклин (Vibramycin), миноциклин (Minocin), окситетрациклин (Terramycin), тетрациклин (Sumycin, Achromycin V, Steclin), клофазимин ((Lamprene), дапсон (Avlosulfon), капреомицин (Capastat), циклосерин (Seromycin), этамбутол (Myambutol), этионамид (Trecator), изониазид (I.N.H.), пиразинамид (Aldinamide), рифампицин (Rifadin, Rimactane), рифабутин (Mycobutin), рифапентин (Priftin), стрептомицин, арсфенамин (Salvarsan), хлорамфеникол (Chloromycetin), фосфомицин (Monurol, Monuril), фузидиевая кислота (Fucidin), метронидазол (Flagyl), мупироцин (Bactroban), платензимицин, хинупристин/дальфопристин (Synercid), тиамфеникол, тигециклин (Tigacyl), тинидазол (Tindamax Fasigyn), триметоприм (Proloprim, Trimpex), и/или теиксобактин, или их комбинация.

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

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ**

**СОКРАЩЕНИЯ**

| | |
|---|---|
| ACN | Ацетонитрил |
| Ac | Ацетил |
| $Ac_2O$ | Уксусный ангидрид |
| AcOEt, EtOAc | Этилацетат |
| AcOH | Уксусная кислота |
| $Boc_2O$ | ди-*трет*-бутилдикарбонат |
| Bu | Бутил |
| CAN | Нитрат церия аммония |
| CBz | Карбоксибензил |
| CDI | Карбонилдиимидазол |
| $CH_3OH$, MeOH | Метанол |
| CsF | Фторид цезия |
| CuI | Иодид меди |
| DCM, $CH_2Cl_2$ | Дихлорметан |
| DIEA, DIPEA | N,N-диизопропилэтиламин |
| DMA | N,N-диметилацетамид |
| DMAP | 4-Диметиламинопиридин |
| DMF | N,N-диметилформамид |
| DMS | Диметилсульфид |
| DMSO | Диметилсульфоксид |

| | |
|---|---|
| DPPA | Дифенилфосфорилазид |
| EDCI | 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид |
| EEDQ | N-Этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин |
| Et | Этил |
| $Et_3N$, TEA | Триэтиламин |
| EtOAc | Этилацетат |
| EtOH | Этанол |
| HATU | 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат |
| HCl | Соляная кислота |
| HOBT | Гидроксибензотриазол |
| iBu, *i*-Bu, isoBu | Изобутил |
| iPr, *i*-Pr, isoPr | Изопропил |
| $^{i}Pr_2NEt$ | N,N-диизопропилэтиламин |
| $K_2CO_3$ | Карбонат калия |
| LiOH | Гидроксид лития |
| Me | Метил |
| MeI | Метилиодид |
| Ms | Мезил |
| MsCl | Мезилхлорид |
| MTBE | Метил $^{t}$бутилэфир |
| $Na_2SO_4$ | Сульфат натрия |
| NaCl | Хлорид натрия |
| NaH | Гидрид натрия |
| $NaHCO_3$ | Бикарбонат натрия |
| NBS | N-бромсукцинимид |
| NCS | N-хлорсукцинимид |
| $NEt_3$ | Триметиламин |
| NMP | N-Метил-2-пирролидон |
| PCC | Пиридиния хлорхромат |
| $Pd(OAc)_2$ | Ацетат палладия |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) |
| $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ | Бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид |
| $Pd(PPh_3)_4$ | Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) |
| Pd/C | Палладий на угле |
| $Pd_2(dba)_3$ | Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) |
| PMB | 4-Метоксибензиловый эфир |
| $PPh_3$ | Трифенилфосфин |

| | |
|---|---|
| Pr | Пропил |
| Py, py | Пиридин |
| RT | Комнатная температура |
| T3P | Пропан-фосфоновой кислоты ангидрид |
| TBAF | Тетра-н-бутиламмония фторид |
| TBAT | Тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат |
| tBu, *t*-Bu | *Трет*-бутил |
| tBuOK | *трет*-Бутоксид калия |
| TEA | Триметиламин |
| $Tf_2O$ | Трифторметансульфоновый ангидрид |
| TFA | Трифторуксусная кислота |
| THF | Тетрагидрофуран |
| TMS | Триметилсилан |
| TMSBr | Бромтриметилсилан |
| $t_R$ | Время удерживания |
| Troc | 2,2,2-Трихлорэтоксикарбонил хлорид |
| $Zn(CN)_2$ | Цианид цинка |

**Общие методики**

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

**Методика А ЖХ**

Прибор: Waters Acquity Ultra Performance LC

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

Температура колонки: 40°C

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

Скорость потока: 0.8 мл/мин

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

Детектирование: УФ (PDA), ELS и MC (SQ в режиме электронной ионизации (EI))

**Методика В ЖХ**

Прибор: Shimadzu LC-2010A HT

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

Температура колонки: 40°C

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

Скорость потока: 3 мл/мин

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

Детектирование: УФ (220/254 нм)

**Методика C ЖХ**

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

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

Температура колонки: температура окружающей среды

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

Скорость потока: 1.0 мл/мин

Градиент:

| время (мин) | 0.0 | 15 | 20 | 23 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|
| % B | 10 | 100 | 100 | 10 | 10 |

Детектирование: (210-400 нм)

**Методика D ЖХ**

Прибор: Shimadzu ЖХ 20AD система с детектором PDA

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

Температура колонки: температура окружающей среды

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

Скорость потока: 1.0 мл/мин

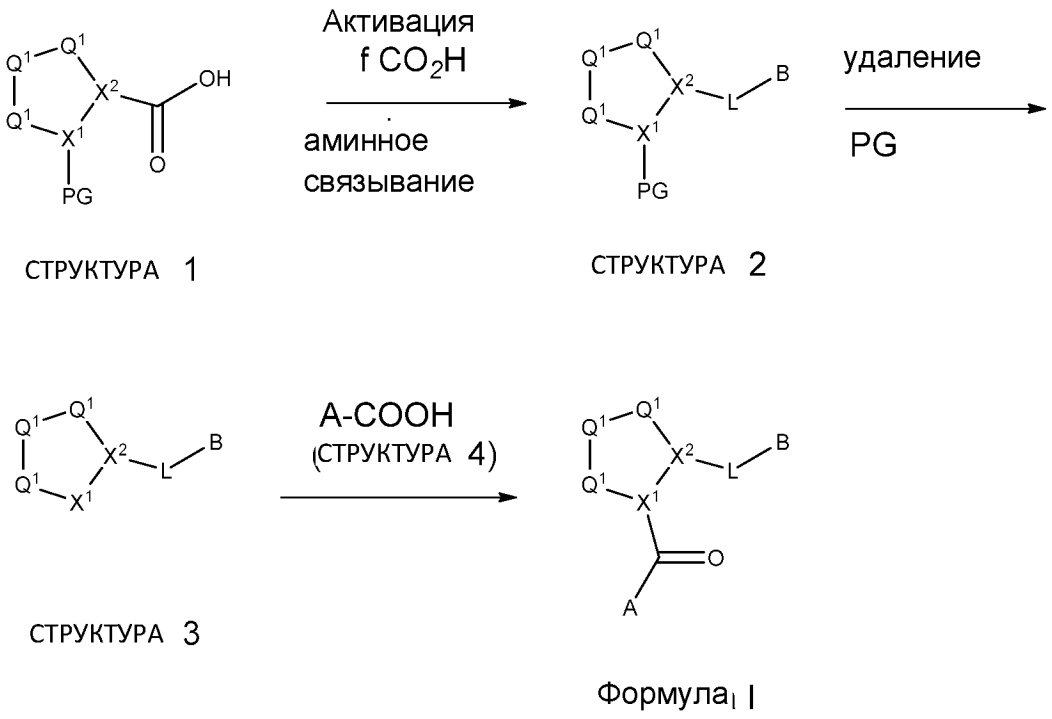
Градиент:

| время (мин) | 0.0 | 15 | 20 | 23 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|
| % B | 10 | 100 | 100 | 10 | 10 |

Детектирование: (210-400 нм)

**ПРИМЕР 1. ОБЩИЙ ПУТЬ СИНТЕЗА**

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из центрального ядра. В одном варианте осуществления, например, Структура центрального ядра 1 представляет собой N-защищенную аминокислоту, где $X^1$ представляет собой азот, а PG = защитную группу. В одном варианте осуществления центральное ядро связано с амином с образованием амида Структуры 2 (где L-B включает фрагмент C(O)N). Затем со Структуры 2 может быть снята защита с образованием Структуры 3. Структура 3 связывается со Структурой 4 (A-COOH) с образованием второй амидной связи, образуя соединение Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 1.



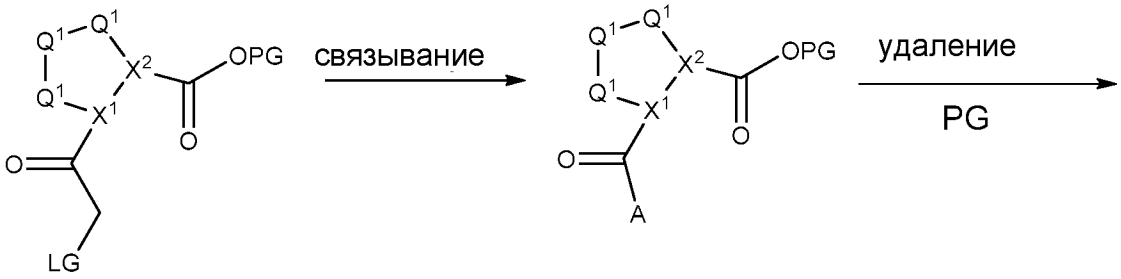

СТРУКТУРА 1 СТРУКТУРА 2

СТРУКТУРА 3

Формула I

Путь 1

В альтернативном варианте осуществления Структура 5 центрального ядра вступает в реакцию с гетероциклическим или гетероарильным соединением с образованием соединения Структуры 6. В одном варианте осуществления со Структуры 6 снимается защита с образованием карбоновой кислоты, Структура 7. В одном варианте осуществления Структура 7 связывается с амином с образованием соединения Формулы I. Этот механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 2.



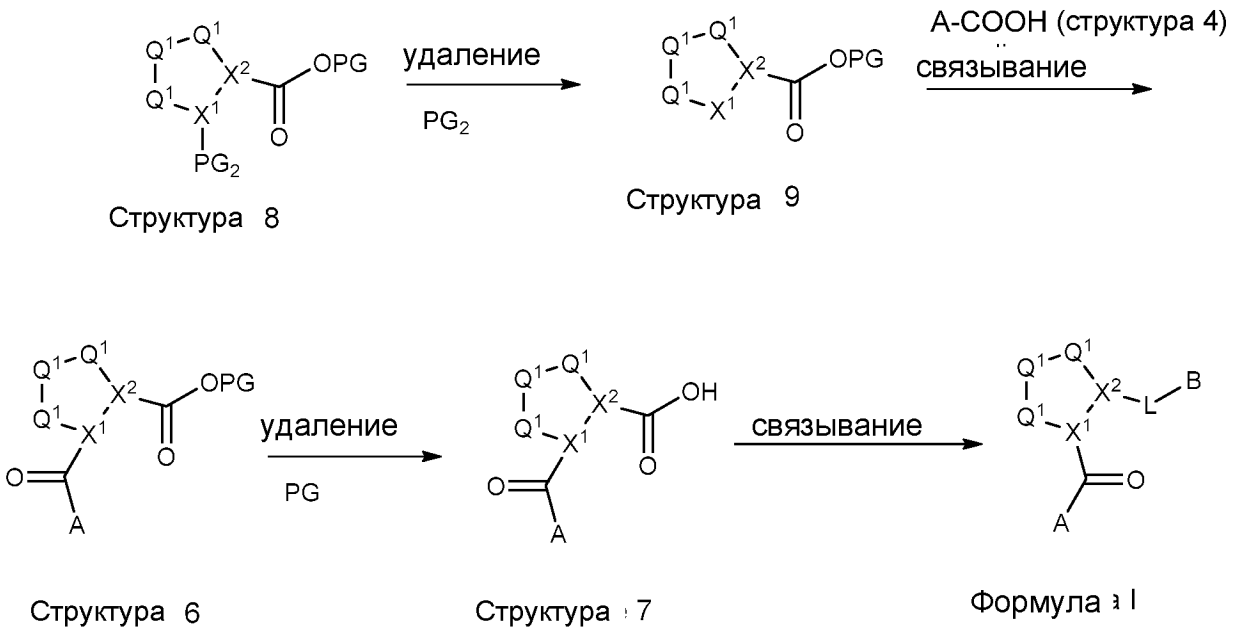

Структура 5 Структура 6




Структура 7 Формула I

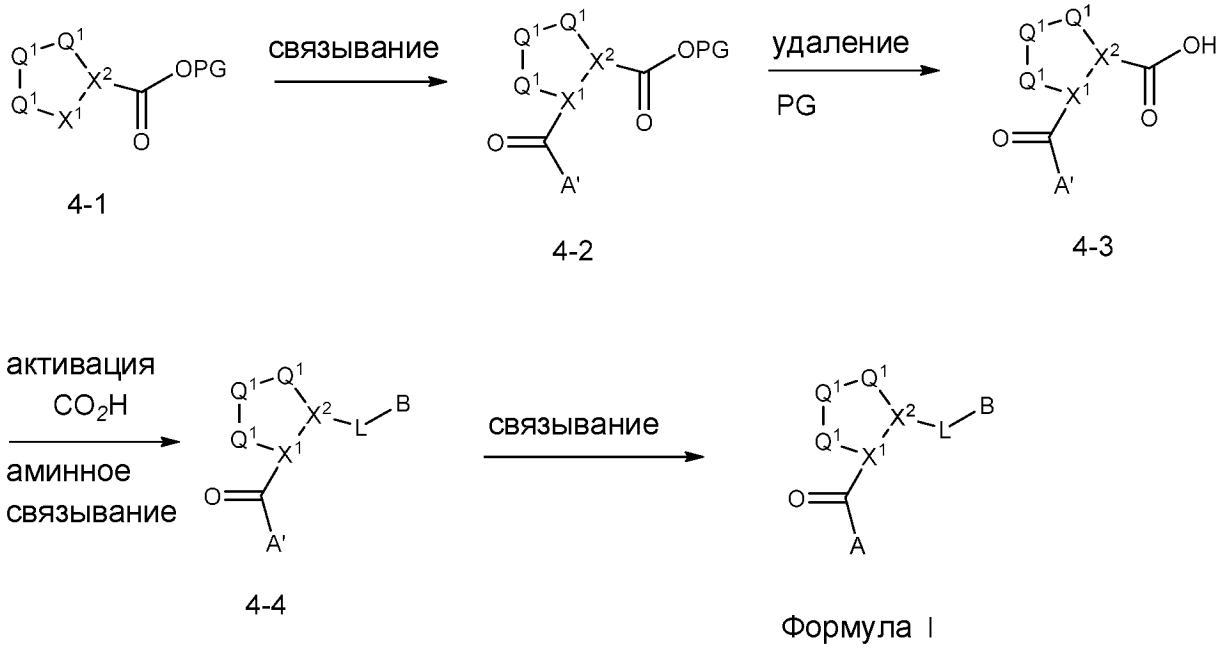
Путь 2

В альтернативном варианте осуществления со Структуры 8 снимают защиту с образованием амина, который представляет собой Структуру 9. Затем Структуру 9 связывают с образованием амида, который представляет собой Структуру 6. Затем снимают защиту со Структуры 6 с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой Структуру 7. Структура 7 затем связывается с образованием амида, который соответствует Формуле I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 3.



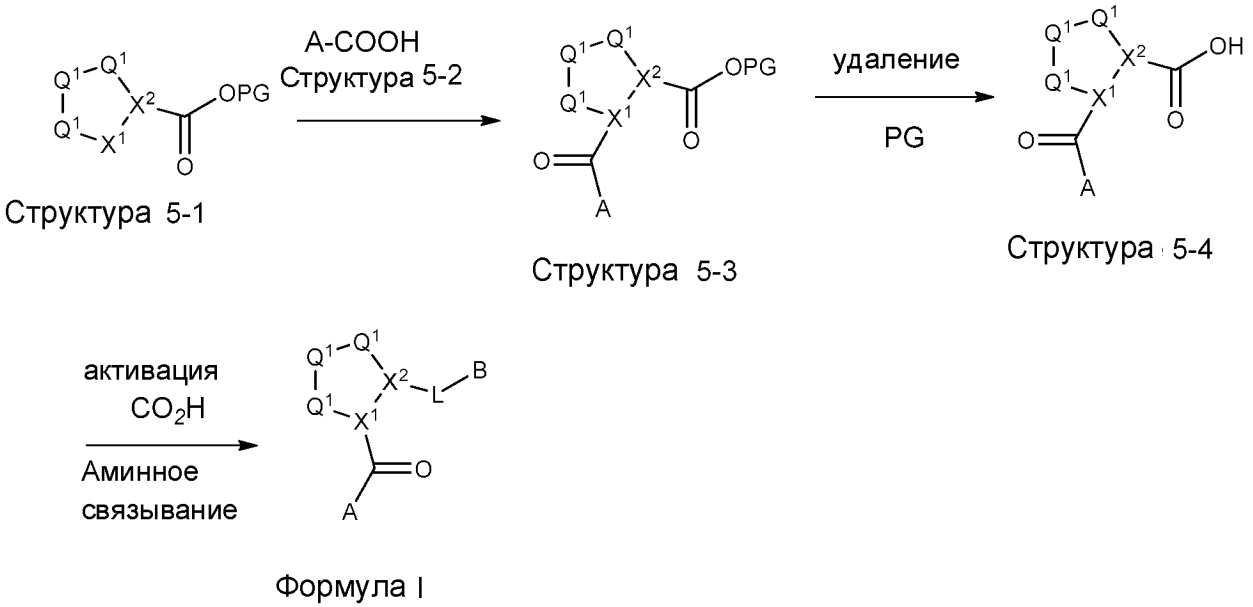

Путь 3

В альтернативном варианте осуществления гетероарильный или арильный фрагмент 4-1 связывается с центральным ядром с образованием 4-2. Защищенная кислота 4-2 деблокируется с образованием карбоновой кислоты 4-3. Затем карбоновая кислота связывается с образованием амида (L-B), который представляет собой 4-4. Затем гетероарильный или арильный фрагмент A' может быть дополнительно дериватизирован для добавления заместителей в положениях $X^{11}$, $X^{12}$, $X^{13}$ и $X^{14}$ для получения соединений Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 4.



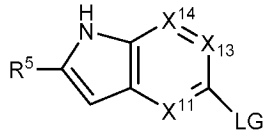

Путь 4

В альтернативном варианте осуществления Структура 5-1 связывается с кислотой, Структура 5-2, с образованием Структуры 5-3. Карбоновая кислота, Структура 5-3, деблокируется с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой Структуру 5-4. Карбоновая кислота Структуры 5-4 связывается с амином с образованием продукта амида (L-B), который является соединением Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 5.

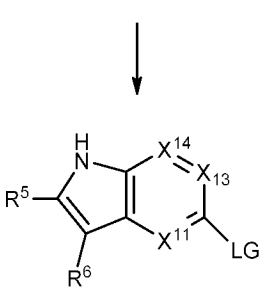



Путь 5

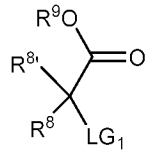
В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 10 ацилируется с образованием соединения Структуры 11, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящая группа может быть галогенидом, например бромидом. Структура 11 связывается со Структурой 12 с образованием Структуры 13. В некоторых вариантах осуществления $LG_1$ является уходящей группой. В некоторых вариантах осуществления $LG_1$ представляет собой галогенид. Структура 13 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 14. В некоторых вариантах осуществления Структура 13 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структура 14 обрабатывается органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь этим, трифторуксусная кислота, с образованием Структуры 15. Структура 15 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения Формулы I. Этот механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 6.



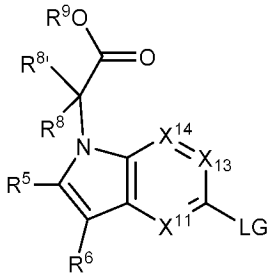
Структура 10



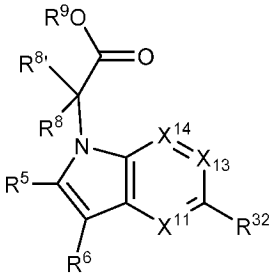
Структура 11



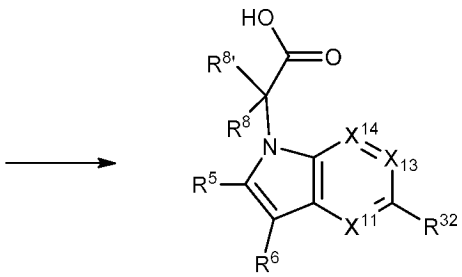
Структура 12



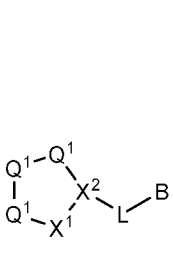
Структура 13

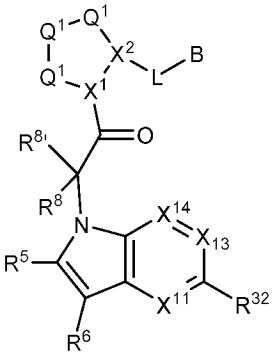


Структура 14



Структура 15

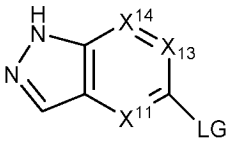




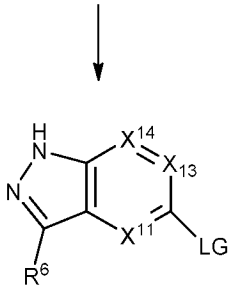
Формула I

Путь 6

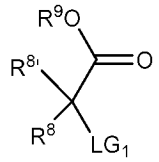
В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 17 ацилируется с образованием соединения Структуры 18, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящей группой может быть галогенид, например, бромид. Структура 18 связывается с активированным сложным эфиром, Структура 12 из Пути 6, где $LG_1$ может быть галогеном, с образованием Структуры 19. Структура 19 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 20. В некоторых вариантах осуществления Структура 19 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структуру 20 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь этим, трифторуксусная кислота, с образованием Структуры 21. Структура 21 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения Формулы I. Этот механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 7.



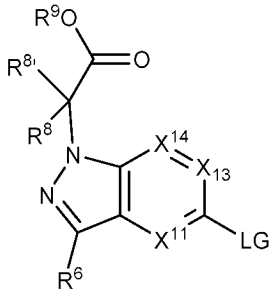
Структура 17



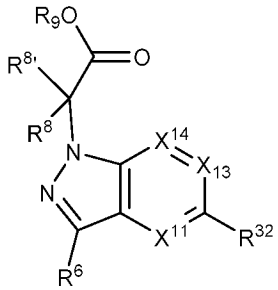
Структура 18



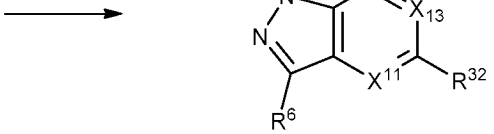
Структура 12



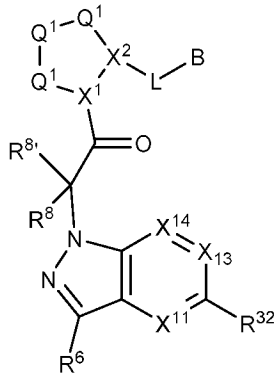
Структура 19



Структура 20



Структура 21



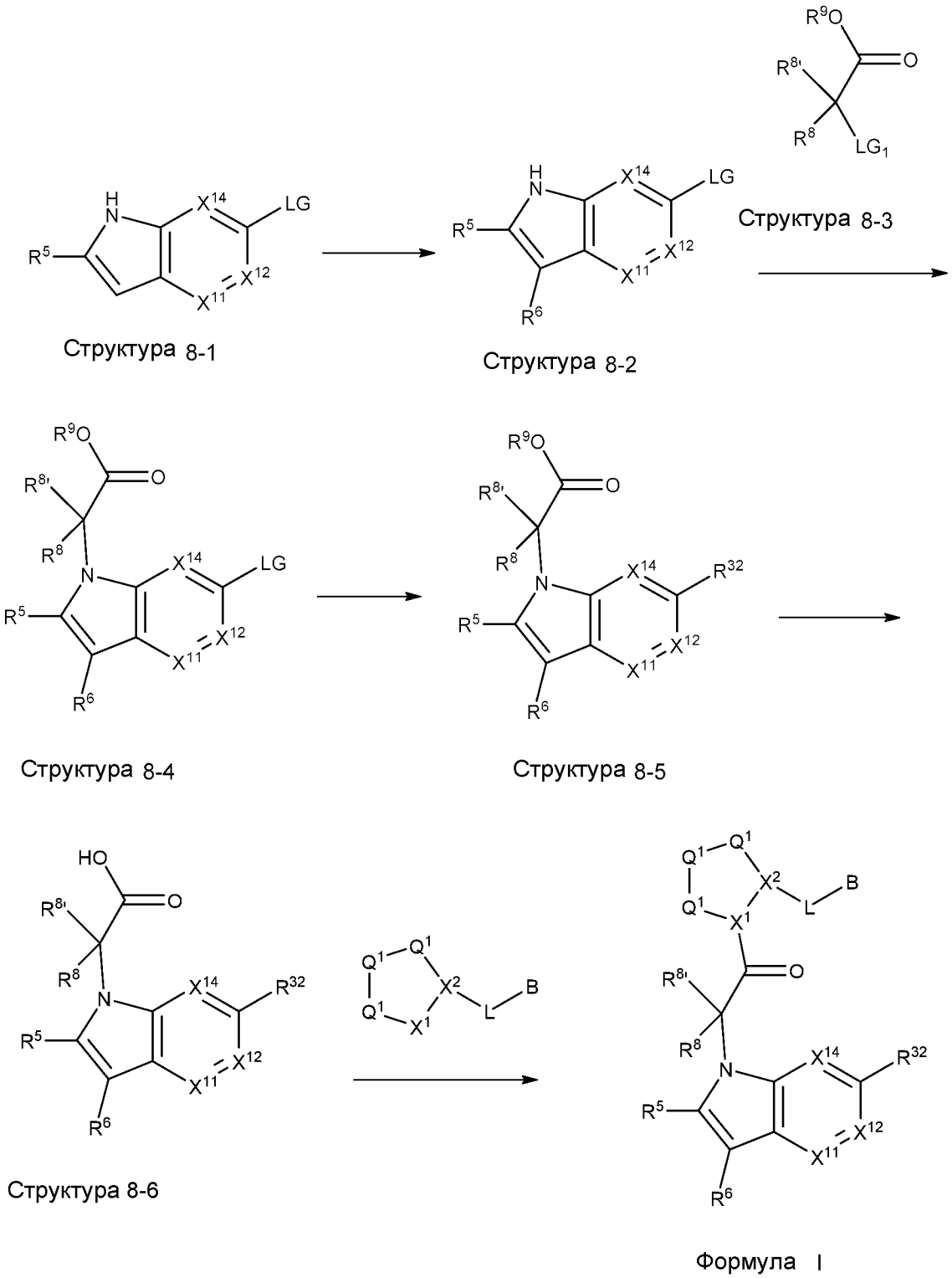
Формула I

Путь 7

В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 8-1 ацилируется для получения соединения Структуры 8-2, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящей группой может быть галогенид, например, бромид. Структура 8-2 связывается со Структурой 8-3 с образованием Структуры 8-4. В некоторых вариантах осуществления $LG_1$ представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления $LG_1$ представляет собой галогенид.

Структура 8-4 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 8-5. В некоторых вариантах осуществления Структуру 8-4 обрабатывают арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структуру 8-5 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь этим, трифторуксусная кислота, с

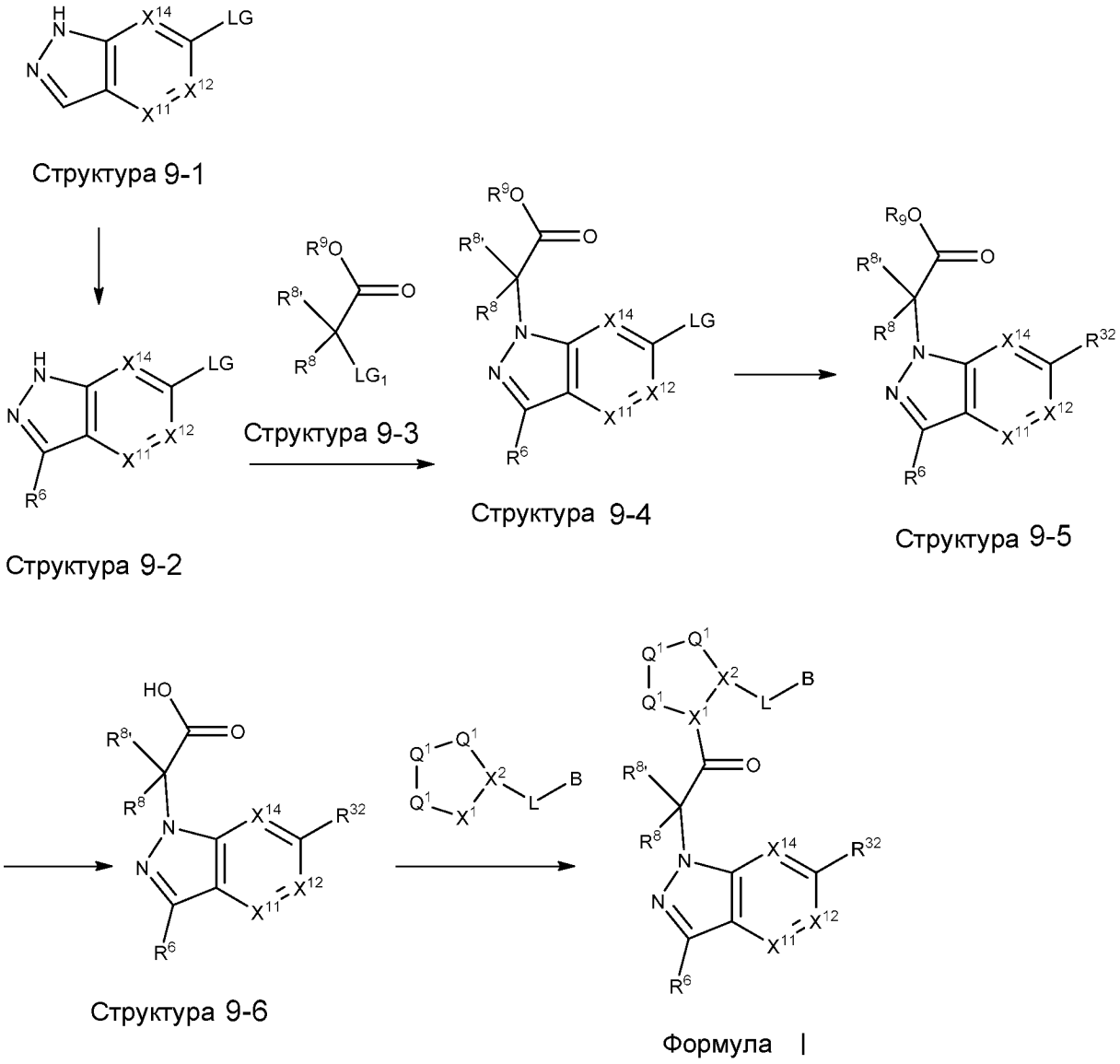
получением Структуры 8-6. Структура 8-6 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с получением соединения Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 8.




Путь 8

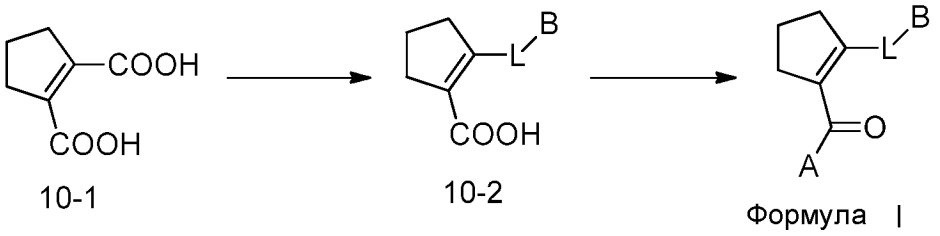
В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 9-1 ацилируется для получения соединения Структуры 9-2, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящей

группой может быть галогенид, например, бромид. Структура 9-2 связывается с активированным эфиром, Структура 9-3, где $LG_1$ может быть галогенидом, с образованием Структуры 9-4. Структура 9-4 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением для получения Структуры 9-5. В некоторых вариантах осуществления Структуру 9-4 обрабатывают арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структуру 9-5 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь этим, трифторуксусная кислота, для получения Структуры 9-6. Структура 9-6 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с получением соединения Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 9.



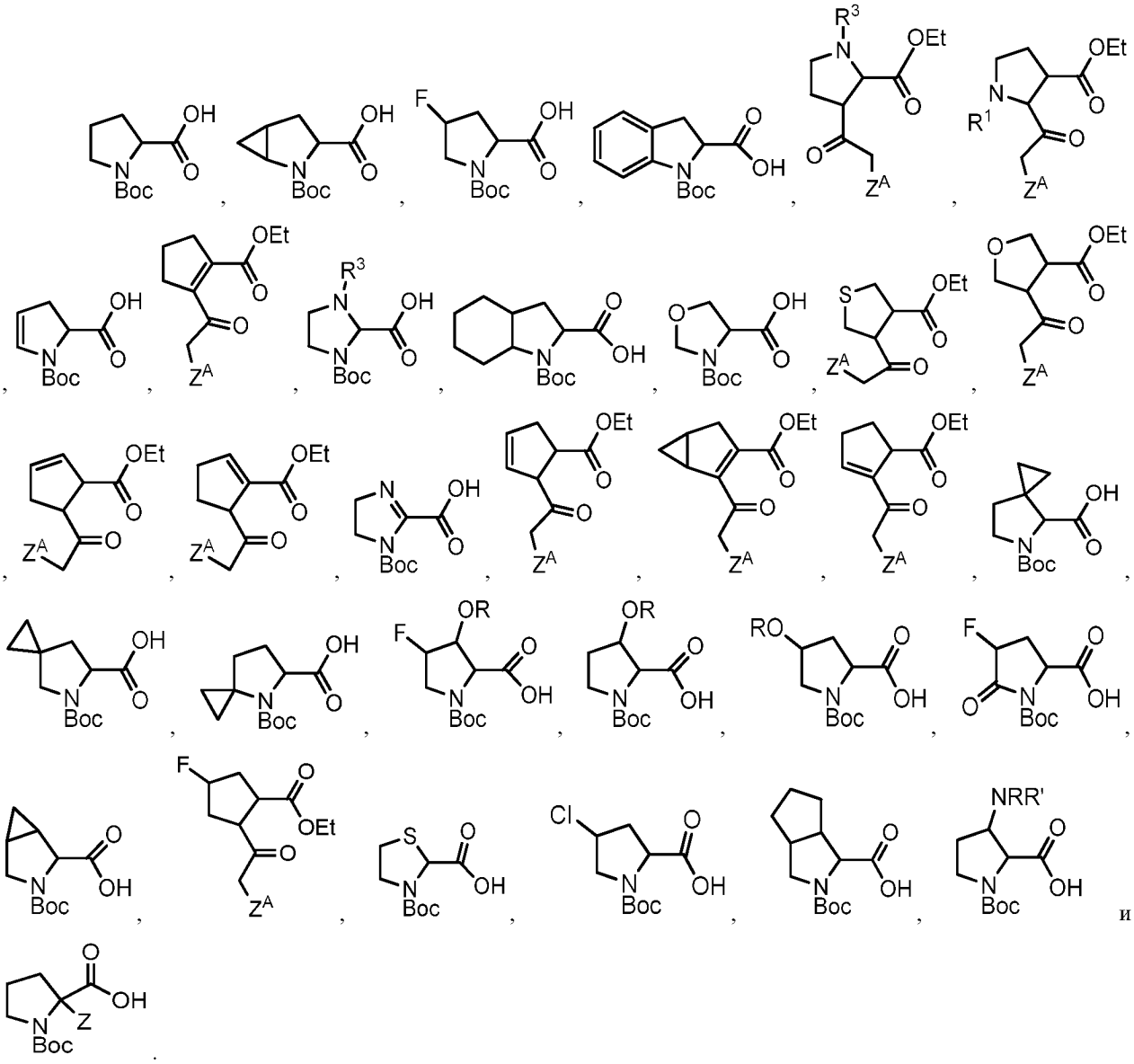

Путь 9

В альтернативном варианте осуществления Структура 10-1 связывается с амином для получения амида (L-B) и Структуры 10-2. Структура 10-2 связывается с амином с образованием соединений Формулы I. Механизм химической реакции проиллюстрирован на примере Пути 10.



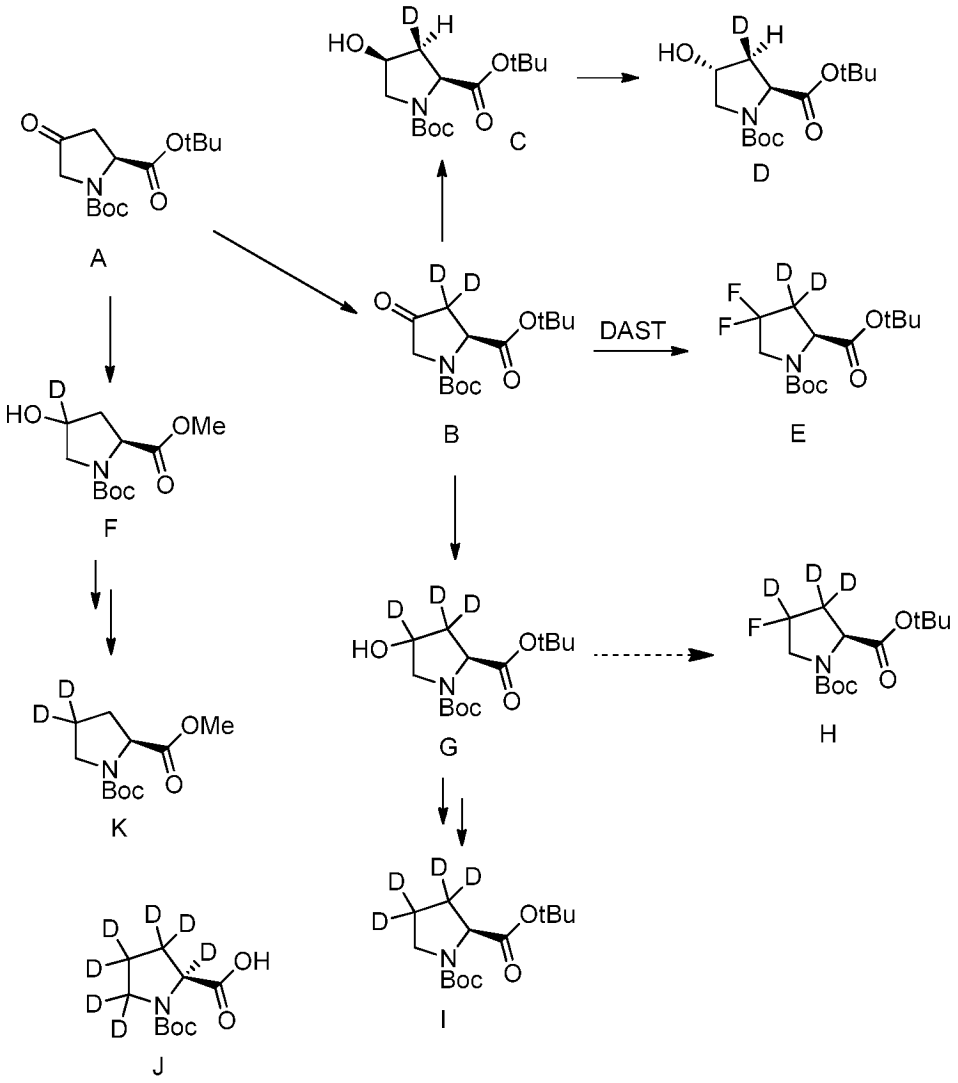

Путь 10

**ПРИМЕР 2. ПРИМЕРЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНТОНОВ**



$Z^A$ представляет собой галоген.

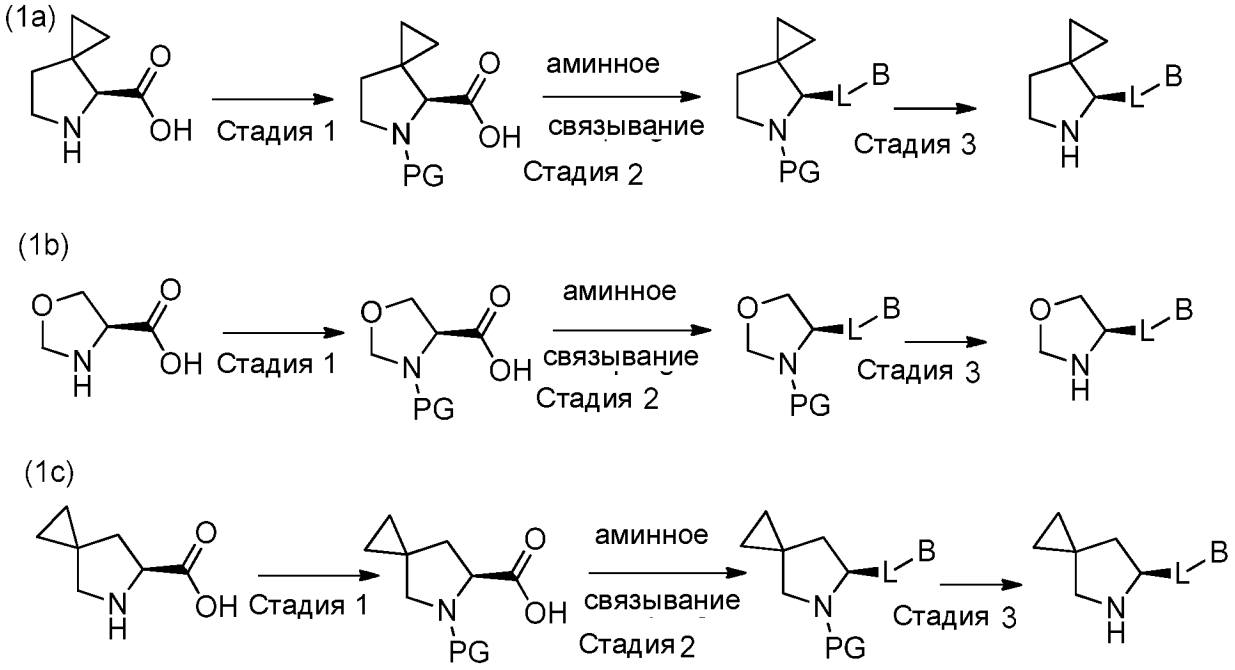
В одном варианте осуществления раскрыты дейтерированные синтоны L-пролина. Дейтерированные синтоны включают, но не ограничиваются ими, например, следующие соединения:




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

81-82. Структура G может быть использована для создания Структуры I. Структура J может быть получена в соответствии с Hruby, V. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 202–212. Структуры A-J могут быть использованы для получения соединений Формулы I.

**ПРИМЕР 3. ПОЛУЧЕНИЕ СИНТОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЯДРО-L-B**



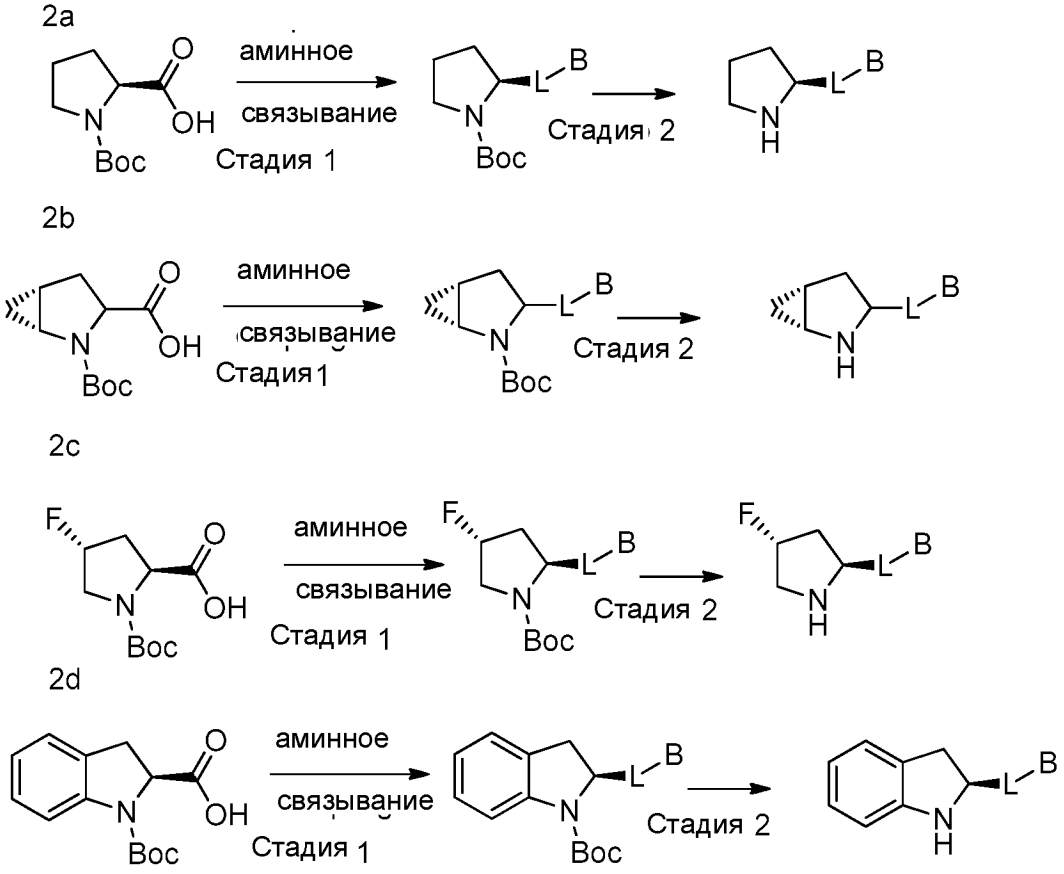

Пути 1a, 1b и 1c.

В Пути 1a 5-азаспиро[2.4]гептан-4,5-дикарбоновая кислота, 5-(1,1-диметилэтил)эфир, (4*S*)-, CAS 209269-08-9, может быть получен, как описано в Tandon, M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1139-1144. На Стадии 2 защищенный азаспиро[2.4]гептан связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На стадии 3 защитная группа удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 1b (4S) 4-оксазолидинкарбоновую кислоту, гидрохлорид, обрабатывают аминовым защитным реагентом. В одном варианте осуществления аминовый защитный реагент представляет собой ди-*трет*-бутилдикарбонат. В другом варианте осуществления 3,4-оксазолидиндикарбоновая кислота, 3-(1,1-диметилэтил)эфир, (4S)-, является коммерчески доступной от JPM2 Pharmaceuticals. В одном варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе в присутствии основания. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления основание представляет собой 4-диметиламинопиридин (DMAP). На Стадии 2 защищенная 4-оксазолидинкарбоновая кислота связывается с

амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На стадии 3 защитная группа удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 1c (S)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновая кислота, CAS 1129634-44-1, является коммерчески доступной от Ark Pharm. На Стадии 2 карбоновая кислота связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На стадии 3 защитная группа удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.




Пути 2a, 2b, 2c и 2d.

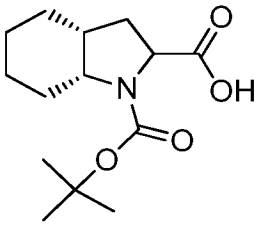
В Пути 2a коммерчески доступный Boc-L-пролин связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На Стадии 2 защитная группа Boc удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 2b коммерчески доступная (1R, 3S, 5R)-2-[(*трет*-бутокси)карбонил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота, от Enamine, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На Стадии 2 защитная группа Boc удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

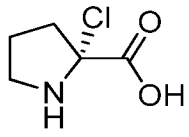
В Пути 2c коммерчески доступная (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота, от Manchester Organics, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На Стадии 2 защитная группа Boc удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 2d коммерчески доступная (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)индолин-2-карбоновая кислота, от Chem-Impex, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и связывающего реагента с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления связывающий реагент представляет собой HATU. На Стадии 2 защитная группа Boc удаляется. В одном варианте осуществления исходный материал вступает в реакцию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4 н. соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан. Этот механизм реакции проиллюстрирован на Схеме 2.

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



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

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

Соединения 1-*трет*-бутиловый эфир (2S,3S,4S)-4-фтор-3-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты и 1-*трет*- бутиловый эфир (2R,3R,4R)-3-фтор-4-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты могут быть получены в виде смеси в соответствии с WO 2012/093101, Novartis, и региоизомеры могут быть в конечном итоге разделены после связывания для получения синтонов центральное ядро-L-B. Соединение (S)-Boc-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота доступна от Aldrich Chemical Co.

**ПРИМЕР 4. СИНТЕЗ ФРАГМЕНТОВ L-B**

Схема **4-1**

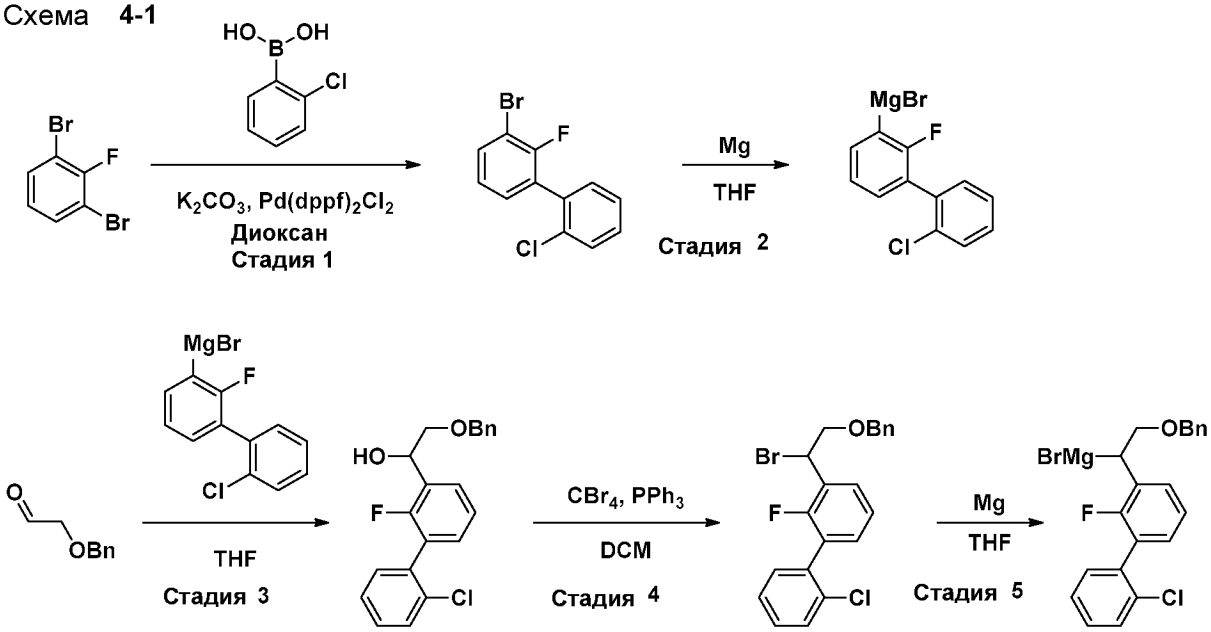



Схема 4-1: на Стадии 1 соответствующим образом замещенные молекулы диброма связывают с соответствующей бороновой кислотой, как известно в данной области техники, с образованием смеси биарил- и триарил- продуктов, из которых выделяют целевое биарильное соединение. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный биарил преобразуют в реактив Гриньяра с активированным магнием. На Стадии 3 соответствующим образом замещенный альдегид обрабатывают предварительно приготовленным реактивом Гриньяра с образованием спирта. На Стадии 4 соответствующим образом замещенный спирт преобразуют в бромид, как известно в данной области техники, с тетрабромидом углерода и трифенилфосфином. На Стадии 5 соответствующим образом замещенный бромид преобразуют в реактив Гриньяра с активированным магнием.

**ПРИМЕР 5. СИНТЕЗ ФРАГМЕНТОВ C-L-B**

**Схема 5-1**

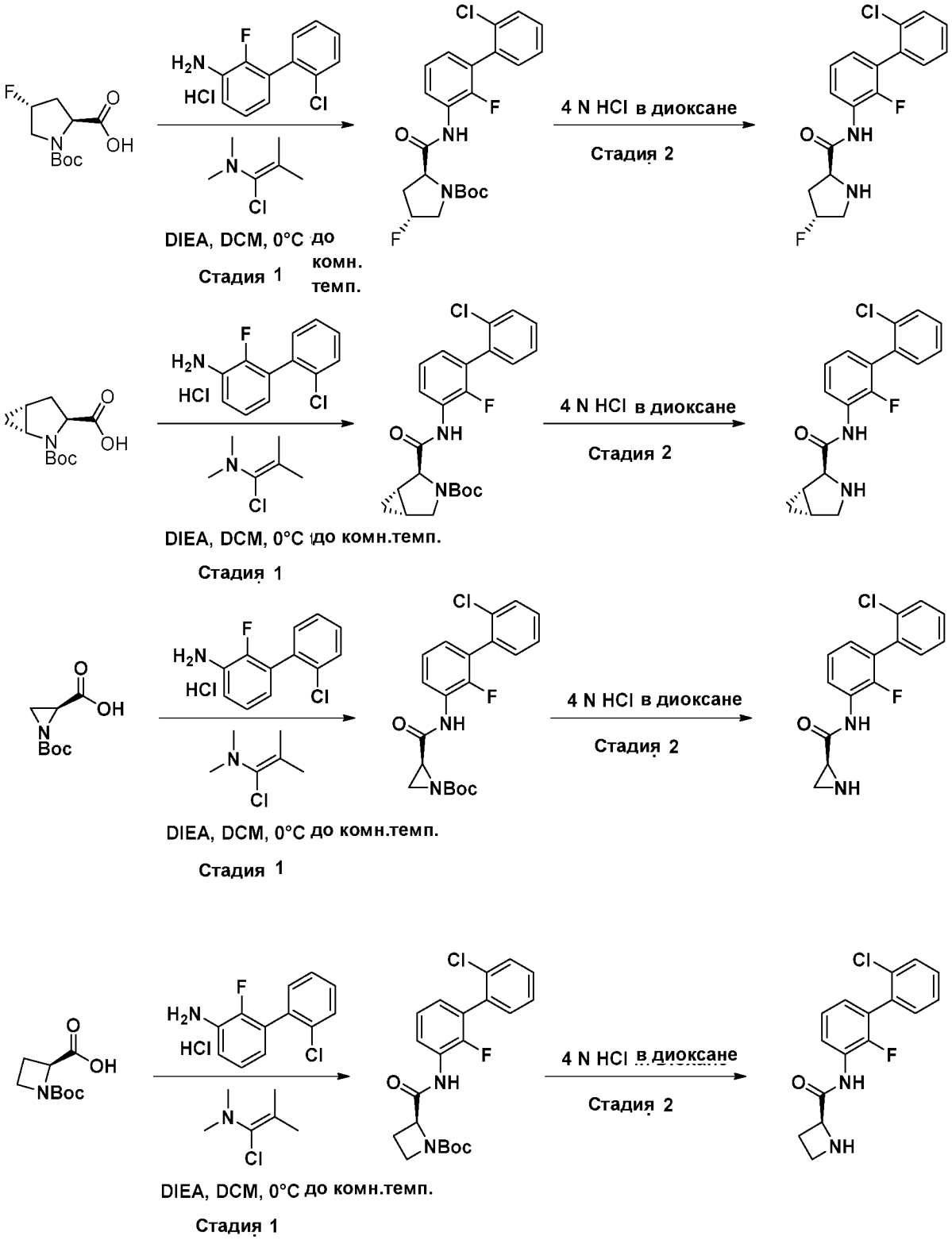
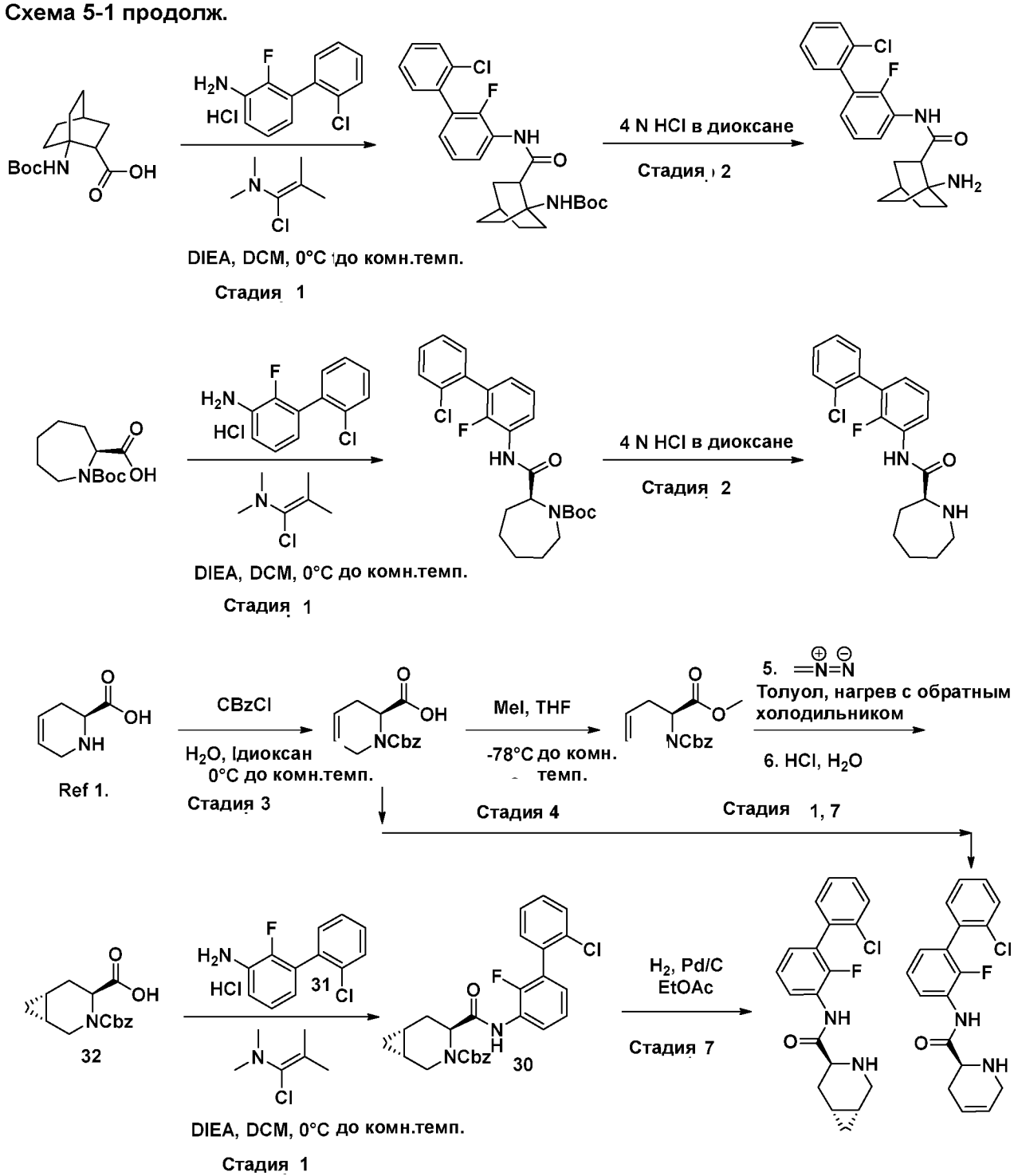


**Схема 5-1 продолж.**

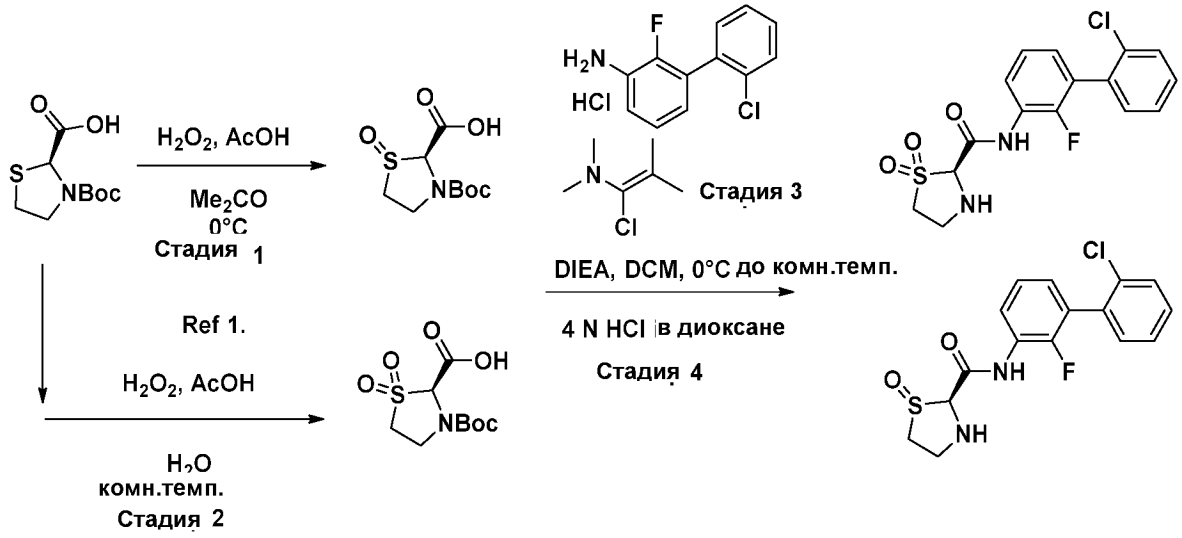



1. Herdeis, C., et al. (1994). Liebigs Ann. Chem.(11): 1117-1120.

Схема 5-1: на Стадии 1 соответствующим образом замещенная карбоновая кислота связывается с соответствующим образом замещенным амином, как известно в данной области техники, с образованием амида. На Стадии 2 у замещенных соответствующим образом Boc-защищенных молекул удаляют защиту кислотой,

чтобы освободить свободный амин. На Стадии 3 соответствующим образом замещенный амин является Cbz-защищенным, как известно в данной области техники, с образованием защищенной карбоновой кислоты. На Стадии 4 соответствующим образом замещенная карбоновая кислота может быть ортогонально защищена, как известно в данной области, с образованием сложного эфира. На Стадии 5 соответствующим образом замещенный и защищенный алкен подвергают воздействию карбена с образованием бициклического кольца. На Стадии 6 соответствующим образом замещенный сложный эфир омыляют кислотой для выделения карбоновой кислоты. На Стадии 7 снимается защита водородом с замещенных соответствующим образом Cbz-защищенных молекул для выделения свободного амина.

**Схема 5-2**




1. Vasil'eva, T. P. (2003). Russ. Chem. Bull. 52(4): 958-960.

Схема 5-2: на Стадии 1 соответствующим образом замещенный сульфид окисляется до сульфоксида, как известно в данной области. В качестве альтернативы, на Стадии 2 замещенный соответствующим образом сульфид окисляется до сульфона, как известно в данной области. На Стадии 3 соответствующим образом замещенная карбоновая кислота связывается с соответствующим образом замещенным амином, как известно в данной области техники, с образованием амида. На Стадии 4 у замещенных подходящим образом Boc-защищенных молекул с помощью кислоты удаляют защиту, чтобы выделить свободный амин.

**Схема 5-3**

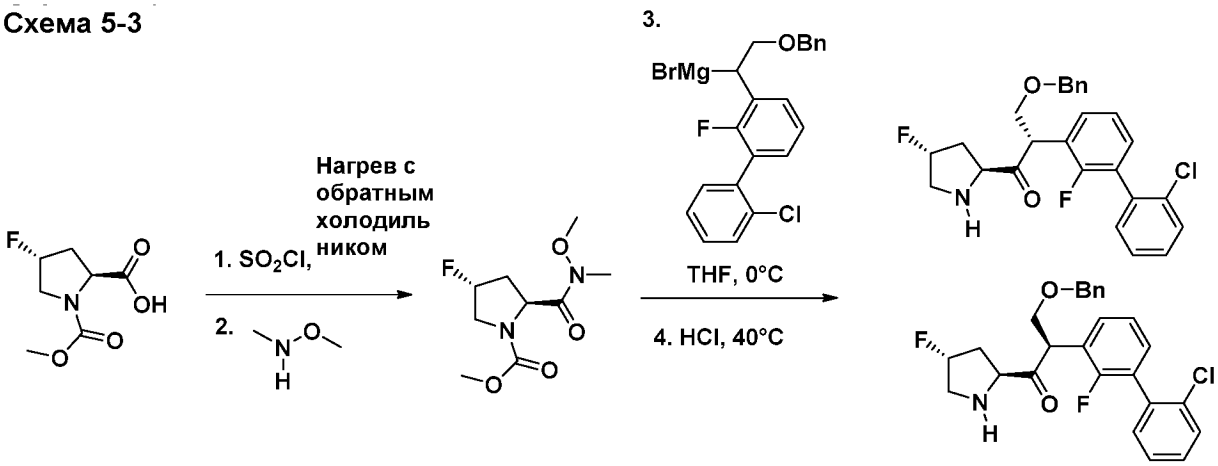



Схема 5-3: на Стадии 1 соответствующим образом замещенную карбоновую кислоту преобразуют в ацилхлорид, как известно в данной области. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный ацилхлорид преобразуют в амид Вайнреба, как известно в данной области. На Стадии 3 соответствующим образом замещенный амид Вайнреба вступает в реакцию с реактивом Гриньяра с получением кетона. Синтез комплекса реактивов Гриньяра описан в Примере 4. На Стадии 4 снимают защиту с соответствующим образом замещенного карбамат-защищенного амина для выделения свободного амина.

**Схема 5-4**

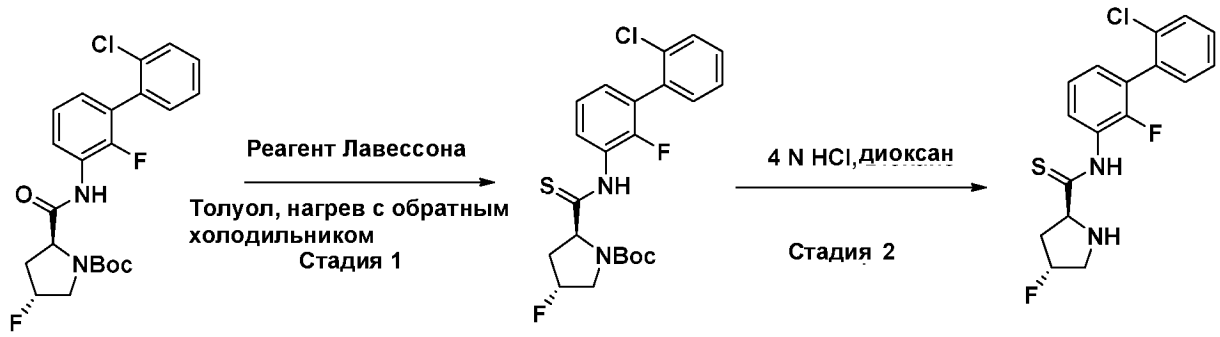



Схема 5-4: На Стадии 1 соответствующим образом замещенный амид преобразуют в тиоамид с реагентом Лавессона. На Стадии 2 с соответствующим образом замещенного Boc-защищенного амина снимается защита с помощью кислоты для выделения свободного амина.

**Схема 5-5**

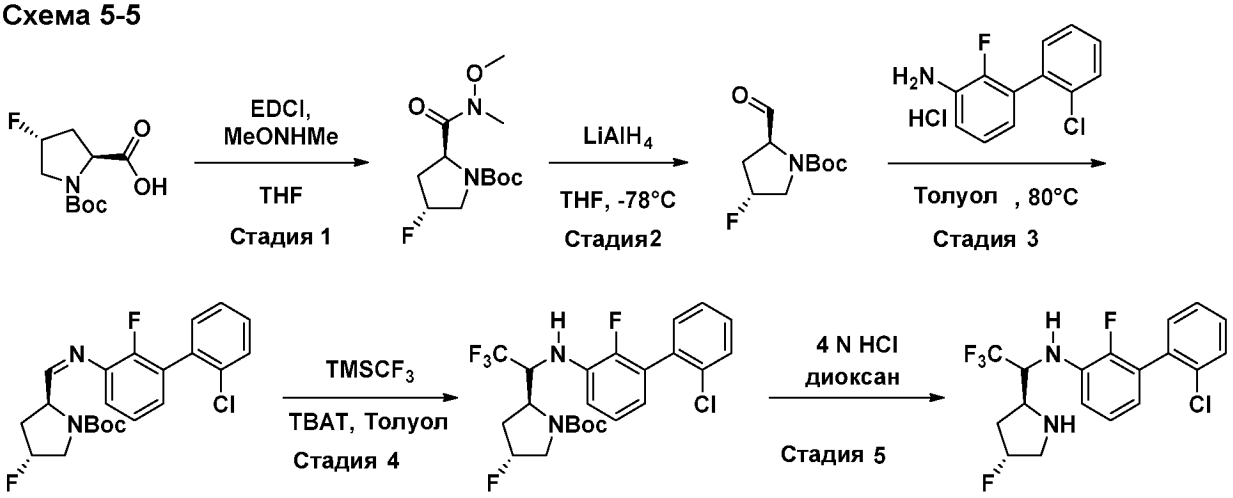
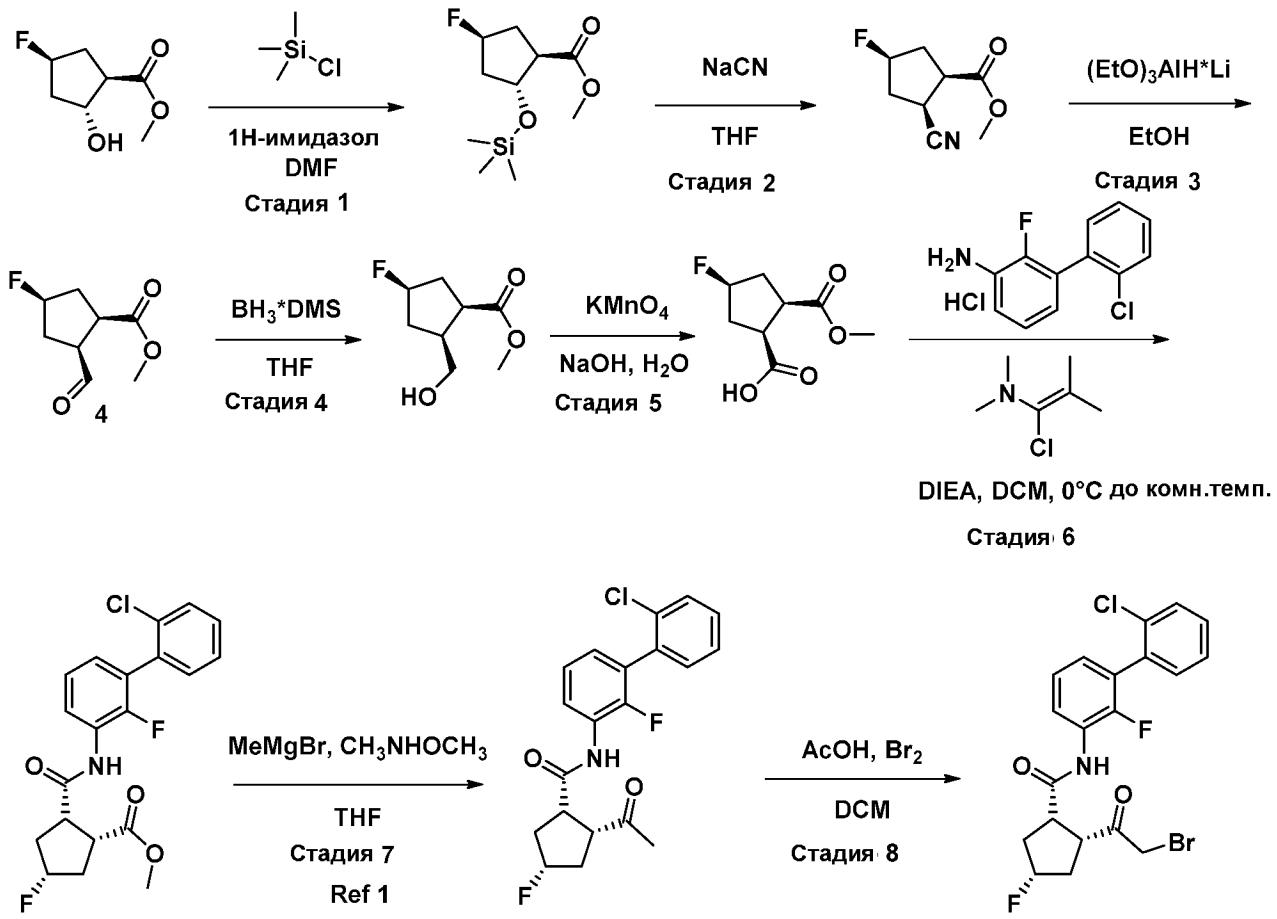



Схема 5-5: на Стадии 1 подходящим образом замещенную карбоновую кислоту преобразуют в амид Вайнреба, как известно в данной области техники. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный амид Вайнреба восстанавливают, как известно в данной области техники, с получением альдегида. На Стадии 3 соответствующим образом замещенный альдегид подвергают воздействию амина с образованием основания Шиффа, которое затем гасят на Стадии 4. На Стадии 4 соответствующим образом замещенное основание Шиффа подвергают воздействию соответствующего нуклеофила с образованием комплекса амина. На Стадии 5 у замещенных подходящим образом Boc-защищенных молекул удаляют защиту с помощью кислоты для выделения свободного амина.

**Схема 5-6**




**1. Prosser, A. R. and D. C. Liotta (2015). Tetrahedron Lett. 56(23): 3005-3007.**

Схема 5-6: на Стадии 1 соответствующим образом замещенный спирт подвергают воздействию TMS-Cl, как известно в данной области, с получением силилового эфира. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный силиловый эфир подвергают воздействию цианида натрия для получения циановых фрагментов. На Стадии 3 соответствующим образом замещенные циановые фрагменты восстанавливают, как известно в данной области техники, с получением альдегида. На Стадии 4 соответствующим образом замещенный альдегид дополнительно восстанавливают с помощью борана с получением спирта. На Стадии 5 соответствующим образом замещенный спирт окисляется, как известно в данной области техники, с получением карбоновой кислоты. На Стадии 6 соответствующим образом замещенная карбоновую кислоту связывают с соответствующим образом замещенным амином, как известно в данной области техники, с образованием амида. На Стадии 7 апроприльно соответствующим образом замещенный сложный эфир преобразуют в метилкетон непосредственно путем образования амида Вайнреба с последующим воздействием метильного реагента Гриньяра. На Стадии 8 соответствующим образом замещенный метилкетон подвергают воздействию брома с получением бромида. По выбору соответствующего исходного материала все смеси хиральных центров могут быть получены, как описано.

**ПРИМЕР 6. СИНТЕЗ ФРАГМЕНТОВ A**

**Схема 6-1**

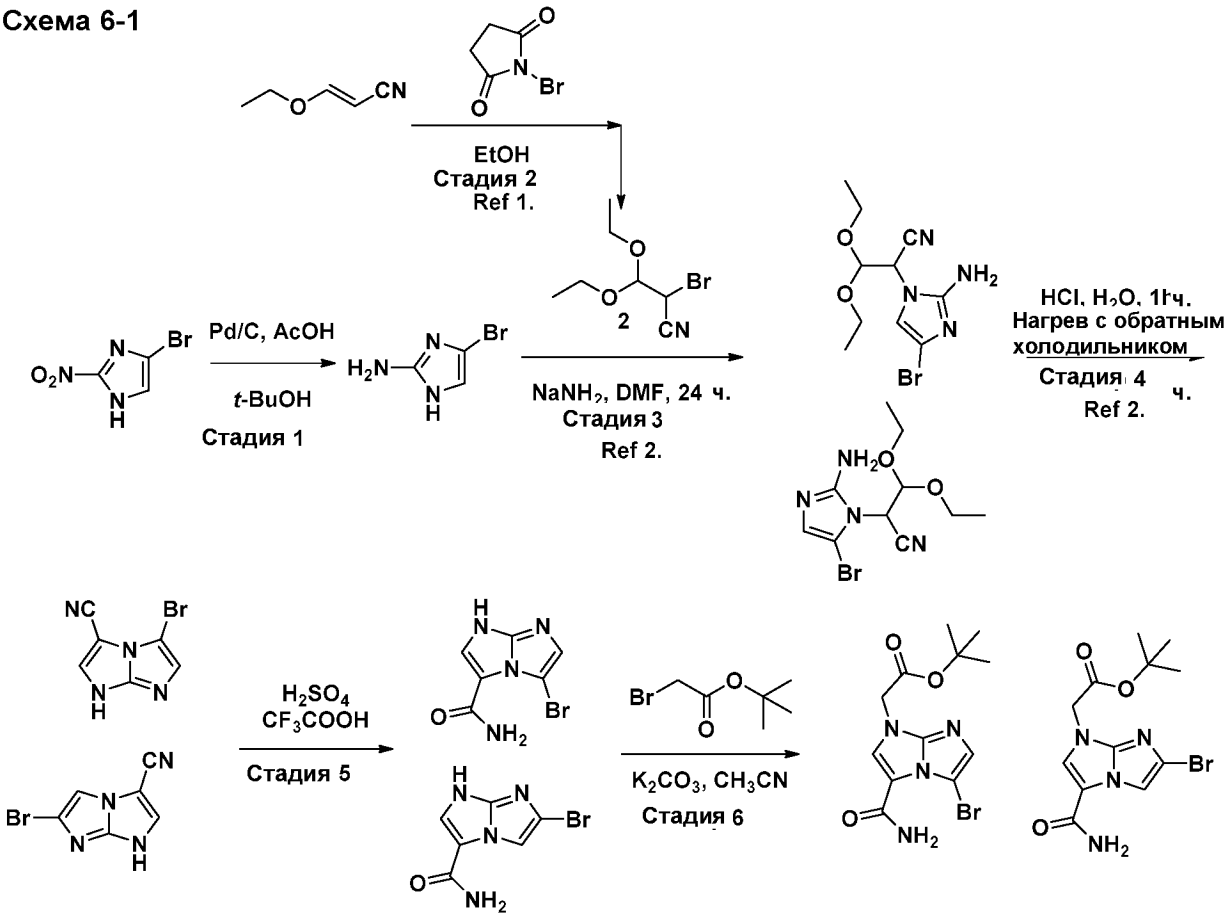
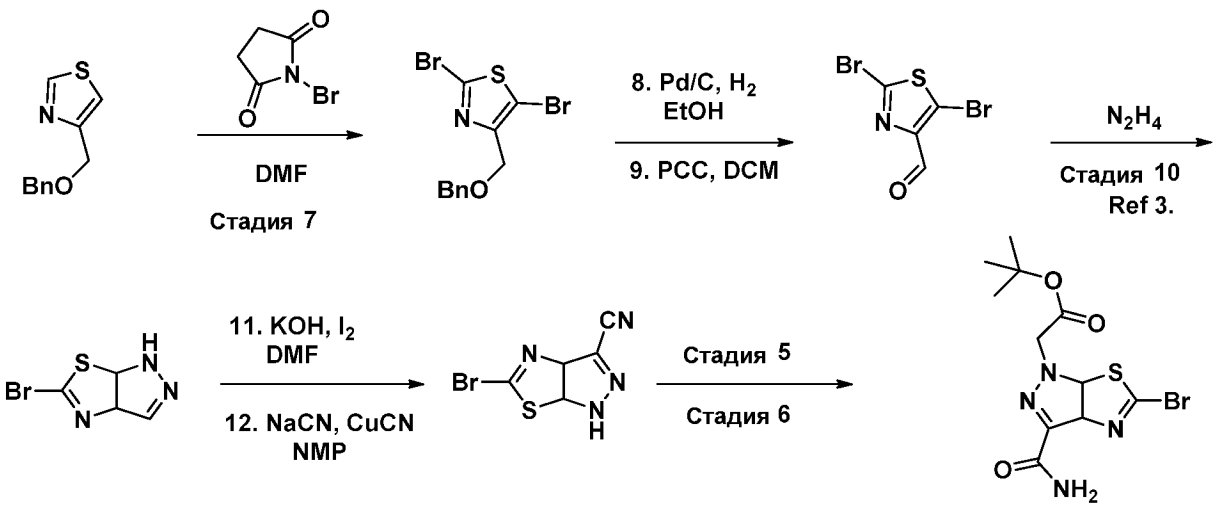



**Схема 6, продолжение**




1. Babler, J. H. (1987). Synth. Commun. 17(1): 77-84.
2. Mas, T., et al. (2002). ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)(5): 48-61.
3. Lebedev, A. Y., et al. (2005). J. Org. Chem. 70(2): 596-602.

Схема 6-1: на Стадии 1 соответственно замещенные нитро-фрагменты восстанавливают палладием, как известно в данной области техники, с получением амина. На Стадии 2 соответствующим образом замещенные алкеновые

молекулы бромируют с одновременным добавлением этанола, как известно в данной области техники, для получения фрагментов бромида. На Стадии 3 соответствующим образом замещенную смесь таутомеров подвергают воздействию предварительно приготовленным бромидным соединениям, как известно в данной области техники, с получением двух изомеров. Соответствующим образом замещенные изомеры, соответствующие каждому таутомеру, могут быть либо разделены, либо использованы в виде смеси в последующих реакциях с разделением на более поздней стадии. На Стадии 4 у соответствующим образом замещенных молекул кеталя снимают защиту и затем циклизуют в присутствии кислоты, как известно в данной области. На Стадии 5 соответствующим образом замещенные циано молекулы подвергаются воздействию сильной кислоты с получением первичного амида. На Стадии 6 соответствующим образом замещенный гетероцикл подвергают воздействию бромидных соединений соответствующего линкера с получением соответствующим образом защищенных соединений. Различные 5-5 конденсированные бициклические системы могут быть получены соответствующим образом путем незначительных модификаций этого протокола синтеза, другой неограничивающий пример представлен на Стадиях с 5 по 12 с теми же условиями для образования первичного амида и установки линкера. На Стадии 7 подходящим образом замещенный арил подвергают бромированию, как известно в данной области. На Стадии 8 с соответствующим образом замещенных молекул эфира снимают защиту с помощью палладия, как известно в данной области, с получением спирта. На Стадии 9 соответствующим образом замещенный спирт окисляется, как известно в данной области техники, с образованием альдегида. На Стадии 10 соответствующим образом замещенный альдегид подвергают воздействию гидразина, чтобы сначала получить основание Шиффа, и затем циклизуют с образованием бициклической йодируют, как известно в данной области. На Стадии 12 подходящим образом замещенный иодид подвергают воздействию цианида натрия с получением циано соединений.

**Схема 6-2**

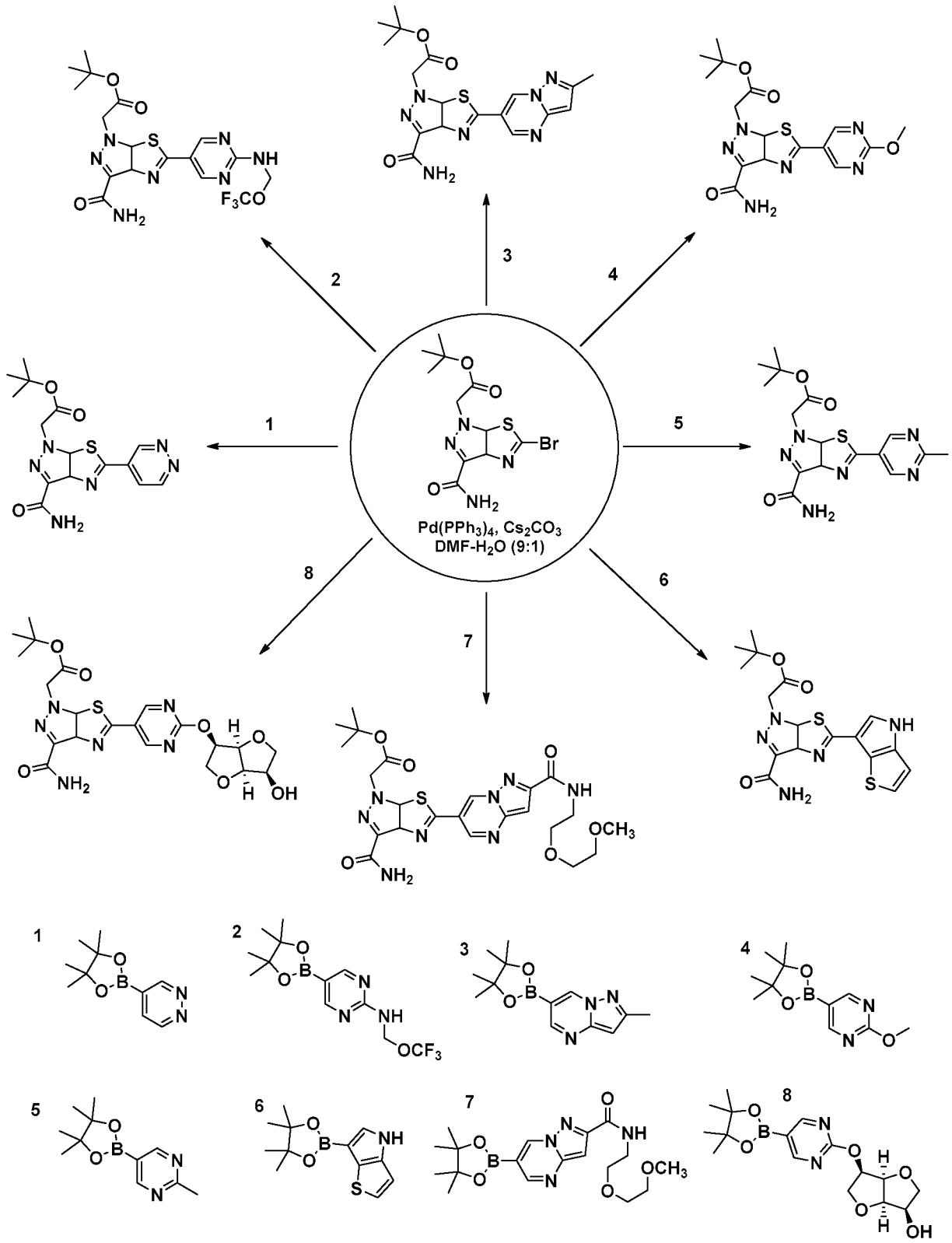


Схема 6-2: Приведены неограничивающие примеры арилзаместителей, демонстрирующих устойчивую природу протокола синтеза. Бороновые кислоты 1-8 подвергают воздействию подходящим образом замещенного арилбромида для получения биарильной системы.

**Схема 6-3**

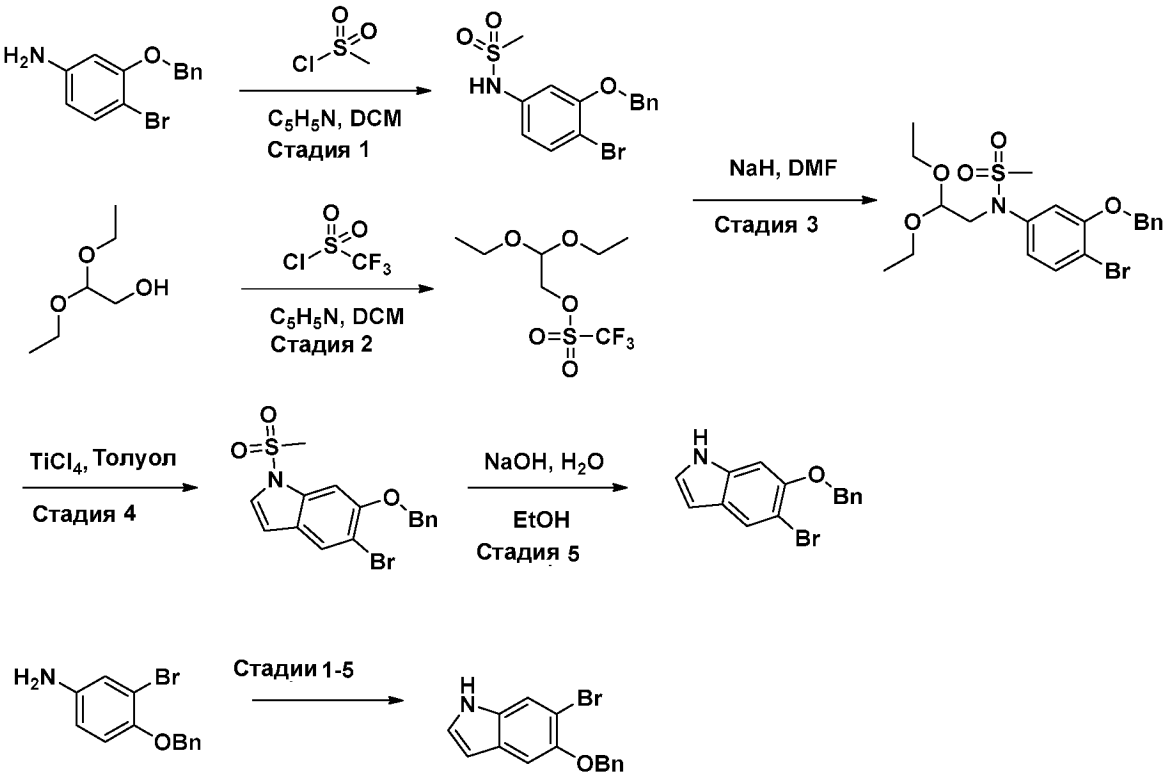
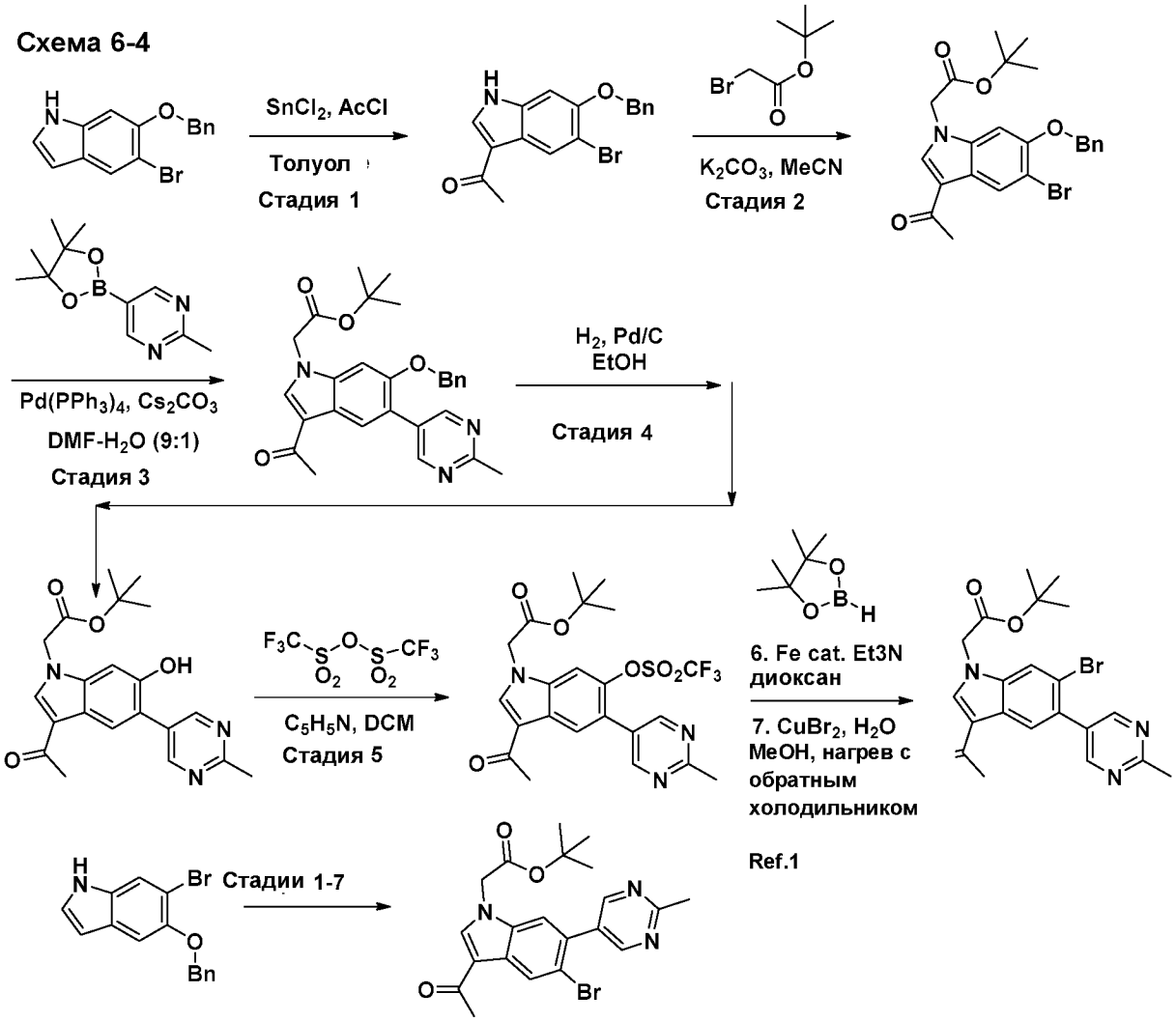



Схема 6-3: на Стадии 1 соответствующим образом замещенный и защищенный анилин преобразуют, как известно в данной области техники, в сульфонамид. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный спирт преобразуют, как известно в данной области техники, в трифторсульфонамид. На Стадии 3 предварительно приготовленные реагенты подвергают воздействию гидрида натрия с получением их аддукта. На Стадии 4 соответствующим образом замещенный кеталь подвергают воздействию сильной кислоты Льюиса для снятия защиты и последующей циклизации до биарильного соединения. На Стадии 5 с подходящим образом замещенного сульфонамида снимается защита в присутствии основания с получением свободного амина. В альтернативном варианте осуществления этот протокол синтеза может быть применен к другим изомерам анилина для получения заместителей в альтернативных положениях.

Схема 6-4




1. Thompson, A. L. S., et al. (2005). Synthesis(4): 547-550.

Схема 6-4: на Стадии 1 замещенный индол ацилируется, как известно в данной области. На Стадии 2 соответствующим образом замещенный гетероцикл подвергают воздействию бромидных соединений соответствующего линкера с получением соответствующим образом защищенных молекул. На Стадии 3 подходящим образом замещенный арилбромид подвергают воздействию бороновой кислоты с получением арила. На Стадии 4 удаляют защиту с соответствующим образом замещенного бензилового спирта в присутствии соответствующим образом газообразного водорода и палладия с получением свободного спирта. На Стадии 5 подходящим образом замещенный фенол подвергают воздействию сульфонового ангидрида с получением уходящей группы. На Стадии 6 подходящим образом замещенный арил преобразуют в бороновую кислоту, как известно в данной области. На Стадии 7 соответствующим образом замещенную бороновую кислоту подвергают воздействию бромида меди с получением арилбромида. В альтернативном варианте осуществления этот протокол синтеза может быть просто применен к другим индольным изомерам с получением заместителей в альтернативных позициях.

**Схема 6-5**

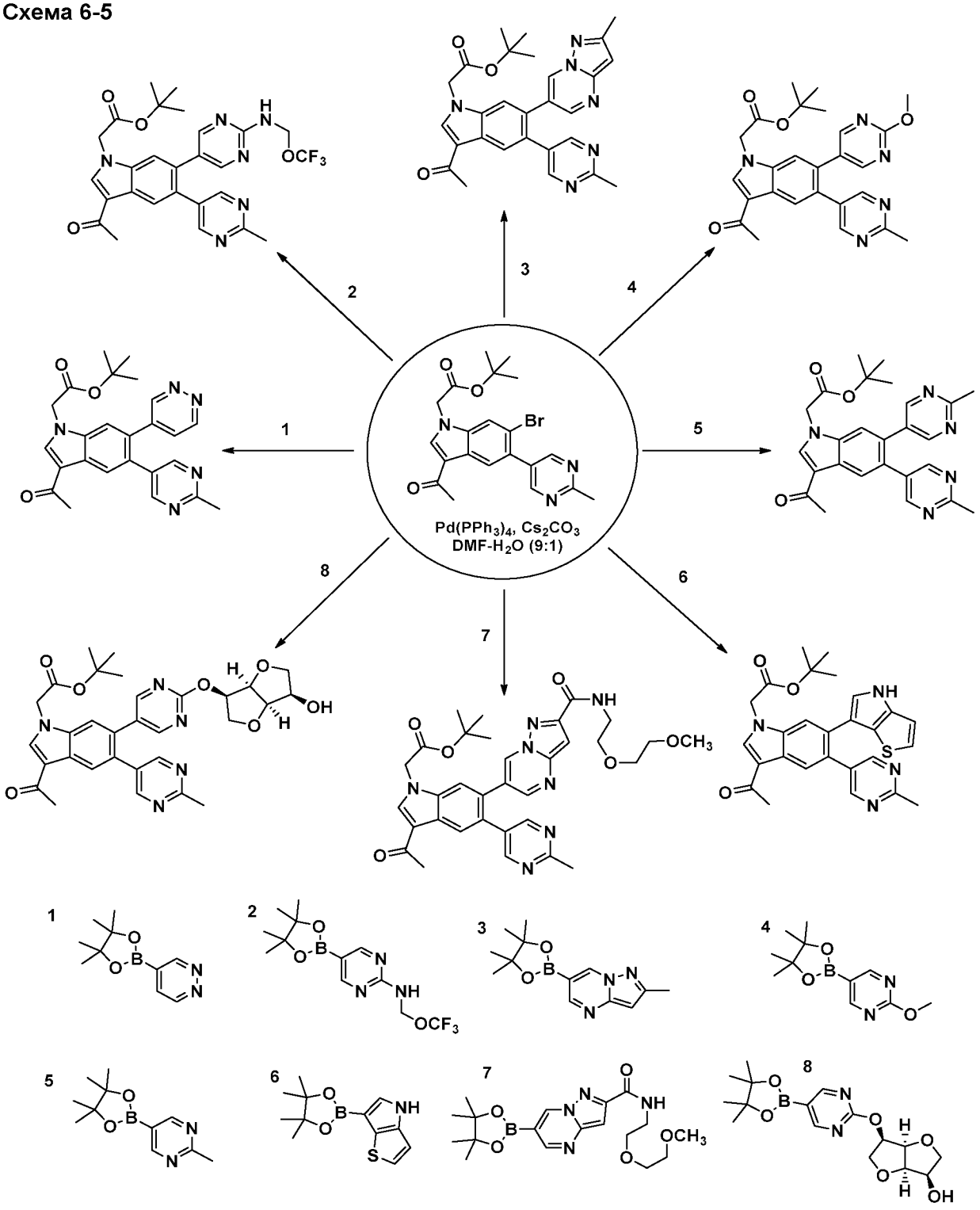



Схема 6-5: Приведены неограничивающие примеры арилзаместителей, демонстрирующих устойчивую природу протокола синтеза. Бороновые кислоты 1-8 подвергают воздействию подходящим образом замещенного арилбромида для получения арильной системы.

**ПРИМЕР 7. СИНТЕЗ ФРАГМЕНТОВ L3-A**

**Схема 7-1**

**Scheme 7-1**

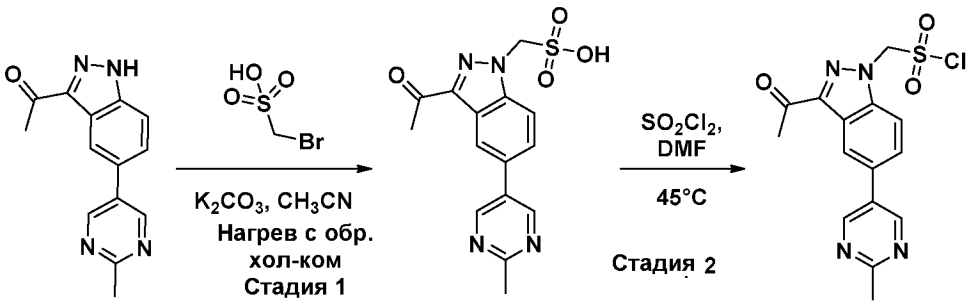



Схема 7-1: На Стадии 1 подходящим образом замещенное арильное соединение подвергают воздействию бромида с получением замещенного сульфоновой кислотой соединения. На Стадии 2 подходящим образом замещенные молекулы сульфоновой кислоты хлорируют, как известно в данной области.

**Схема 7-2**

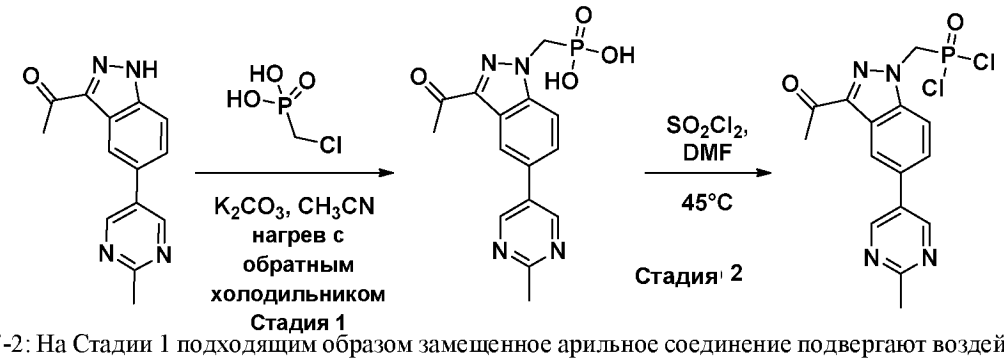
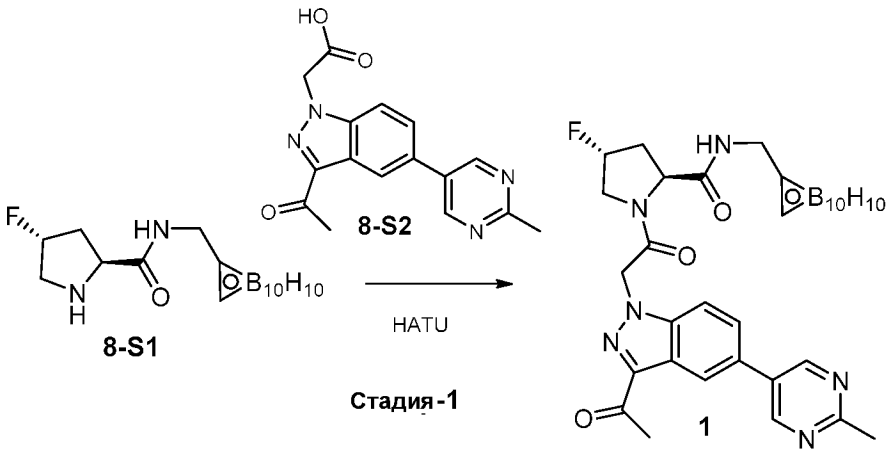
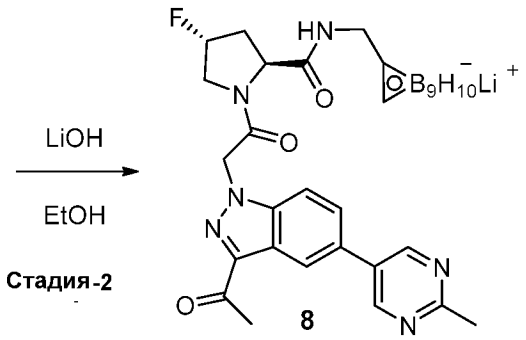



Схема 7-2: На Стадии 1 подходящим образом замещенное арильное соединение подвергают воздействию хлорида с получением замещенного фосфоновой кислотой соединения. На Стадии 2 подходящим образом замещенную молекулу фосфоновой кислоты хлорируют, как известно в данной области.

**ПРИМЕР 8. НЕОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА ПРОЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ**

**Схема 1. Синтез (((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)амино)метил)-*о*-карборана (1) & литиевой соли (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)амино)метил)-*нидо*-додекагидроундекабората (8)**

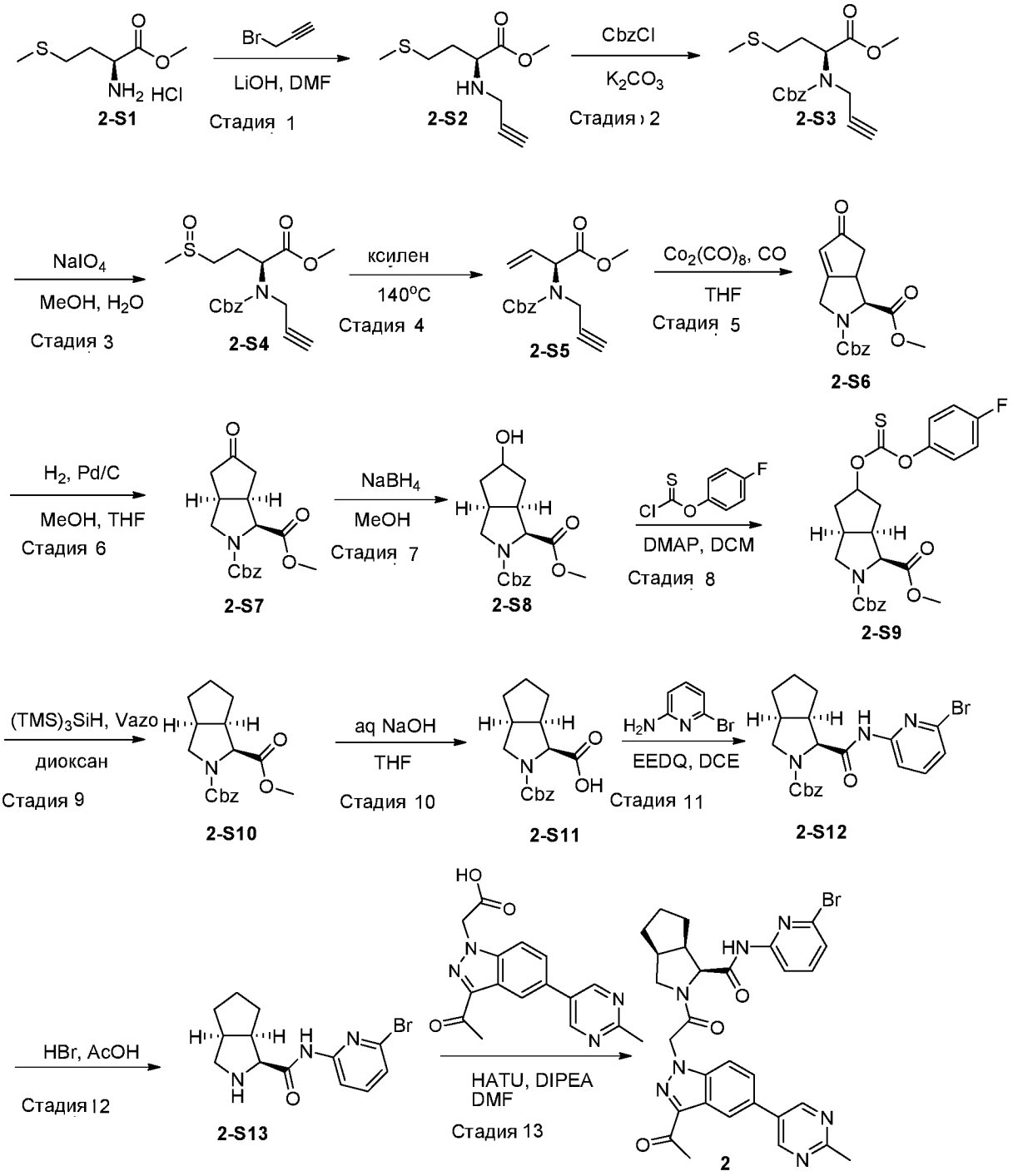



**Стадия 1: (((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)амино)метил)-*о*-карборан (1):** к раствору (((2*S*,4*R*)-4-фторпирролидин-2-карбонил)амино)метил)-о-карборана гидрохлорида (**8-S1**, 1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (**8-S2**, 1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **1**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.04 (s, 2H), 8.86 (t, $J$ = 6.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 2H), 4.68 - 4.67 (m, 1H), 4.38 (t, $J$ = 8.6 Гц, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 - 1.30 (br, 10H).

**Стадия 2: Литий (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)амино)метил)-*нидо*-додекагидроундекаборат (8):** к раствору соединения **1** (1 экв.) в EtOH (10 об.) при комнатной температуре добавляли лития гидроксид моногидрат (0.9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **8**. $^1$H ЯМР (400 МГц, $D_2O$) δ: 8.30 (s, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 2H), 5.47 - 4.99 (m, 3H), 4.67 - 4.65 (m, 2H), 4.62 - 3.95 (m, 2H), 3.49 - 3.09 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 - 1.30 (br, 10H).

**Схема 2: Синтез (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил) ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоксамида (2)**




**Стадия 1: (*S*)-Метил 4-(метилтио)-2-(проп-2-ин-1-иламино)бутаноат (2-S2):** к смеси $LiOH·H_2O$ (6.6 г, 157.7 ммоль), 4 Å молекулярных сит (39 г) и DMF (70 мл), которую перемешивали при 0°C в течение 20 минут добавляли L-метионин метиловый эфир гидрохлорид (**2-S1**, 15.0 г, 75.1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C и затем к этой смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (10.6 г, 90.1). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат разделяли между EtOAc (100

мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 15:1) с получением **2-S2** (8.8 г, 58.6% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 202 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (*S*)-Метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(метилтио)бутаноат (2-S3):** к смеси (*S*)-метил 4-(метилтио)-2-(проп-2-ин-1-иламино)бутаноата (**2-S2**, 8.8 г, 43.8 ммоль), $K_2CO_3$ (18.1 г, 131.4 ммоль), EtOAc (150 мл) и воды (150 мл) добавляли CbzCl (11.2 г, 65.7 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Смесь гасили путем добавления 10% водной HCl до pH ~3 при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 10:1) с получением **2-S3** (12.9 г, 87.9% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 336 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (2*S*)-Метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(метилсульфинил)бутаноат (2-S4):** к раствору (*S*)-метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(метилтио)бутаноата (**2-S3**, 12.9 г, 38.5 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (100 мл) добавляли $NaIO_4$ (8.7 г, 40.4 ммоль) порциями при 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), и объединенные слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и выпаривали под пониженным давлением с получением **S4** (12 г, 88.8% выход) в виде желтого масла. Этот сырой продукт переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 352 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (*S*)-Метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)бут-3-еноат (2-S5):** раствор (2*S*)-метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(метилсульфинил)бутаноата (**2-S4**, 2.0 г, 5.69 ммоль) в ксилене (8 мл) перемешивали при 140°C for 2 days. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 25:1 до 20:1) с получением **2-S5** (480 мг, 23.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 288 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*S*)-2-Бензил 1-метил 5-оксо-1,5,6,6a-тетрагидроциклопента[c]пиррол-1,2-(3*H*)-дикарбоксилат (2-S6):** к раствору (*S*)-метил 2-(((бензилокси)карбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)бут-3-еноата (**2-S5**, 480 мг, 1.65 ммоль) в THF (8 мл) добавляли $Co_2(CO)_8$ (81.4 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь подвергали сжатию в атмосфере CO (50 psi) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 4:1 до 2:1) с получением **2-S6** (130 мг, 18.8% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 316 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-Бензил 1-метил 5-оксогексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)–дикарбоксилат (2-S7):** к раствору (1*S*)-2-бензил 1-метил 5-оксо-1,5,6,6a-тетрагидроциклопента[c]пиррол-1,2 (3*H*)-дикарбоксилата (**2-S6**, 130 мг, 0.41 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (1 мл) добавляли Pd/C (13 мг), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере водорода (баллон) в течение 30 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением **2-S7** (120 мг, 92.6% выход) в виде желтого масла. Этот сырой продукт переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 318 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-Бензил 1-метил 5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)–дикарбоксилат (2-S8):** к раствору (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-бензил 1-метил 5-оксогексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-

дикарбоксилата (**2-S7**, 120 мг, 0.38 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли $NaBH_4$ (14.3 мг) при 0°C в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Смесь гасили путем добавления водного раствора $NH_4Cl$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и выпаривали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 3:1 до 2:1) с получением **2-S8** (90 мг, выход 74.4%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 320 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-Бензил 1-метил 5-(((4-фторфенокси)карбонотиоил)окси)гексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-дикарбоксилат (2-S9):** к раствору (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-бензил 1-метил 5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-дикарбоксилата (**2-S8**, 143 мг, 0.45 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4-фторфенилтионохлорформат (127.7 мг, 0.67 ммоль) и DMAP (164.3 мг, 1.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл), последовательно промывали 0.5 н. водной HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=20:1 до 4:1) с получением **2-S9** (110 мг, выход 51.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 496 $(M+Na)^+$.

**Стадия 9: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-Бензил 1-метил гексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-дикарбоксилат (2-S10):** к раствору (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-бензил 1-метил 5-(((4-фторфенокси)карбонотиоил)окси)гексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-дикарбоксилата (**2-S9**, 110 мг, 0.23 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 1,1′-азобис(циклогексанкарбонитрил) (Vazo, 18.9 мг, 0.12 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (86.8 мг, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 40:1 до 10:1) с получением **2-S10** (68 мг, 97.5% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 304 $(M+H)^+$.

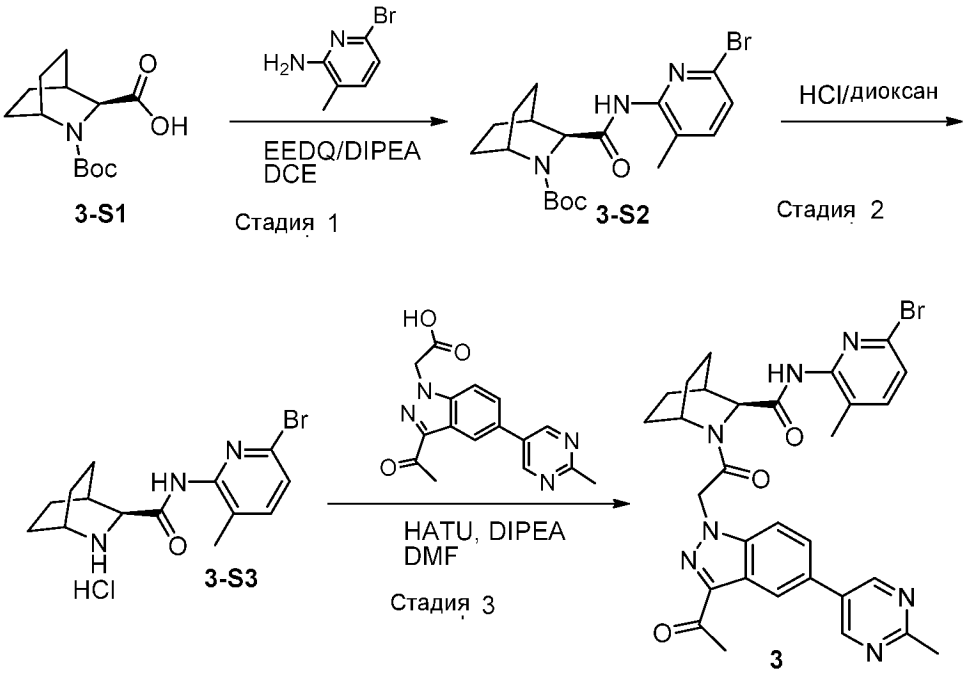
**Стадия 10: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-((Бензилокси)карбонил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоновая кислота (2-S11):** к раствору (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-бензил 1-метил гексагидроциклопента[c]пиррол-1,2(1*H*)-дикарбоксилата (**2-S10**, 68 мг, 0.22 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1 M водный раствор NaOH (0.44 мл, 0.44 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток промывали $Et_2O$ (2 × 10 мл). Водный слой подкисляли 2 н. водной HCl до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением **2-S11** (40 мг, 61.7% выход) в виде светлого масла. Этот сырой продукт переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 290 $(M+H)^+$.

**Стадия 11: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-Бензил 1-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (2-S12):** к смеси (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-((бензилокси)карбонил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоновой кислоты (**2-S11**, 40 мг, 0.14 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (25 мг, 0.14 ммоль) и EEDQ (69.2 мг, 0.28 ммоль) в DCE (4 мл) добавляли DIPEA (54.2 мг, 0.42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением **2-S12** (30 мг, 48.4% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 444 $(M+H)^+$.

**Стадия 12: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-*N*-(6-Бромпиридин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоксамид (2-S13):** к раствору (1*S*,3a*S*,6a*R*)-бензил 1-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)гексагидроциклопента[c] пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (**2-S12**, 30 мг, 0.07 ммоль) в AcOH (1.5 мл) добавляли 30% раствор HBr/AcOH (0.3 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в ледяной водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением **2-S13** (25 мг, сырой) в виде коричневого масла. Этот сырой продукт использовали сразу в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 310 $(M+H)^+$.

**Стадия 13: (1*S*,3a*S*,6a*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоксамид (2):** к смеси (1*S*,3a*S*,6a*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоксамида (**2-S13**, 25 мг, 0.08 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (25 мг, 0.08 ммоль) и HATU (45.6 мг, 0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (31 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **2** (5 мг, 16.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.42 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 2.87 -2.84 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.98–1.58 (m, 7H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 602 (M+H)+.

**Схема 3: Синтез (*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамида (*3*)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание изображают один неограничивающий способ синтеза соединений путем следующих стадий: 1) образование амидной связи между B-кольцом и C-кольцом с

использованием реагента связывания, такого как EEDQ или HATU; 2) удаление Boc-группы с использованием кислоты; и 3) образование амидной связи между C-кольцом (уже связанным с B-кольцом) и A-кольцом с использованием HATU. Специалист в данной области поймет, что C- и B-кольцевое синтетическое промежуточное соединение может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что A-кольцевое синтетическое промежуточное соединение может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению.

**Стадия 1: (*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (3-S2):** к смеси **3-S1** (230 мг, 0.902 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (169 мг, 0.902 ммоль) и EEDQ (446 мг, 1.80 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли DIPEA (0.6 мл, 3.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением **3-S2** (100 мг, 26.2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 424 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид (3-S3):** к раствору **3-S2** (100 мг, 0.236 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксана (1 мл, 2 M) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха с получением **3-S3** (105 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 324 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид (3):** к смеси 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (24 мг, 0.078 ммоль) в DMF добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.195 ммоль), HATU (37.0 мг, 0.097 ммоль) и **3-S3** (21.0 мг, 0.065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **3** (2.5 мг, 6.27% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.63 (q, *J* = 16.8 Гц, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71–2.66 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 15.1 Гц, 1H), 2.09 (m , 3H), 1.88 (m , 5H), 1.69 (d, *J* = 6.7 Гц, 1H), 1.34 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 616 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (49):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (d, *J* = 6.9 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.8 Гц, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.74–3.69 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 10.2 Гц, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.3 Гц, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 16.6, 6.7 Гц, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 1.16–1.11 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 662 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.87 (dd, *J* = 2.3, 5.4 Гц, 1H), 1.14 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.07 (dd, *J* = 8.6, 13.3 Гц, 1H), 2.55 (dd, *J* = 2.7, 13.3 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 2.3, 5.5 Гц, 1H), 4.58 (dd,

*J* = 2.7, 8.7 Гц, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23-7..29 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.90 (s, 2H). $^{19}$F δ -115.9.

**(S)-2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-4-метилпентановая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2 H), 8.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.90-5.94 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.73-5.78 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 2H), 3.46–3 .44 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 4.4 Гц, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1 .35 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 561 $(M+H)^+$.

**(S)-2-((1R,3R,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-3-фенилпропановая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 5H), 5.95-5.99 (d, J = 18 Гц, 1H), 5.61-5.66 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 4.28 – 4.41 (m, 2H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 14, 5.2 Гц, 1H), 2.89 (dd, J = 14.4, 6 Гц, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 13.2, 9.6 Гц, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.97-1.00 (m, 1H), 0.82-0.84 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 595 $(M+H)^+$.

**(R)-2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-4-метилпентановая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.78 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 – 1.07 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.92 – 0.87 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 561 $(M+H)^+$.

**(2R)-2-{[(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]формамидо}-3-фенилпропановая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 5H), 5.88 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.72 – 4.68 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 3.38 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.91 (m, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 9H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 1H), 0.87 – 0.83 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 595$(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 11.0, 4.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 6.9 Гц, 1H), 6.97 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 5.93 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 4.57 – 4.35 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 5.7, 2.7 Гц, 1H), 3.12 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 2.65 (d, J = 11.2 Гц, 3H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 13.8, 4.6 Гц, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.13 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 671 $[M+H]^+$.

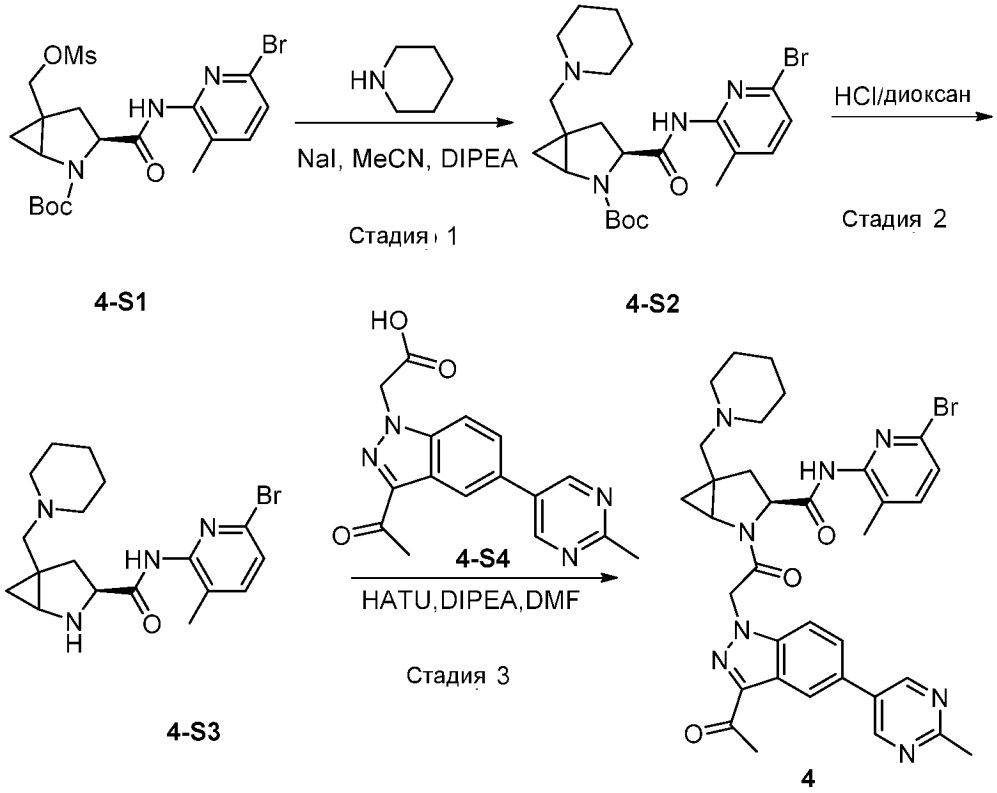
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.42-8.45 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.45 (t, 1H), 7.17-7.20 (t, 1H), 7.04-7.08 (t, 1H), 5.97-6.01 (d, J= 17.6 Гц, 1H), 5.67-5.71 (d, J= 17.6 Гц, 1H), 4.25-4.33 (m, 3H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.15-3.16 (d, J= 16 Гц, 1H), 3.02-3.06 (d, J= 16 Гц, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-2.47 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 1.24-1.25 (m, 1H), 1.07-1.09 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 671 $(M+H)^+$.

**(1R,2S,5S)-3-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.94 (td, *J* = 1.2, 1.2 Гц, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 4.37 (d, *J* = 15.6 Гц, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Гц, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.0 Гц, 1H),

2.74 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 0.89 (q, *J* = 4.6 Гц, 1H), 0.83 – 0.79 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 575 $(M+H)^+$.

**(2S,4R)-N-(5'-Ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 5.86 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.61 - 2.60 (m , 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 - 2.22 (m, 1H).

**Схема 4: Синтез (3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (4)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание показывают один неограничивающий способ синтеза соединений с нуклеофильными группами $R^{201}$ на С-кольце. Специалист в данной области поймет, что пиперидин может быть заменен другими нуклеофильными реагентами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры групп, которые специалист в данной области может использовать вместо пиперидина, включают азетидин, 6-азаспиро[2,5]октан и 2-азаспиро[3.3]гептан.

**Стадия 1: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(пиперидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (4-S2):** к смеси **4-S1** (25 мг, 0.05 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0.035 мл, 0.2 ммоль), пиперидин (4 мг, 0.055 ммоль) и NaI при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 40:1 до 30:1) с

получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 33.3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 493 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (3*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (4-S3):** к раствору **4-S2** (8 мг, 0.016 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. Сырое вещество переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 393 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (4):** к раствору **4-S3** (10 мг, 0.025 ммоль) и **4-S4** (7.75 мг, 0.025 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (17.1 мг, 0.045 ммоль) и DIPEA (0.018 мл, 0.10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **4** (2.1 мг, 12.3% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.35–5.33 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 3.04 (d, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 2.0 Гц, 4H), 2.66 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.60 (s, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 685 $(M+H)^+$.

**(3*S*)-5-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (5):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 16.9 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.51 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 711 $(M+H)^+$.

**(3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (6):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.72–4.65 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.54–2.50 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 1.10–1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 657 $(M+H)^+$.

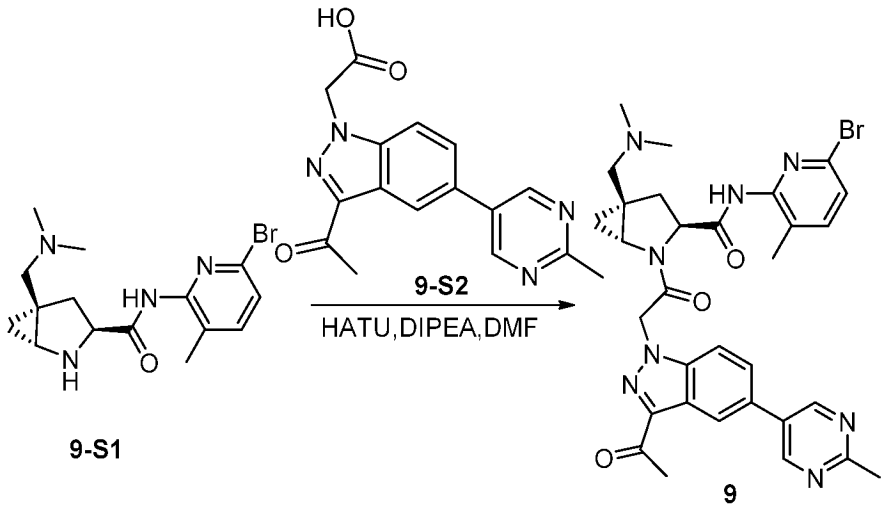
**(3*S*)-5-(3-Азабицикло[3.1.1]гептан-3-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (13):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.64 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Гц, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 3.52–3.37 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 2.54 (d, *J* = 3.8 Гц, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.10–1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 697 $(M+H)^+$.

**(3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (24)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (d,

*J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.65–4.61 (m, 4.7 Гц, 1H), 3.66–3.64 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 2.72 (s, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.54–2.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.20–1.02 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 700 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (69)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.85-5.03 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 5H), 2.67-2.92 (m, 17H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.72-1.74 (m, 1H), 1.03-1.06 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 714/716 $(M+H)^+$.

**Схема 5: Синтез (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (9)**




9

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений путем образования амидной связи между С-кольцом (уже связанным с В-кольцом) и А-кольцом с использованием HATU или другого пептидного реагента связывания, такого как TBTU. Специалист в данной области поймет, что С- и В-кольцевое синтетическое промежуточное соединение может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что А-кольцевое синтетическое промежуточное соединение может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению.

К раствору **9-S1** (45 мг, 0.086 ммоль) и **9-S2** (26.7 мг, 0.086 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (58.9 мг, 0.155 ммоль) и DIPEA (0.06 мл, 0.344 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **9** (23 мг, 41.5% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.94 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.47 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Гц, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.69 (s, 3H),

2.66 (s, 3H), 2.66–2.64 (m, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.7 Гц, 6H), 2.42–2.31 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645 $(M+H)^+$.

**(2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(кубан-1-илметил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (16):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 - 8.01 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 8.3 Гц, 1H), 4.22 - 3.80 (m, 4H), 3.73 - 3.72 (m, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (30):** $^1$H ЯМР (400 МГц $CD_3OD$) δ 9.05 (s, 2H), 8.68 (t, *J* = 1.9 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Гц, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.60–6.05 (m, 4H), 4.52 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Гц, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (dd, *J* = 13.4, 9.3 Гц, 1H), 2.18–2.24 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.10–1.16 (m, 1H), 1.01–1.04 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 620/622 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (33):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.01 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.15 - 1.13 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*S*)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (34):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.00 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.78 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 1.09 (m, 1H), 0.92 - 0.90 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (35):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.01 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.22 - 1.20 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.97 - 0.99 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (36):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.01 (s, 2H), 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.01 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 20.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 1H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 1.00 - 0.98 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (37):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.05 - 9.02 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.00 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.56 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.74 - 2.73 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 0.98 - 0.97 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (38):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.80 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 5H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.08 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.67 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 - 1.24 (m, 1H), 0.94 - 0.92 (m, 1H), 0.86 - 0.83 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (39)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.77 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.57 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 5.95 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 5.58 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 4.58 - 4.56 (m, 1H), 3.62 - 3.60 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.01 - 1.00 (m, 1H), 0.86 - 0.83 (m, 1H).

**1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (55):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.28 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.62 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.82 (d, $J$ = 17.6 Гц, 1H), 5.49 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 - 2.00 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 2H).

**1-(2-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-((6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (56):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 2H), 4.58 - 4.57 (m, 1H), 4.01 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 0.92 - 0.69 (m, 2H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*R*)-1-((*R*)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (52):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.03 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.70 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.52 - 3.51 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 2H), 1.15 - 1.13 (m, 2H), 1.09 - 1.08 (m, 1H), 1.04 - 0.88 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (53)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 11.18 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.07 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.66 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 4.44 (t, $J$ = 14.0 Гц, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 2H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (54):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 11.06 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.07 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.67 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.99 - 0.98 (m, 2H).

**1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (57):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.33 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H),

5.94 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.59 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.99 (m,1H), 1.32 (s, 3H), 1.03 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.88 (m, 1H).

**1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (58):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.82 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.97 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 4.40 (t, *J* = 14.8 Гц, 1H), 3.62 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29 - 1.27 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 2H).

**(2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид (66):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.84 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 4.74-4.70 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 640 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3,3-диметилбутил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (80):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.03 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.96 (d, *J* =17.2 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.49 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 1.90 - 1.89 (m, 1H), 1.30 - 1.28 (s, 5H), 1.00 - 0.99 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(2-(трифторметокси)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (81):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 9.03 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 18 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 18 Гц, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 4H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 1H), 0.88 - 0.87 (m,1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (82):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.20 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 6.49 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.08 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 - 3.62 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.88 - 0.86 (m, 3H).

**(2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-*N*-(6-гидроксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (83):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.38 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.28 - 4.19(m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (98):** $^1$H ЯМР (400 МГц $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 1.09 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 646 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (105):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-

*d*$_6$) δ: 10.20 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.27 - 6.26 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 20 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 20 Гц, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 2.68 (s, 9H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 1H), 0.89 - 0.88 (m, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (106):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ: 10.29 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 5H), 1.03 - 1.00 (m, 2H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (108):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ: 10.77 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.94 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 3H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (109):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ: 10.79 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.33(d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.94 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.01 -1.96 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H).

**(1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (114):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.04 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.04 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 5.89 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.15 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 676 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-7-метил-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (121):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ: 10.32 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.01 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (130):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.92 (d, *J* = 1.1 Гц, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.00 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 620 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (131):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*$_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.03 (S, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* =7.6 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.14 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.42–4.38 (m, 1H), 3.61–3.59 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s,

3H), 2.58–2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.32 (m, 3H), 1.04–1.00 (m, 4H), 0.91–0.89 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 642 $(M+H)^+$.

**(1*R*,2*S*,5*S*)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (141):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.73 – 0.89 (m, 2H), 1.88 – 1.96 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 4.02 – 4.11 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.4 Гц, 1H), 5.65 – 5.80 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 9.34 (s, 2H), 10.30 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (152):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.63–2.50 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 1.11 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 662 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентанкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (159):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.93 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Гц, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.67–3.29 (m, 3H), 3.05–2.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.18–1.88 (m, 6H), 1.94–1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.06–0.93 (m, 1H).. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 749 $(M+H)^+$.

**(1*R*,2*S*,5*S*)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (172)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.74 – 0.88 (m, 2H), 1.88 – 1.98 (m, 1H), 2.02 – 2.09 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 4.01 – 4.09 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.4 Гц, 1H), 5.67 – 5.83 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 10.30 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (182):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.94 – 0.98 (m, 1H), 1.02 – 1.08 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.97 – 2.14 (m, 4H), 2.54 – 2.60 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.59 – 3.66 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 5.1, 9.2 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.0 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.14 (s, 2H), 10.27 (s, 1H).

**(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (183):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.73 – 0.81 (m, 1H), 0.82 – 0.92 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.93 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 4.05 – 4.13 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.13 (s, 2H), 10.27 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (185):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.96 – 1.08 (m, 2H), 1.31 – 1.35 (m, 3H), 2.07 (s, 4H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.53 – 3.60 (m, 1H), 4.35 – 4.43 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.93 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 9.44 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (192):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Гц), 7.47 (d, 1H, J=8.4Гц), 6.08 (d, 1H, J=17.7 Гц), 5.74 (d, 1H, J=17.7 Гц), 4.44-4.49 (m, 1H), 3.61-3.65 (m 1H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 0.99-1.13 (m, 2H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (195)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.98 – 1.04 (m, 1H), 1.07 – 1.12 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 2.01 – 2.12 (m, 4H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.56 – 3.65 (m, 1H), 4.38 – 4.45 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (198):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.99 – 1.06 (m, 1H), 1.07 – 1.12 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.00 – 2.12 (m, 4H), 2.53 – 2.61 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.55 – 3.63 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.29 – 4.49 (m, 1H), 5.73 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 9.20 – 9.33 (m, 3H), 10.27 (s, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.49 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 17.9 Гц, 1H), 5.48 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.91 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 634/636 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.95-6.00 (d, J = 18 Гц, 1H), 5.76-5.80 (d, J = 18 Гц, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.08-1.11 (m, 1H), 0.94-0.96 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 616/618 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.31 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.93-5.98 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.72-5.77 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.08-1.11 (m, 1H), 1.00-1.02 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 603/605 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (d, *J* = 7.1 Гц, 2H), 8.54 – 8.48 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.10 – 1.04 (m, 1H), 0.99 – 0.95 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 602/604 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.14 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.84-7.87 (dd, J = 11.2 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.41-7.43 (dd, J = 7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 6.16-6.20 (d, J = 18.0 Гц, 1H) 5.75-5.79 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 2.92 (s,

3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.64-2.65 (m, 1H), 2.02-2.03 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.99-1.01 (m, 1H), 0.92-0.94 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 621/623 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.25 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 3.10 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.16 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 717/719 $(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 9.33 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 8.49 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 17.9 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.64 (d, J = 21.0 Гц, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 623$(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 8.30 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.89 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 21.0 Гц, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 622$(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.40 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 5.98 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 4.59 – 4.56 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 5.7, 2.7 Гц, 1H), 3.37 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.16 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 2.73 (dd, J = 11.1, 3.4 Гц, 7H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.7, 4.3 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.37 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.18 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 717/719 $[M+H]^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.72 – 5.97 (m, 3H), 5.62 – 5.70 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 9.3, 5.3 Гц, 1H), 3.82 (dd, J = 5.6, 2.7 Гц, 1H), 3.09 – 3.23 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.51 – 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.14 – 2.21 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.22 – 1.26 (m, 1H), 1.13 – 1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 716/718 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-{2-[3-карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]ацетил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.34 (s, 2H), 9.21 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 20.0 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 20.0 Гц, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 4.0 Гц, 1H), 1.00 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 604/606 $(M+H)^+$.

**(1R,2S,5S)-3-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]ацетил}-N-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.33 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 14.7, 7.8 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 14.0, 7.4 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 5.87 – 5.70 (m, 2H), 4.47 (t, J = 9.6 Гц, 1H), 4.35 (dd, J = 15.6, 5.9 Гц, 1H), 4.24 (dd, J = 15.6, 5.6 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 9.7, 5.1 Гц, 1H), 3.85 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.66 (t, J = 9.4 Гц, 6H), 1.93 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 1.84 (s, 1H), 0.81 – 0.67 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 576 $(M+H)^+$.

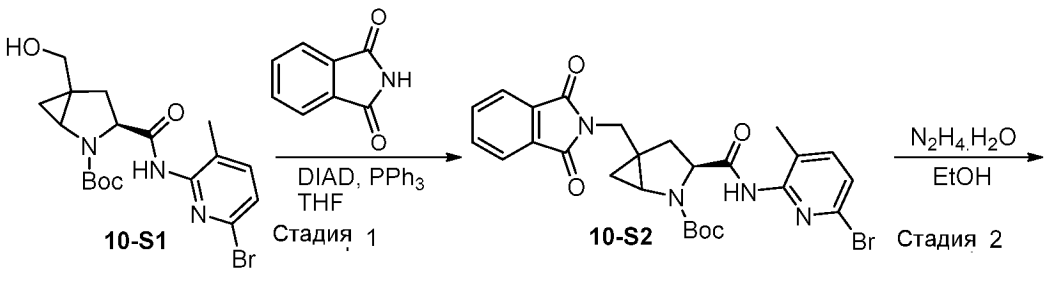
**(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 5.48 (t, J = 13.4 Гц, 2H), 4.56 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 561$(M+H)^+$.

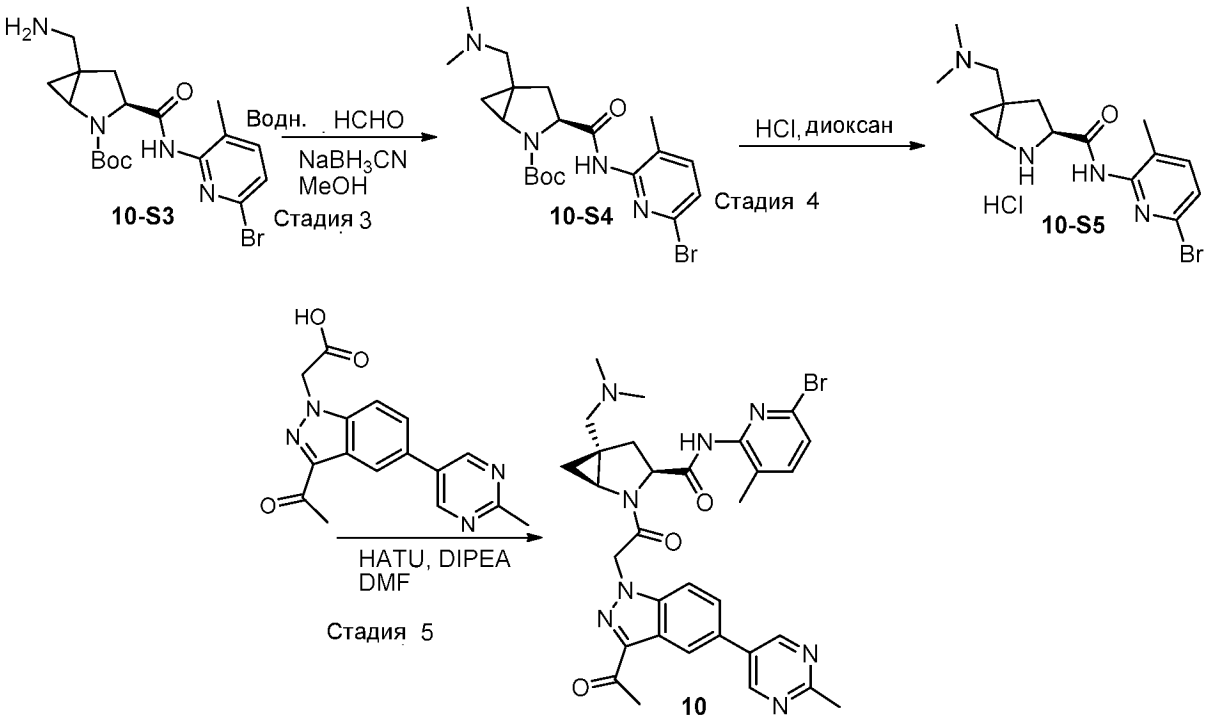
**(2S)-1-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.06 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.96 (d, *J* = 22.5 Гц, 1H), 4.84 (d, *J* = 21.2 Гц, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37 – 2.15 (m, 2H), 1.99 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 641/643$(M+H)^+$.

**2-{2-[3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.04 (s, 2H), 8.67 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 5.98 – 5.64 (m, 4H), 4.59 (dd, J = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 3.84 (dd, J = 5.7, 2.7 Гц, 1H), 3.39 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.16 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 2.85 – 2.62 (m, 6H), 2.52 (dd, J = 13.5, 5.2 Гц, 1H), 2.33 (d, J = 20.8 Гц, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 5.9, 2.6 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 716 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-циано-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.05 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.70 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 3.57 - 3.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.66 - 2.65 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 - 2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 1H), 0.93 - 0.92 (m, 1H).

**Схема 6: (1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (10)**






**Стадия 1: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (10-S2):** к раствору **10-S1** (1 г, 2.34 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (517 мг, 3.52 ммоль) и $PPh_3$ (1.22 г, 4.68 ммоль) в THF (15 мл) добавляли DIAD (0.92 мл, 4.68 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную в результате смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.25 г, 96.1% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 555/557 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (3*S*)-*трет*-Бутил 5-(аминометил)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (10-S3):** к раствору **10-S2** (1.2 г, 2.16 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидрат гидразина (1 мл, 85%). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали досуха, и оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 80:1 до 5:1) с получением **10-S3** (500 мг, 52.4% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 425/427 $(M+H)^+$.

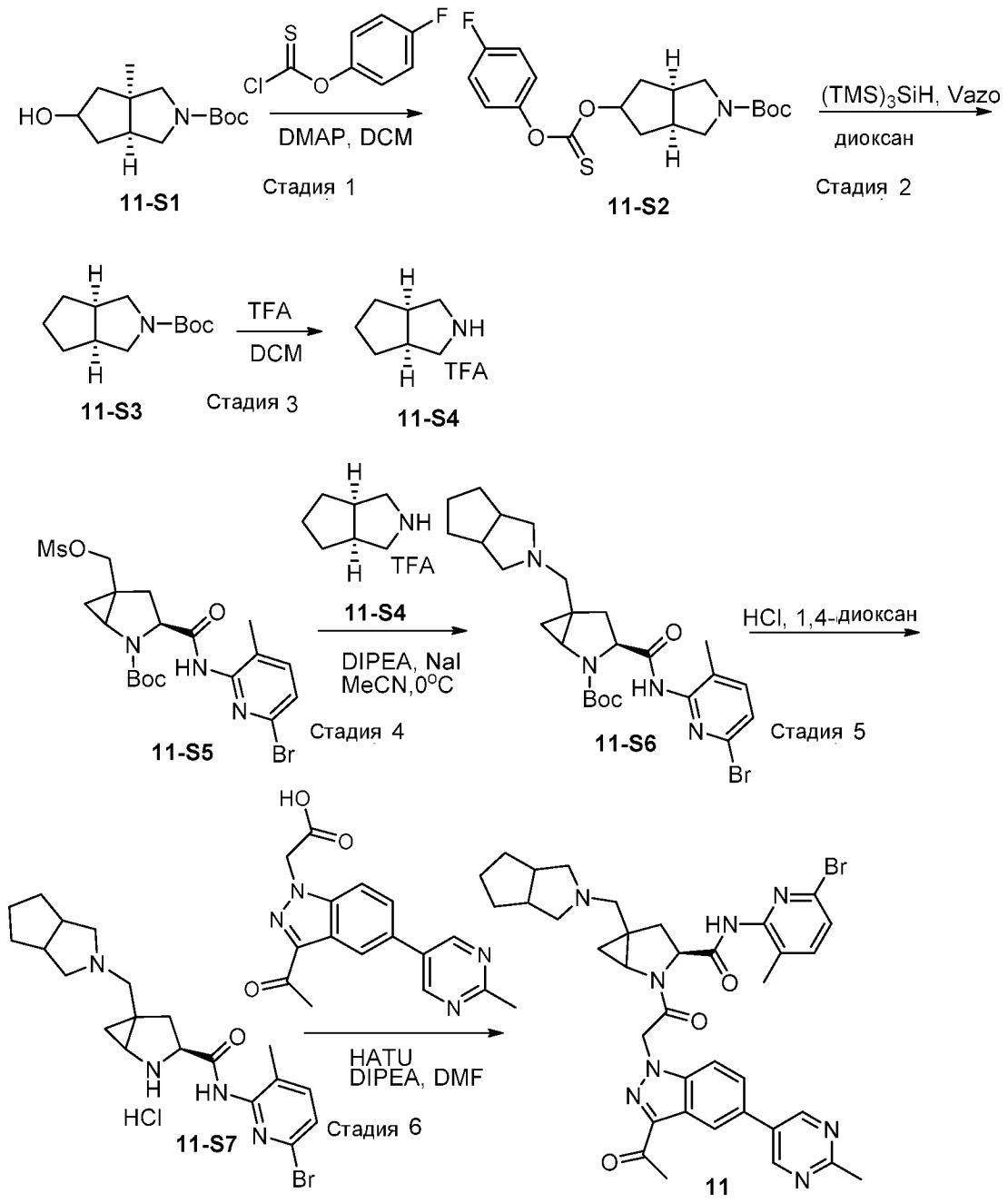
**Стадия 3: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (10-S4):** к раствору **10-S3** (500 мг, 1.18 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (148 мг, 2.36 ммоль) и 15% водный раствор формальдегида (0.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением **10-S4** (90 мг, 16.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 453/455 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (10-S5):** к раствору **10-S4** (90 мг, 0.21 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли

TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **10-S5** (65 мг, 94.6% выход) в виде желтого твердого вещества. Сырое вещество переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 353/355 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (10):** к раствору **10-S5** (90 мг, 0.20 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (75 мг, 0.24 ммоль) и HATU (152 мг, 0.40 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.13 мл, 0.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с получением **10** (35 мг, 27.3% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.53 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 5.78-5.82 (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 10H), 2.69 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.79-1.81 (m, 1H), 0.89-0.92 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645/647 $(M+H)^+$.

**Схема 7: Синтез (3S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (11)**




**Стадия 1: (3a*R*,6a*S*)-*трет*-Бутил 5-(((4-фторфенокси)карбонотиоил)окси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (11-S2):** к раствору (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-гидрокси-3a-метилгексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (**11-S1**, 300 мг, 0.94 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4-фторфенилтионохлорформат (213.5 мг, 1.12 ммоль) и DMAP (344.6 мг, 2.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали 0.5 н. водной HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением **11-S2** (338 мг, 94.3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 404 $(M+Na)^+$.

**Стадия 2: (3a*R*,6a*S*)-*трет*-Бутил гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (11-S3):** к раствору (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-(((4-фторфенокси)карбонотиоил)окси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (**11-S2**, 338 мг, 0.89 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 1,1′-азобис(циклогексанкарбонитрил) (Vazo, 73.0 мг, 0.45 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (330.9 мг, 1.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 40 минут при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 40:1 до 10:1) с получением **11-S3** (73 мг, 38.8% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 156 $(M+H-56)^+$.

**Стадия 3: (3a*R*,6a*S*)-Октагидроциклопента[c]пиррол (11-S4):** к раствору (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (**11-S3**, 73 мг, 0.14 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением **11-S4** (70 мг, 100% выход). Это сырое вещество переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 112 $(M+H)^+$.

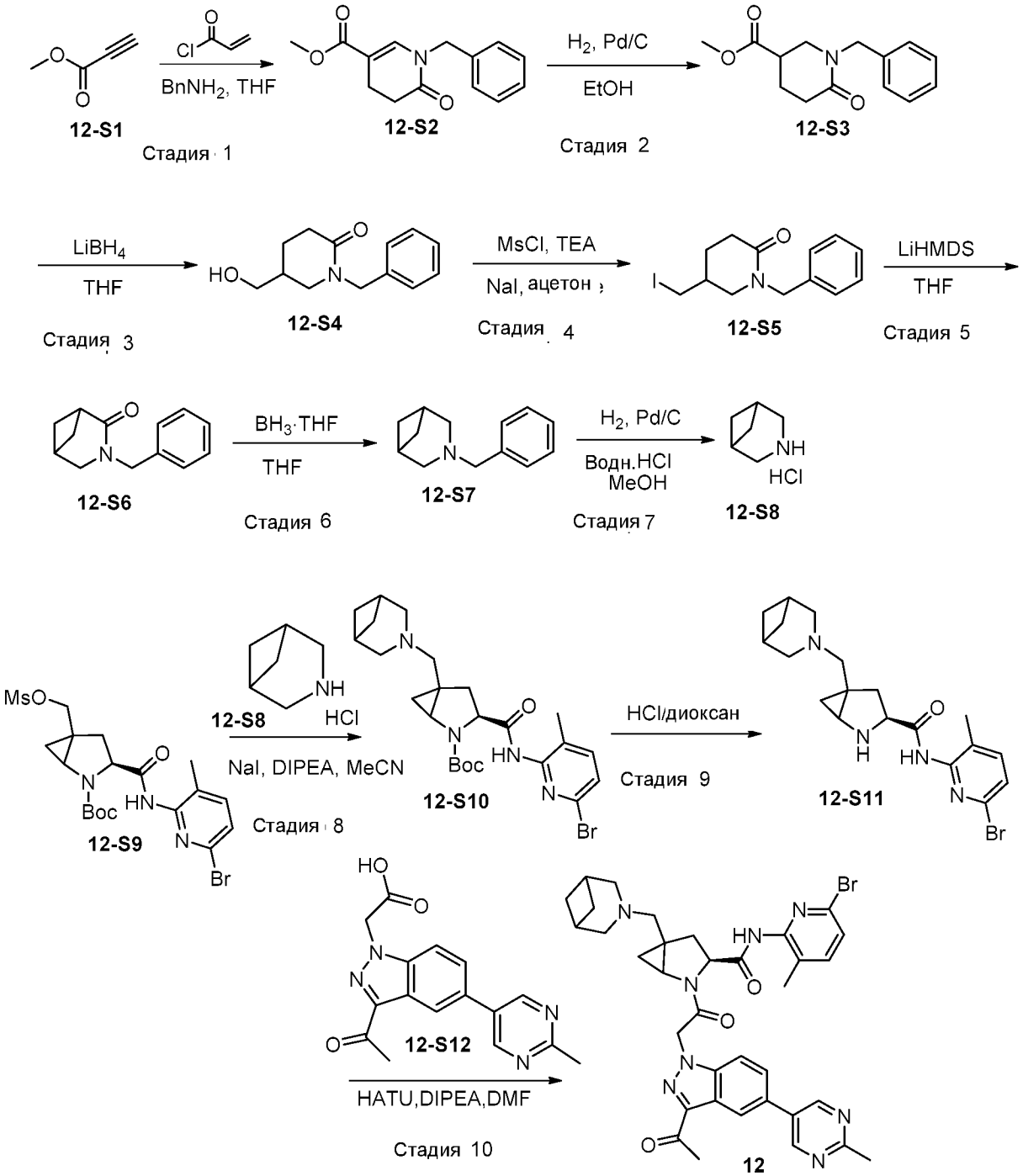
**Стадия 4: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (11-S6):** к смеси (3a*R*,6a*S*)-октагидроциклопента[c]пиррола (**11-S4**, 35 мг, 0.3 ммоль) и DIPEA (77.4 ммоль, 0.6 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли (3*S*)-*трет*-бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**S5**, 100 мг, 0.20 ммоль) и NaI (32 мг, 0.2 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь выпаривали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=5:1 до 1:1) с получением **11-S6** (30 мг, 28.9% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 519 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (3*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (11-S7):** к раствору (3*S*)-*трет*-бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**11-S6**, 30 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха с получением **11-S7** (30 мг, 100% выход), который использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

**Стадия 6: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (11):** к смеси (3*S*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**11-S7**, 20 мг, 0.05 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (14.8 мг, 0.05 ммоль) и HATU (28.5 мг, 0.08 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (19.3 мг, 0.15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением **11** (1.1 мг, 3.1% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (d, $J$ = 2.8 Гц, 2H), 8.56 (d, $J$ = 5.3 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 5.83-5.79 (d, 1H), 5.69-5.64

(s, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.49–3.46 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 18.6 Гц, 3H), 1.40–1.26 (m, 13H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 711 $(M+H)^+$.

**Схема 8: Синтез (3*S*)-5-(3-Азабицикло[3.1.1]гептан-3-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (12)**




**Стадия 1: Метил 1-бензил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (12-S2):** к раствору бензиламина (6 г, 56.1 ммоль) в THF (50 мл) добавляли **12-S1** (4.55 г, 56.1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали под пониженным давлением и растворяли в THF (100 мл). К раствору добавляли акрилоил хлорид (5.55 г, 61.7 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 5:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г, 25.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 246 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Метил 1-бензил-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (12-S3):** к раствору **12-S2** (3.5 г, 14.3 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли Pd/C (10% моль, 151 мг). Смесь продували азотом, продували водородом, и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (3.2 г, 90.2% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 248 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 1-Бензил-5-(гидроксиметил)пиперидин-2-он (12-S4):** к раствору **12-S3** (3.2 г, 13.0 ммоль) в THF (45 мл) добавляли $LiBH_4$ (566 мг, 26.0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.2 г, 77.3% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 220 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: 1-Бензил-5-(иодометил)пиперидин-2-он (12-S5):** к раствору **12-S4** (2.2 г, 10.0 ммоль) в DCM (45 мл) в атмосфере азота добавляли $Et_3N$ (3.47 мл, 25.0 ммоль) и MsCl (1.72 г, 15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Добавляли ледяную воду, и органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и разбавляли ацетоном (25 мл). Затем добавляли NaI (4.50 г, 30.0 ммоль), смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Оставшийся остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 5:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, 45.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 330 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 3-Бензил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2-он (12-S6):** к раствору **12-S5** (1.5 г, 4.56 ммоль) в THF (45 мл) в атмосфере азота добавляли LiHMDS (1 M раствор в THF, 13.68 мл, 13.68 ммоль) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при −20°C в течение 1.5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 8:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 65.5% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 202 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 3-Бензил-3-азабицикло[3.1.1]гептан (12-S7):** к раствору **12-S6** (600 мг, 2.99 ммоль) в THF (45 мл) в атмосфере азота добавляли $BH_3$·THF (1 M раствор в THF, 8.97 мл, 8.97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили MeOH

при 0°C и концентрировали. Оставшийся остаток разбавляли EtOH (4.5 мл) и водой (0.5 мл) и затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органическую фазу высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 53.7% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 188 $(M+H)^+$.

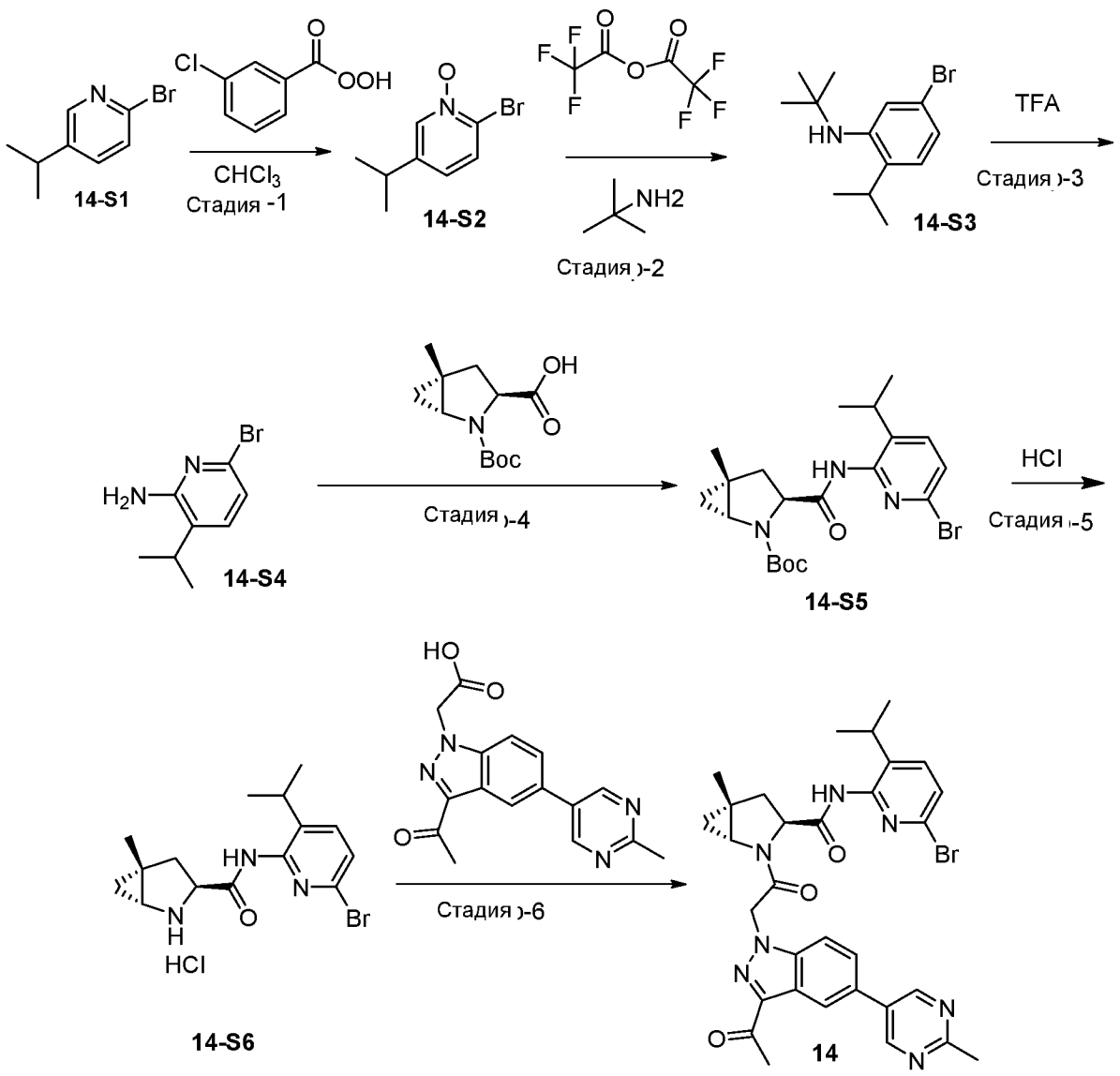
**Стадия 7: 3-Бензил-3-азабицикло[3.1.1]гептан гидрохлорид (12-S8):** к раствору соединения **12-S7** (300 мг, 1.6 ммоль) и концентрированной HCl (0.27 мл) в EtOH (35 мл) добавляли Pd/C (60 мг). Смесь продували азотом и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 65.9% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 98 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (3*S*)-*трет*-Бутил 5-(азетидин-1-илметил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (12-S10):** к раствору **12-S9** (80 мг, 0.19 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0.13 мл, 0.76 ммоль), **12-S8** (18.5 мг, 0.19 ммоль) и NaI при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали, и оставшийся остаток разбавляли DCM и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 21.9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 505 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: (3*S*)-5-(Азетидин-1-илметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (12-S11):** к раствору **12-S10** (21 мг, 0.042 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 405 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (12):** к раствору **12-S11** (25 мг, 0.042 ммоль) и **12-S12** (13.02 мг, 0.042 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (28.7 мг, 0.076 ммоль) и DIPEA (0.029 мл, 0.168 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **12** (2.1 мг, 7.2% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.34 (t, *J* = 4.6 Гц, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 2.75 (d, *J* = 5.0 Гц, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.57–2.47 (m, 4H), 2.38–2.27 (m, 4H), 2.22–2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 1.49–1.46 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 1.10–1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 697 $(M+H)^+$.

**Схема 9. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-изопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (14)**




**Стадия 1: 2-Бром-5-изопропил-1–(оксиданил)-пиридин (14-S2):** к перемешанному раствору 2-бром-5-изопропилпиридина (**14-S1**, 3 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (200 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (10 г, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Органический и водный слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM) с получением **14-S2** (2.6 г, 80%).

**Стадия 2: 5-Бром-*N*-(*трет*-бутил)-2-изопропиланилин (14-S3):** к перемешанному раствору **14-S2** (812 мг, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-амина (1.97 мл, 5 экв.) в DCM (100 мл) добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (0.7 мл, 1.1 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа и добавляли раствор TFAA (0.7 мл в 5 мл DCM, 1 экв.) с последующим добавлением 2-метилпропан-2-амина (0.4 мл, 1 экв.). Реакционную смесь нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя гексанами/EtOAc=3:1) с получением **14-S3** (397 мг, 39%).

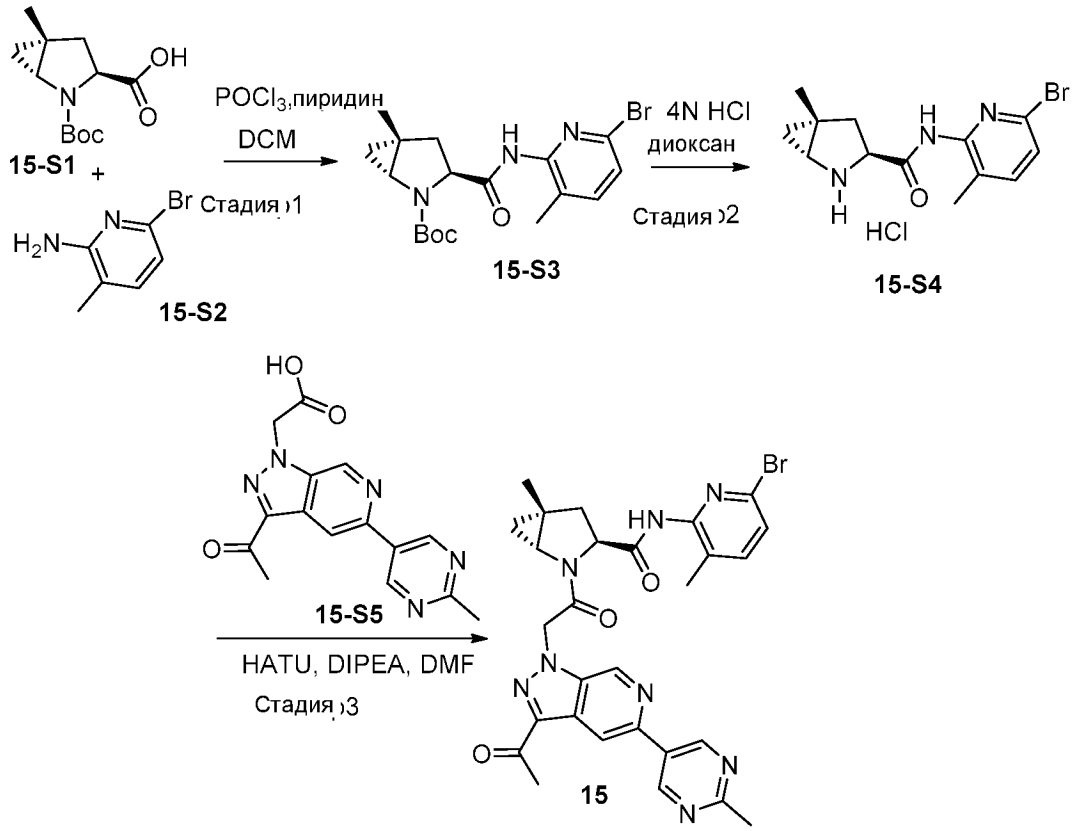
**Стадия 3: 5-Бром-N-(*трет*-бутил)-2-изопропиланилин (14-S4):** TFA (10 мл) добавляли к **14-S3** (397 мг), и реакционную смесь нагревали при 70°C. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в DCM (15 мл), промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Органический слой высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **14-S4** (316 мг, количественный выход).

**Стадия 4: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-изопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (14-S5):** к перемешанному раствору (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (99 мг, 1 экв.), **14-S4** (89 мг, 1 экв.) в DCM (8 мл) и пиридина (0.17 мл, 5 экв.) затем добавляли $POCl_3$ по каплям (0.04 мл, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли DCM (10 мл), нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), и водный слой экстрагировали DCM (1x 10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **14-S5** (130 мг, 73%).

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-изопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (14-S6):** к раствору **14-S5** (130 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **14-S6** в виде соли TFA (135 мг, количественный выход).

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-изопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (14):** к раствору **14-S6** (72 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (50 мг, 1.2 экв.) в DMF (8 мл) и DIPEA (0.17 мл, 5 экв.) добавляли HATU (70 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, перед тем, как ее разбавляли EtOAc (25 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=10:1) с получением **14** (84 мг, 82%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.75 (d, 1H, J=8.3 Гц), 7.54 (d, 1H, J = 8.3 Гц), 5.91 (d, 1H, J=17.5 Гц), 5.59 (d, 1H, J=17.5Гц ), 4.41-4.46 (m, 1H), 3.58(t, 1H, J=5.4 Гц), 3.16-3.19 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.16-1.27 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 6H).

**Схема 10. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (15)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений путем следующих стадий: 1) образование амидной связи между B-кольцом и C-кольцом путем сначала образования ацилхлоридного B-кольца с $POCl_3$; 2) удаление Boc-группы с использованием кислоты; и 3) образование амидной связи между C-кольцом (уже связанным с B-кольцом) и A-кольцом с использованием HATU. Специалист в данной области поймет, что синтетическое промежуточное соединение с C- и B-кольцом может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что A-кольцевое синтетическое промежуточное соединение может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области техники также поймет, что B-кольцо, связанное с C-кольцом, может быть дополнительно функционализировано перед связыванием HATU. Дополнительная функционализация включает кросс-сочетание Стилле и кросс-сочетание Ульмана.

**Стадия 1: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (15-S3):** (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (**15-S1**, 483 мг, 2.0 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (**15-S2**, 374 мг, 2.0 ммоль) растворяли в безводном DCM (15 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом, и сухой пиридин (0.5 мл, 6.0 ммоль) добавляли одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (200 мкл, 2.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и реакцию гасили водой (15 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2), и объединенные органические слои промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали

с получением **15-S3** (595 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): (главный ротамер) δ 0.61 (dd, *J* = 2.4, 5.3 Гц, 1H), 0.68 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 6.6, 8.9 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 10.17 (s, 1H) ppm.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (15-S4)**: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**15-S3**, 595 мг) брали в 4 н. HCl/диоксане (3.0 мл), и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ), растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток (**15-S4**) переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (15):** к раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (**15-S4**, 87 мг, 0.25 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**15-S5**, 78 мг, 0.25 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли HATU (114 мг, 0.3 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед тем, как выпаривали летучие вещества. Остаток разбавляли 10% карбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические растворы последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением **15** (136.1 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): (главный ротамер) δ 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.07 – 1.13 (m, 1H 1.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 – 2.11 (m, 1H), 2.56 (dd, *J* = 9.2, 13.3 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.54 – 3.62 (m, 1H), 4.35 – 4.48 (m, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 10.27 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.71 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 605.44.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-бромизохинолин-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (73):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82-7.96 (m, 4H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J=7.7 Гц), 5.97 (d, 1H, J= 17.5 Гц), 5.62 (d, 1H, J=17.5 Гц), 4.51 - 4.58 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.00-1.10 (m, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.87 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Гц, 1H), 1.15 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67 (d, J = 14. 8 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 2.8, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 5.30 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.46 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 7.16 – 7.26 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.89 (s, 2H).

**(1R,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.97 – 1.08 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 4.00-4.80 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.85 – 7.96 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.35 (s, 1H).

**(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-иодопиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 – 8.02 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.85-7.86 (m, 2H), 7.51 – 7.53 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.42-7.46 (t, 1H), 5.82-5.86 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 5.62-5.66 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 5.48-5.61 (m, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 628 $(M+H)^+$.

**(2S,4R)-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.01-8.03 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 5.82-5.86 (d, J =17.2 Гц, 1H), 5.63-5.74 (d, J =17.2 Гц, 1H), 5.62 (m, 0.5H), 5.49 (m, 0.5H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 502 $(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)4-фтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.12 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.77-7.92 (m, 3H), 7.53-7.55 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45-7.47 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.76-5.81 (d, J =17.2 Гц, 1H), 5.58-5.62 (d, J =17.2 Гц, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 595/597 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.54 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04-6.08 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.84-5.88 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 4.48-4.49 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.10-1.13 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 617/619 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(5-метил-[2,2'-бипиридин]-6-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.96 (s, 2H), 8.58 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.52 – 8.49 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 3H), 7.36 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 13.6, 13.6 Гц, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.11 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 1.03 – 0.99 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 601$(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(пиридин-2-илокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.30 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 1.6, 1.6 Гц, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.07 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 9.2, 9.2 Гц, 1H), 3.62 (dd, J = 5.6, 5.6 Гц, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 9H), 2.43 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 1.96 (dd, J = 13.2, 13.2 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 617 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-6'-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.70 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.4 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 6.33 – 6.28 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 1H), 0.90 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 617$(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.25 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 3.10 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.16 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 717/719 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H-ЯМР(400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.83 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.21 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 718/720 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ: 9.27 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.01 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 4.68 – 4.49 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 5.8, 2.7 Гц, 1H), 3.23 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 13.8, 3.6 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 685/687 $[M+H]^+$.

**(2S,4S)-1-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(1,2,3-триазол-1-илметил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.67 – 5.55 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 5.05 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67 – 2.50 (m, 2H), 2.10 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 675$(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-[(диметиламино)метил]-4-фторпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 651$(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.32 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.06 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.88 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.85 – 4.68 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 19.0, 12.3 Гц, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.02 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 659 $(M+H)^+$.

**(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.41 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.56 – 8.53 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.09 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.9 Гц, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 3H), 4.38 (dd, J = 18.6, 12.2 Гц, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 628 $(M+H)^+$.

**(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.44 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.75 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 3H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 626 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 8.40 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 5.98 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 4.57 (dd, J = 9.2, 5.0 Гц, 2H), 3.85 (dd, J = 5.7, 2.7 Гц, 1H), 3.37 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.16 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (d, J = 7.8 Гц, 3H), 2.72 – 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.7, 4.3 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.18 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 716/718 $[M+H]^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.74 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 3.85 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.14 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 718/720 $[M+H]^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d,J = 7.8Гц, 1H), 7.59 (d,J = 7.8Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.00 (M, 1H), 5.82 (M, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.75 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.18 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 688 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.32 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.08 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.70 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.32 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 4.51 (dd, J = 9.6, 5.2 Гц, 1H), 3.85 (dd, J = 5.2, 2.4 Гц, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.92 – 2.51 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.16 – 1.12 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 688 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-оксопропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.32 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.07 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.74 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.43 (dd, J = 9.6, 5.2 Гц, 1H), 3.71 (dd, J = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.93 (d, J = 16.8 Гц, 1H), 2.69 (d, J = 3.2 Гц, 6H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 – 1.18 (m, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 646 $(M+H)^+$.

**(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 2H), 4.59

- 4.58 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.92 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 0.86 - 0.75 (m, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-этил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.89 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 1.3 Гц, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.3 Гц, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.33 (dd, *J* = 0.8, 7.9 Гц, 1H), 7.20 (s, 0H), 5.58 – 5.44 (m, 2H), 4.78 (dd, *J* = 3.5, 9.3 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Гц, 1H), 3.41 (d, *J* = 15.8 Гц, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (dd, *J* = 9.0, 13.7 Гц, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Гц, 6H), 0.99 (dd, *J* = 2.7, 5.9 Гц, 1H). ЖХ (метод А): $t_R$ = 2.20 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 727.

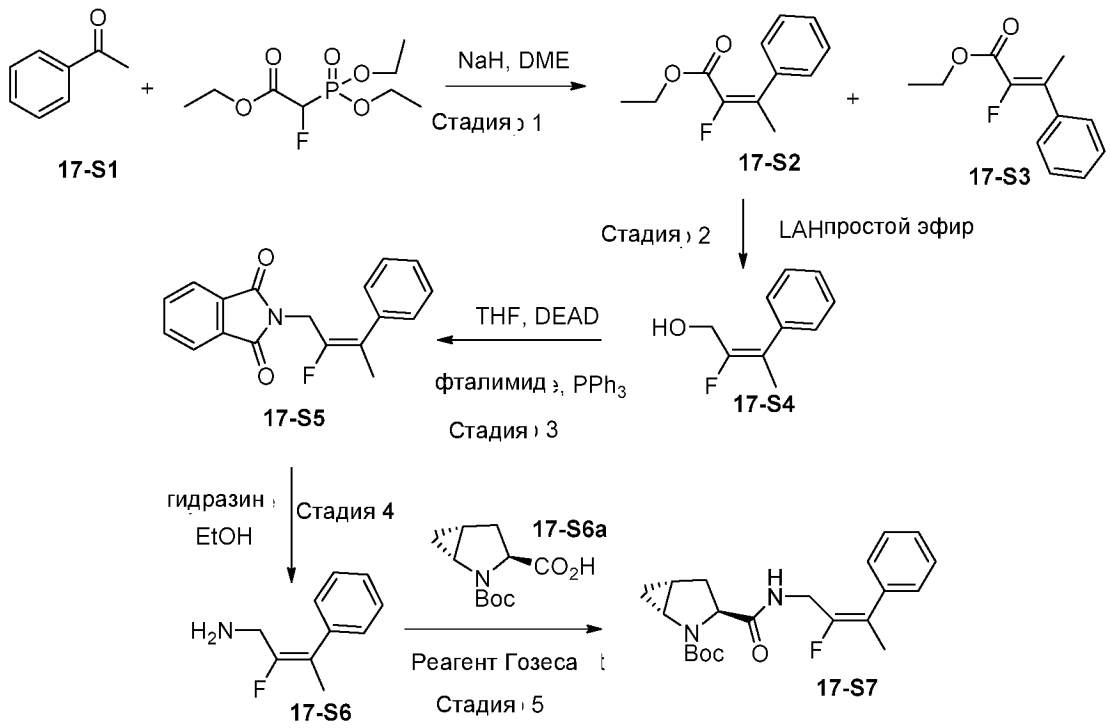
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10. 55 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.32 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 3.2 Гц, 1 H), 6.06 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.74 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.45 (m,1H), 3.59 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.53-2.60 ( m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 5.2 Гц, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.02 (t, m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 607 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диизопропиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9. 00 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 5.81 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 4.59 – 4.57 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 4.9, 2.0 Гц, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.64 – 2.62 (m, 1H), 2.60 – 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.30 – 1.29 (m, 1H), 1.20 – 1.18 (m, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 12H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 715 $(M+H)^+$.

**Схема 11. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*n*-((e)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (17)**

Синтез из трех частей, показанный ниже, и сопровождающее подробное описание изображает один неограничивающий способ синтеза соединений путем сначала образования промежуточного соединения **17-S7** с использованием реагента Гозеса с образованием амидной связи. Промежуточное соединение **17-S7** связывается с А-кольцом с помощью реагента связывания, такого как HATU. Специалист в данной области поймет, что А-кольцевое синтетическое промежуточное соединение, показанное ниже, может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями А-кольца с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению.

**Синтез *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 17-S7)**




**Стадия 1: Этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (S2) и этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (17-S3):** Этил 2-(диэтоксифосфорил)-2-фторацетат (5 г) добавляли по каплям к перемешанному раствору NaH (0.9 г, 60% в минеральном масле) в DME (50 мл) при 0°C. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Бензальдегид (3.6 мл) добавляли при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли простым эфиром, промывали водой, высушивали ($Na_2SO_4$) и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-0.5% EtOAc в гексанах). Этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (**17-S3**) элюирован первым в виде бесцветной жидкости (0.37 г) и этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (**17-S2**) элюирован вторым в виде светло-желтой жидкости (1.3 г). (Ref. **WO 2014/002052** и *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124-4131)

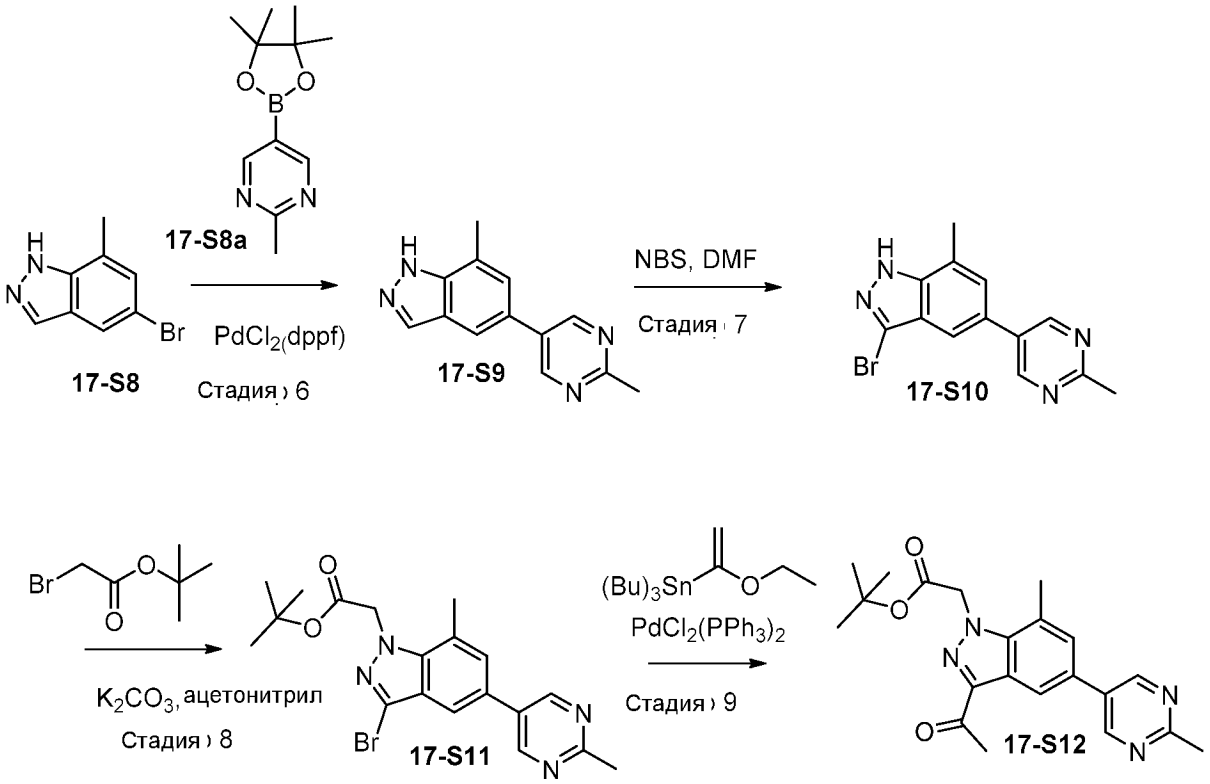
**Стадия 2: (*E*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ол (17-S4):** К перемешанному раствору LAH (0.221 г) в эфире (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (**17-S2**) (1.3 г) в эфире (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили осторожным добавлением насыщенного водного раствора $NH_4Cl$. Гетерогенную смесь затем экстрагировали эфиром, промывали водой и рассолом, и высушивали $Na_2SO_4$. После концентрирования органического слоя, остаток переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию.

**Стадия 3: (*E*)-2-(2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (17-S5)**: DEAD (1.52 мл) добавляли по каплям к перемешанному раствору (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ола (1 г), фталимида (1.06 г) и трифенилфосфина (2.4 г) в THF (20 мл). После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.5% EtOAc в гексанах) с получением 1.5 г **17-S5** в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4: (*E*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (17-S6)**: Гидрат гидразина (0.74 мл) добавляли к гетерогенному раствору (*E*)-2-(2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (1.7 г) в EtOH (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток растирали с 4 н. HCl в диоксане (10 мл), и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Полученное в результате белое твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением **17-S6**.

**Стадия 5: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (17-S7)**: К ледяному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**17-S6a**) (0.25 г) в 6 мл $CH_2Cl_2$ добавляли по каплям 1-хлор-*N*,*N*,2-триметил-1-пропениламин (0.16 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. После перемешивания в течение 3 часов при этой же температуре добавляли твердый (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (**17-S6**) (0.2 г, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.7 мл DIPEA (4 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель совыпаривали с MeOH (1 мл), и сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-0.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением 0.18 г бесцветной смолы.

**Синтез *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (Промежуточное соединение 17-S12)**




**Стадия 6: 7-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (17-S9)**: Смесь 0.5 г броминдазола (1 экв.), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.782 г, 1.5 экв.), карбоната цезия (2.315 г, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в течение 5 минут.

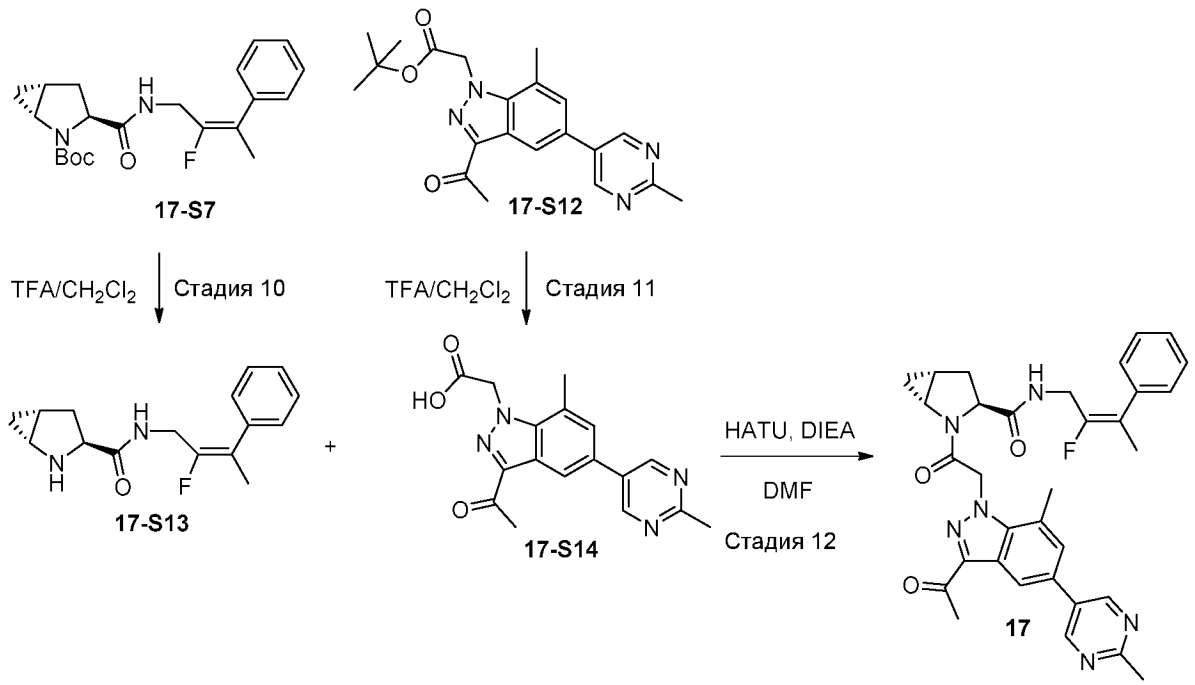
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0.550 г, 0.2 экв.) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд под давлением герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением 0.395 г продукта в виде белого твердого вещества.

**Стадия 7: 3-Бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (17-S10):** к перемешанному раствору индазола **17-S9** (1.75 г) в DMF (20 мл) добавляли NBS (1.05 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли дополнительный NBS (0.209 г) с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием, высушивали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **17-S10** в виде белого твердого вещества.

**Стадия 8: *трет*-Бутил 2-(3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат 17-(S11)**: смесь 3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазола (0.215 г), *трет*-бутил бромацетата (115 мкл) и карбоната калия (0.196 г) в безводном ацетонитриле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением продукта в виде белой пены.

**Стадия 9: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (17-S12)**: раствор *трет*-бутил 2-(3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (**17-S11**) (0.170 г, 1 экв.), *трет*-бутил(1-этоксивинил)олова 0.249 г, 2 экв.) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (28 мг, 0.1 экв.) в DMF (3 мл) нагревали при 80°C в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь концентрировали под пониженным давлением, разбавляли $CH_2Cl_2$, и промывали холодной водной HCl (1 н.). Органический слой высушивали ($Na_2SO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением желтого твердого вещества.

**Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (17)**




**Стадия 10: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-((*E*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (17-S13):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (0.1 г) растворяли в $CH_2Cl_2$ (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию.

**Стадия 11: 2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (17-S14):** *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (**17-S12**, 0.13 г) перемешивали в $CH_2Cl_2$ (1 мл) и TFA (2 мл). После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ) растворитель удаляли под пониженным давлением, и оставшийся остаток использовали на следующей стадии синтеза без очистки.

**Стадия 12: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (17):** соединение **17-S14** растворяли в DMF (1 мл) и добавляли $iPr_2NEt$ (0.297 мл, 5 экв.) с последующим добавлением **17-S13** при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (0.156 г, 1.2 экв.) при 5°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **17** в виде кремового твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.65-0.71 (m, 1H), 0.78 (s, 0H), 1.02-1.07 (m, 1H), 1.15-1.26 (m, 1H), 1.81 – 1.98 (m, 1H), 1.93 (d, J = 3.2 Гц, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 3.70 – 3.93 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 5.0, 9.1 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 6.03 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 7.20 – 7.33 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 9.02 (s, 2H). $^{19}$F-ЯМР (DMSO-$d_6$): δ -113.2.

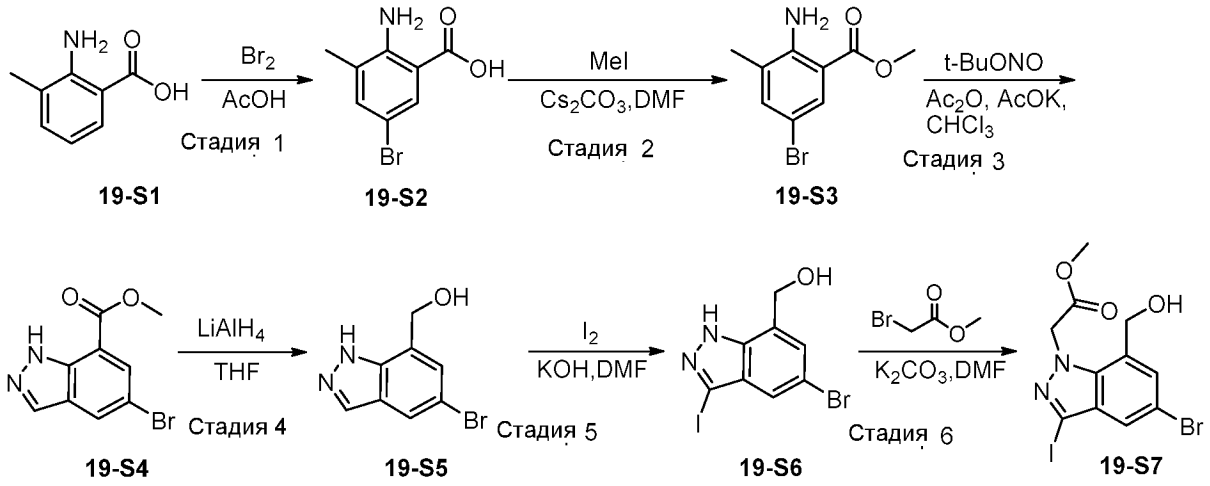
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.85 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Гц, 1H), 1.13 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 3.7 Гц, 3H), 2.13 (dd, *J* = 8.7, 13.4 Гц, 1H), 2.64 –

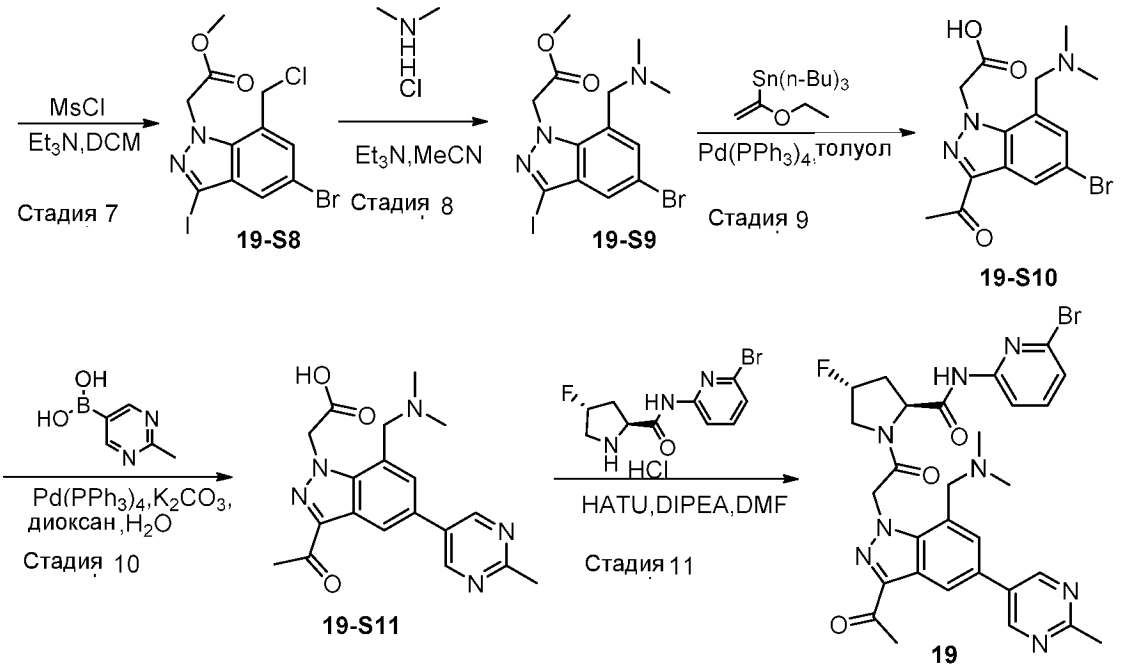
2.68 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Гц, 1H), 3.85 – 4.07 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 3.0, 8.7 Гц, 1H), 5.45 (d, *J* = 2.7 Гц, 2H), 6.78 (t, J =5.2 Гц, 1H), 7.08 – 7.15 (m, 2H), 7.18 – 7.32 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.7, 8.7 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.89 (s, 2H). $^{19}$F δ -115.9.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-C]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^{1}$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.94 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Гц, 1H), 1.00 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (d, J = 3.2 Гц, 3H), 2.39 (dd, *J* = 9.1, 13.2 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 3.84 (dd, *J* = 5.3, 20.8 Гц, 2H), 4.21 (dd, *J* = 4.9, 9.2 Гц, 1H), 5.36 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 8.17 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.29 (s, 2H). $^{19}$F δ -113.6.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^{1}$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.87 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Гц, 1H), 1.15 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 3.6 Гц, 3H), 2.14 (dd, *J* = 8.7, 13.4 Гц, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Гц, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.3, 20.9 Гц, 2H), 4.55 (dd, *J* = 3.0, 8.7 Гц, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.81 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 7.07 – 7.14 (m, 2H), 7.18 – 7.31 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.88 (s, 2H). $^{19}$F δ -115.6.

**Схема 12: Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (19)**






**Стадия 1: 2-Амино-5-бром-3-метилбензойная кислота (19-S2):** к раствору **19-S1** (15 г, 0.1 моль) в AcOH (80 мл) добавляли $Br_2$ (5.1 мл, 0.1 моль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc и подщелачивали водным раствором NaOH (4 н.) до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 100:0 до 50:1) с получением **19-S2** (12.0 г, 52.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 230 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Метил 2-амино-5-бром-3-метилбензоат (19-S3):** к раствору **19-S2** (12 г, 52.2 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли $Cs_2CO_3$ (25.5 г, 78.3 ммоль) и $CH_3I$ (7.79 г, 54.8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 5% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 50:1 до 20:1) с получением **19-S3** (11.0 г, 86.6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 244 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: Метил 5-бром-1*H*-индазол-7-карбоксилат (19-S4):** к смеси **19-S3** (10.9 г, 44.7 ммоль) и AcOK (1.32 г, 13.41 ммоль) в $CHCl_3$ (50 мл) медленно добавляли $Ac_2O$ (10.6 г, 103 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем нагревали до 60°C и к вышеуказанной смеси добавляли *t*-BuONO (10.2 г, 98.3 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 100:0 до 10:1) с получением **19-S4** (8.0 г, 70.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 255 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (5-Бром-1*H*-индазол-7-ил)метанол (19-S5):** к раствору **19-S4** (5 г, 19.6 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1.49 г, 39.2 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение

30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем гасили водой (1.5 мл), 10% водным раствором NaOH (3 г) и водой (4.5 мл). Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 100:0 до 20:1) с получением **19-S5** (3.36 г, 76.1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 227 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (5-Бром-3-иодо-1*H*-индазол-7-ил)метанол (19-S6):** к раствору **19-S5** (2.27 г, 10 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли KOH (1.26 г, 22.5 ммоль) и $I_2$ (3.81 г, 15 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем гасили 5% водным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который перекристаллизовывали с EtOAc/PE (1:2) с получением **19-S6** (2.85 г, 81.0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 353 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: Метил 2-(5-бром-7-(гидроксиметил)-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (19-S7):** к раствору **19-S6** (1.98 г, 5.6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли $K_2CO_3$ (1.38 г, 10 ммоль) и метил 2-бромацетат (900 мг, 5.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 10:1 до 3:1) с получением **19-S7** (1.34 г, 56.4% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 425 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: Метил 2-(5-бром-7-(хлорметил)-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (19-S8):** к смеси **19-S7** (424 мг, 1 моль) в сухом DCM (10 мл) добавляли $Et_3N$ (250 мг, 2.5 ммоль) с последующим добавлением по каплям MsCl (173 мг, 1.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 100:0 до 15:1) с получением **19-S8** (360 мг, 81.1% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 443 $(M+H)^+$.

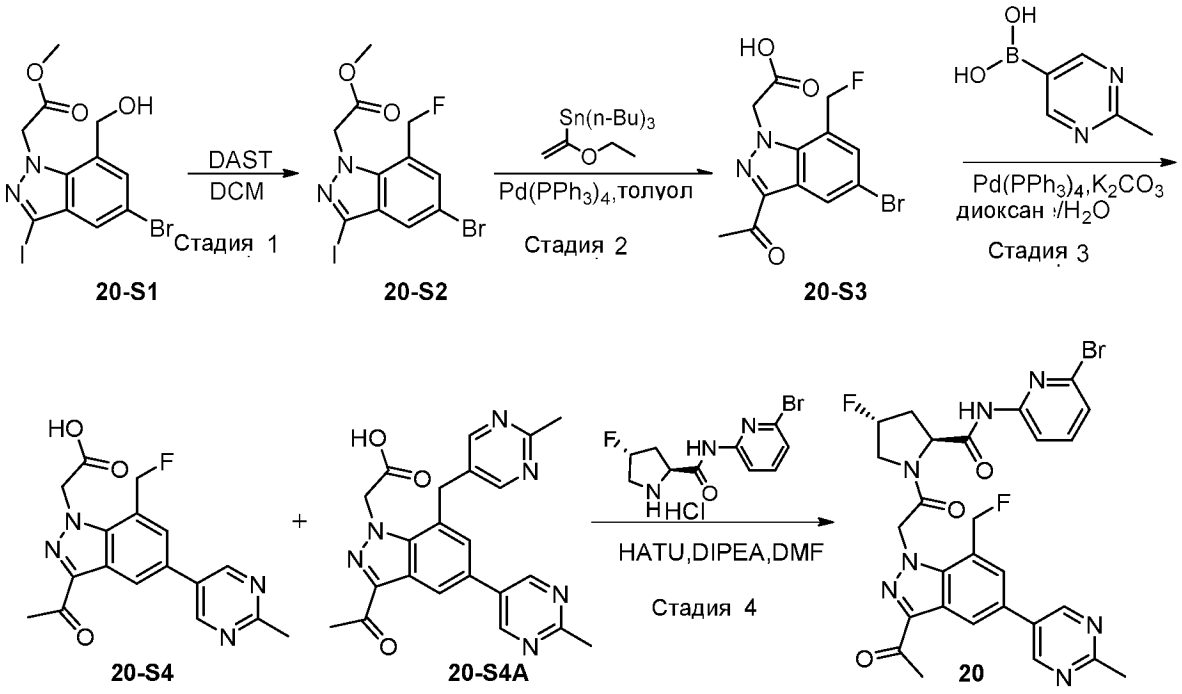
**Стадия 8: Метил 2-(5-бром-7-((диметиламино)метил)-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (19-S9):** к раствору **19-S8** (360 мг, 0.82 моль) в MeCN (10 мл) добавляли $Et_3N$ (249 мг, 2.46 ммоль) и диметиламин гидрохлорид (133 мг, 1.64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением **19-S9** (328 мг, 88.5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 452 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: 2-(3-Ацетил-5-бром-7-((диметиламино)метил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (19-S10):** к смеси **19-S9** (68 мг, 0.15 моль) в сухом толуоле (10 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (82 мг, 0.226 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0.012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь гасили 1 н. водным раствором HCl, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь экстрагировали DCM/MeOH (20:1), высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/MeOH = 20:1) с получением **19-S10** (38 мг, 71.7% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 354 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: 2-(3-Ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (19-S11):** к раствору **19-S10** (38 мг, 0.11 моль) в 1,4-диоксане/$H_2O$ (7 мл, 6:1) добавляли 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (23 мг, 0.162 ммоль), $K_2CO_3$ (46 мг, 0.33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг, 0.011 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь подкисляли 10% водным раствором HCl и экстрагировали DCM/MeOH (10:1). Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/MeOH = 5:1) с получением **19-S11** (21 мг, 52.0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 368 $(M+H)^+$.

**Стадия 11: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (19):** к смеси **19-S11** (21 мг, 0.057 ммоль) и (2*S*,4*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (19 мг, 0.057 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (23 мг, 0.171 ммоль) с последующим добавлением HATU (43 мг, 0.114 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **19** (6 мг, 16.7% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.50 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.73–7.83 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.31 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 6.09 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.55–5.68 (m, 1H), 4.80 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.30–4.39 (m, 1H), 3.86–3.99 (m, 2H), 3.43–3.48 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57–2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.13–2.19 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 637 $(M+H)^+$.

**Схема 13: Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (20)**



Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с помощью 1) карбонилирующего перекрестного сочетания Стилле с использованием трибутил(1-этоксивинил)станнана для функционализации $R^6$ положения в кольце A; 2) перекрестного сочетания Suzuki для функционализации $R^{32}$ A-кольца; и 3) образование амидной связи между C-кольцом (уже связанным с B-кольцом) и A-кольцом с использованием HATU. Специалист в данной области поймет, что синтетическое промежуточное соединение C- и B-кольца может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что синтетическое промежуточное соединение A-кольца может быть заменено другими синтетическими промежуточными соединениями с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению.

**Стадия 1: Метил 2-(5-бром-7-(фторметил)-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (20-S2):** к раствору **20-S1** (85 мг, 0.2 ммоль) в сухом DCM (6 мл) добавляли DAST (64 мг, 0.4 ммоль) по каплям при −30°C. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре от −30°C до комнатной в течение 1 часа. Смесь затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением **20-S2** (73 мг, 85.7% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 427 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-бром-7-(фторметил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (20-S3):** к смеси **20-S2** (73 мг, 0.171 моль) в сухом толуоле (8 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (87 мг, 0.24 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (16 мг, 0.0137 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь гасили 1 н. водным раствором HCl, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь затем экстрагировали DCM/MeOH (15:1), органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/MeOH = 15:1) с получением **20-S3** (50 мг, 88.8% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 329 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (20-S4) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (20-S4A):** к смеси **20-S3** (50 мг, 0.152 моль) в 1,4-диоксане/$H_2O$ (7 мл, 6:1) добавляли 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (26 мг, 0.182 ммоль), $K_2CO_3$ (63 мг, 0.456 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0.0152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь подкисляли 10% водным раствором HCl и экстрагировали DCM/MeOH (10:1). Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM/MeOH = 5:1) с получением **20-S4** (30 мг, 57.5% выход) и **20-S4A** (25 мг, 39.4% выход) в виде бесцветных масел. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 343$(M+H)^+$, 417$(M+H)^+$.

**Стадия 4: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (20):** к смеси **20-S4** (30 мг, 0.088 ммоль) и (2*S*,4*R*)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (30 мг, 0.088 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (36 мг, 0.264 ммоль) с последующим добавлением HATU (52 мг, 0.132 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого

продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **20** (6 мг, 11.1% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.06–7.94 (m, 2H), 7.72 (t, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, $J$ = 7.3 Гц, 1H), 5.94 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.78–5.88 (m, 1H), 5.47–5.71 (m, 3H), 4.68–4.74 (m, 1H), 4.24–4.33 (m, 1H), 3.86–4.02 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.18–2.27 (m, 1H), 2.07–2.16 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 612 $(M+H)^+$.

**3-Ацетил-1-(2-((3S)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоновая кислота (63):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.46 (d, $J$ = 1.6 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 6.08 (d, $J$ = 16.8 Гц, 1H), 5.93 (d, $J$ = 16.8 Гц, 1H), 5.82 - 5.85 (m, 1H), 4.33–4.40 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 2.37 (s, 3H),2.33 (s, 3H), 2.17 - 2.22 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.21 - 1.25 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 689/691 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (155):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.84 (s, 2H), 7.61–7.44 (m, 3H), 7.30 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 5.73 (d, $J$ = 17.3 Гц, 1H), 5.58 (d, $J$ = 17.5 Гц, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59–2.47 (m, 3H), 2.44 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.20 (d, $J$ = 19.2 Гц, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 662 $(M+H)^+$.

**(1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (156):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.83 (s, 2H), 7.57–7.44 (m, 3H), 7.28 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 5.74 (d, $J$ = 17.0 Гц, 1H), 5.55 (d, $J$ = 17.1 Гц, 1H), 4.99 (d, $J$ = 9.5 Гц, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (m, 9H), 1.99 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.01 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 662 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (181)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.93 – 0.99 (m, 1H), 1.02 – 1.08 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 2.07 (s, 4H), 2.52 – 2.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.62 (dd, $J$ = 2.4, 5.7 Гц, 1H), 4.42 (dd, $J$ = 5.0, 9.3 Гц, 1H), 5.62 (d, $J$ = 17.0 Гц, 1H), 5.91 (d, $J$ = 17.0 Гц, 1H), 7.45 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 8.84 (d, $J$ = 2.2 Гц, 1H), 9.02 (d, $J$ = 2.1 Гц, 1H), 9.14 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (184):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.97 – 1.07 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.00 – 2.10 (m, 4H), 2.53 – 2.59 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.54 – 3.63 (m, 1H), 4.37 – 4.50 (m, 1H), 5.61 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 5.94 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 7.45 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 8.23 (d, $J$ = 9.0 Гц, 1H), 8.34 (d, $J$ = 8.9 Гц, 1H), 9.44 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(2-(3-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.02-8.04 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.59-7.62 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.31-7.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, J = 17.2 Гц, 1H), 5.30-5.34 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.29-1.35 (t, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 566/568 $(M+H)^+$.

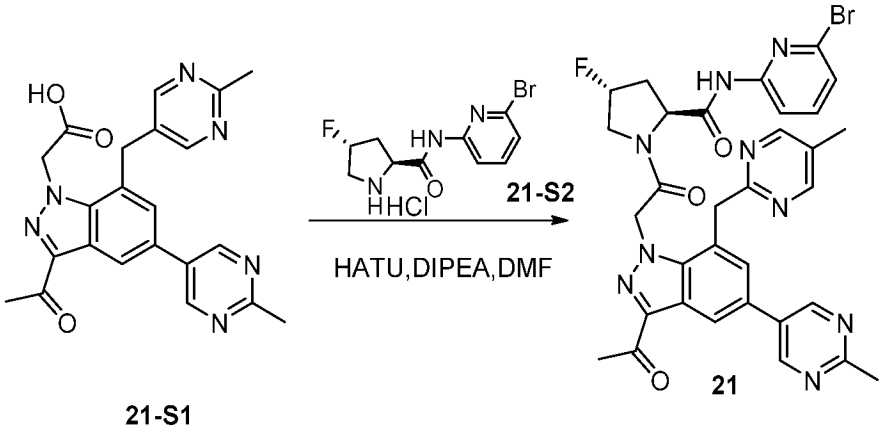
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-6-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.27

(s, 1H), 8.91(s, 2H), 8.30 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 12 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8 Гц, 1H), 5.92 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.56 (d, J =20 Гц, 1H), 4.40 (t, J = 4 Гц, 1H),3.57 (t, J = 3.2 Гц, 1H),2.70 (S, 3H), 2.64 (S, 3H), 2.04 (S, 3H), 1.32 (S, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 620 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-хлор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.57 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.44 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.02 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.32 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 3.04 – 2.52 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.87 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.99 – 0.88 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 679 $(M+H)^+$.

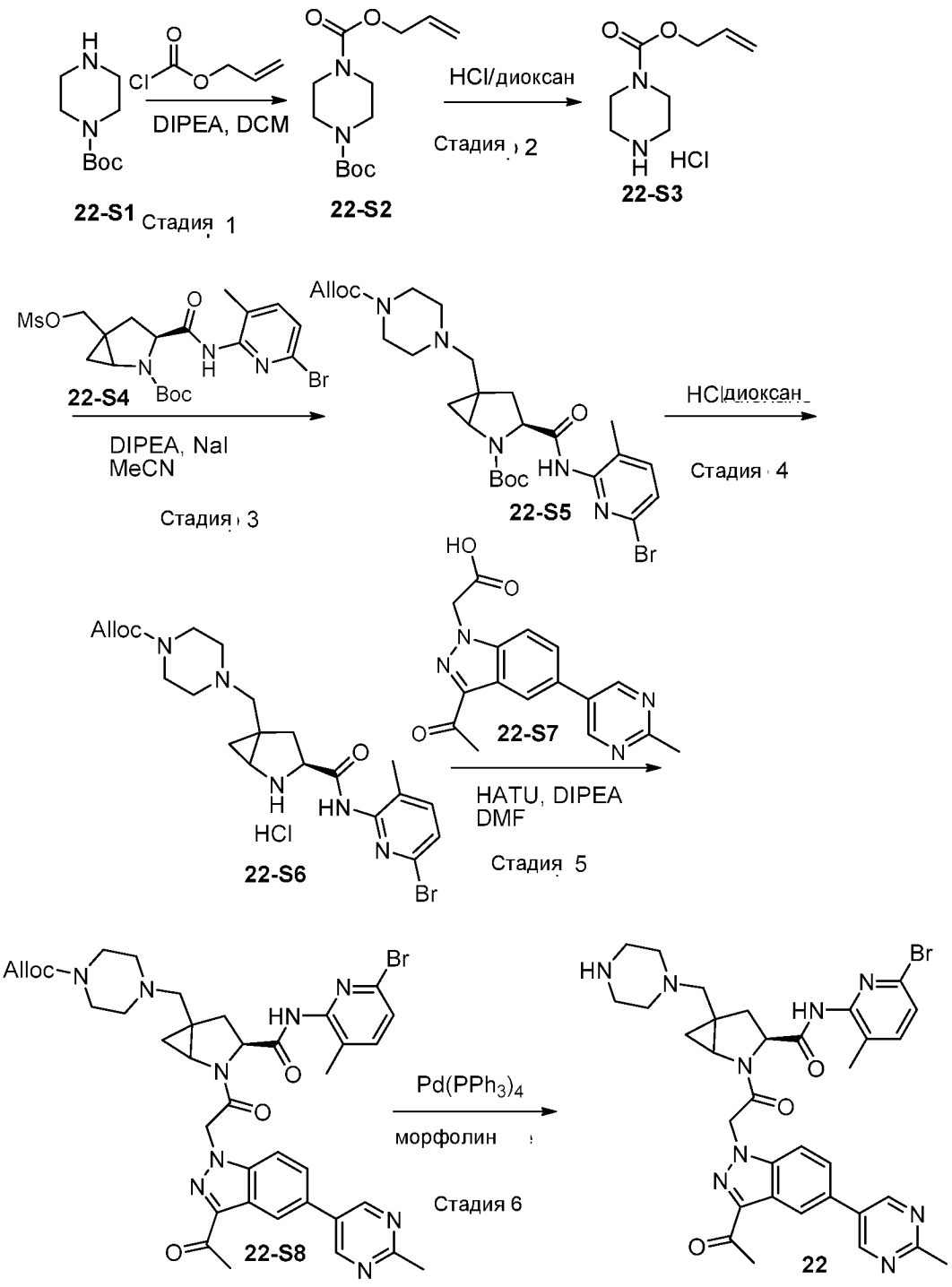
**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-6-хлор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-{6-бром-3-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.5 Гц, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.60 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.61 – 3.59 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.12 – 2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.11 – 1.08 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 681$(M+H)^+$.

**Схема 14: Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-7-((5-метилпиримидин-2-ил)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (21)**




Указанное в заголовке соединение (**21**) получали в соответствии с методикой, описанной на Стадии 4 Схемы 13 с использованием подходящих исходных материалов. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.37–8.44 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 18.1 Гц, 1H), 5.45–5.61 (m, 2H), 4.67–4.76 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 16.9 Гц, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.7 Гц, 1H), 4.23 (dd, *J* = 20.8, 13.0 Гц, 1H), 3.84–3.94 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18–2.26 (m, 1H), 2.06–2.15 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 686 $(M+H)^+$.

**Схема 15: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперазин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (22)**




**Стадия 1: 1-Аллил 4-*трет*-бутил-пиперазин-1,4-дикарбоксилат (22-S2):** к раствору **22-S1** (375 мг, 2.02 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (0.032 мл, 10.10 ммоль) и аллилхлорформиат (727 мг, 6.06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водой и рассолом. Органическую фазу высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 30:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 73.4% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 271 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Аллилпиперазин-1-карбоксилат гидрохлорид (22-S3):** к раствору **22-S2** (400 мг, 1.48 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 100% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 171 $(M+H)^+$.

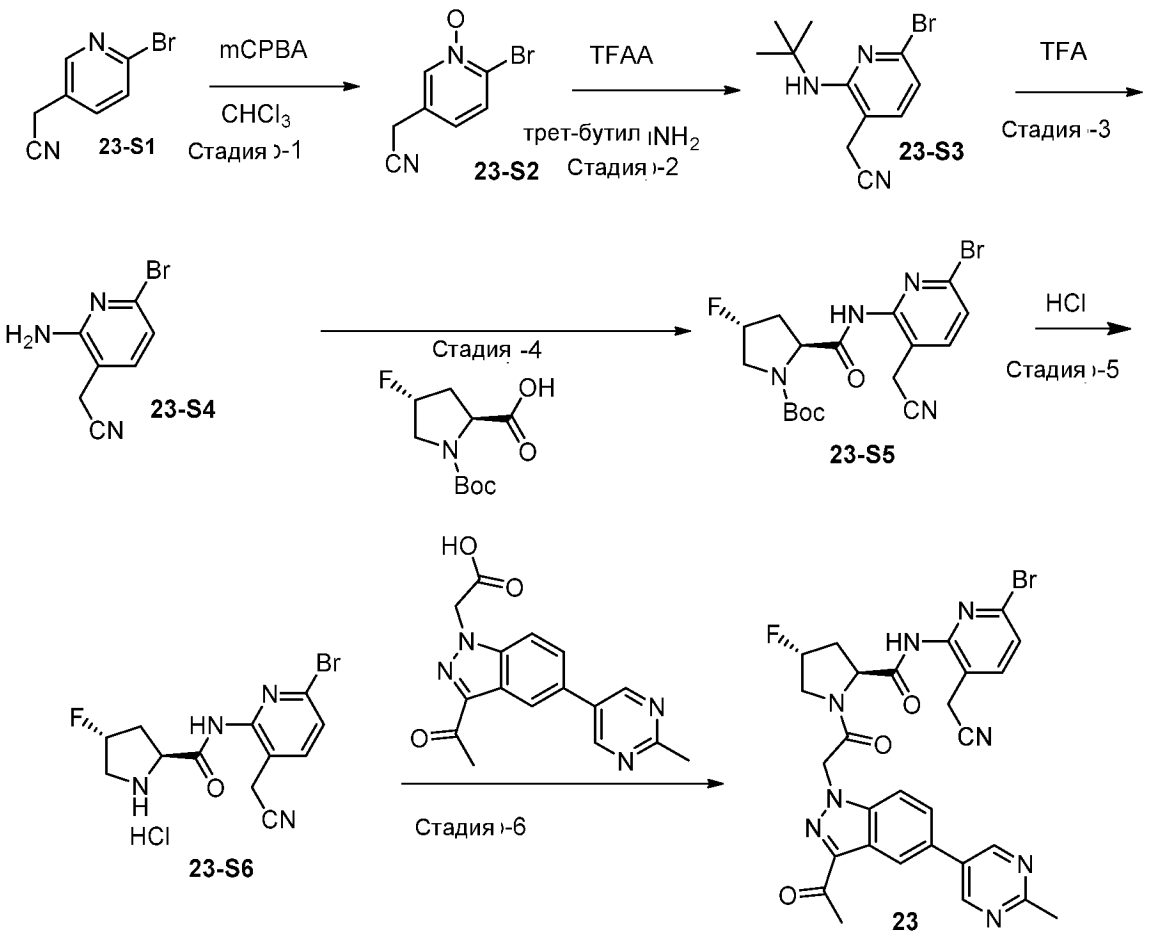
**Стадия 3: (3*S*)-*трет*-Бутил 5-((4-((аллилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (22-S5):** к раствору **22-S4** (280 мг, 0.66 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли DIPEA (0.45 мл, 2.64 ммоль), **22-S3** (179 мг, 0.66 ммоль) и NaI при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 11.8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 578 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: Аллил 4-(((3*S*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (22-S6):** к раствору **22-S5** (45 мг, 0.078 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 100% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 477 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: Аллил 4-(((3*S*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (22-S8):** к раствору **22-S6** (65 мг, 0.078 ммоль) и **22-S7** (24.18 мг, 0.078 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (53.4 мг, 0.14 ммоль) и DIPEA (0.054 мл, 0.312 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 50.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 697 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперазин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (22):** к раствору **22-S8** (30 мг, 0.039 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли морфолин (33.93 мг, 0.39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2.3 мг, 0.0020 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **22** (3.5 мг, 13.1% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.65–4.62 (m, 1H), 3.64–3.66 m, 1H), 2.93 (t, *J* = 4.9 Гц, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.72–2.61 (m, 6H), 2.56 (d, *J* = 6.9 Гц, 5H), 2.14 (d, *J* = 8.2 Гц, 3H), 1.15 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.10–1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 686 $(M+H)^+$.

**Схема 16. Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (23)**




**Стадия 1: 2-(6-Бром-1-(1-оксиданил)-пиридин-3-ил)ацетонитрил (23-S2):** к перемешанному раствору 2-(6-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (**23-S1**, 1 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (100 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (1.72 г, 77%, 1.5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% $CH_3OH$ в DCM, градиент) с получением **23-S2** (99 мг, 10%).

**Стадия 2: 2-(6-Бром-2-(*трет*-бутиламино)пиридин-3-ил)ацетонитрил (23-S3):** к перемешанному раствору **23-S2** (99 мг, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-амина (0.24 мл, 5 экв.) в DCM (8 мл) добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (0.08 мл, 1.1 экв.) в DCM (3 мл) по каплям при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа и добавляли TFAA (0.07 мл, 1 экв.) с последующим добавлением 2-метилпропан-2-амина (0.02 мл, 1 экв.). Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя гексанами/EtOAc=3/1) с получением **23-S3** (80 мг, 30%)

**Стадия 3: 2-(2-Амино-6-бромпиридин-3-ил)ацетонитрил (23-S4):** TFA (10 мл) добавляли к твердому соединению **23-S3** (80 мг), и реакционную смесь нагревали при 70°C. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (15 мл) и промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (8 мл).

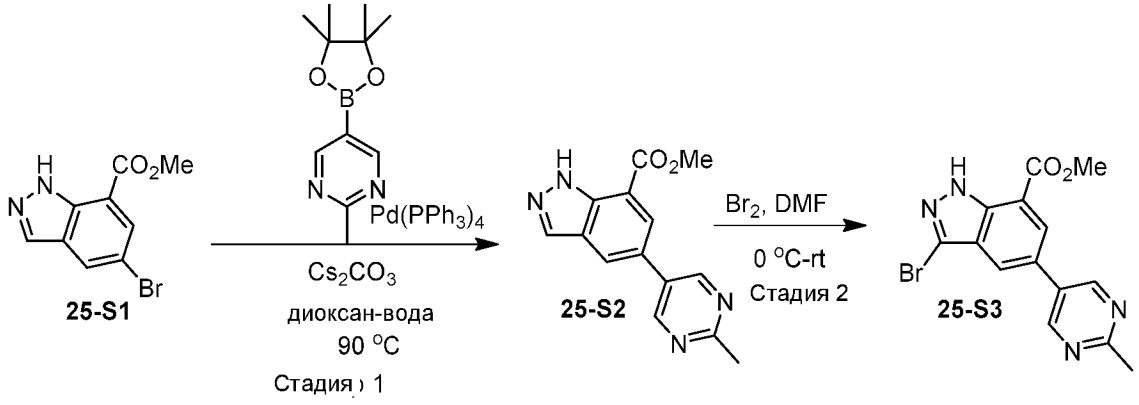
Органический слой высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **23-S4** (63 мг, количественный выход).

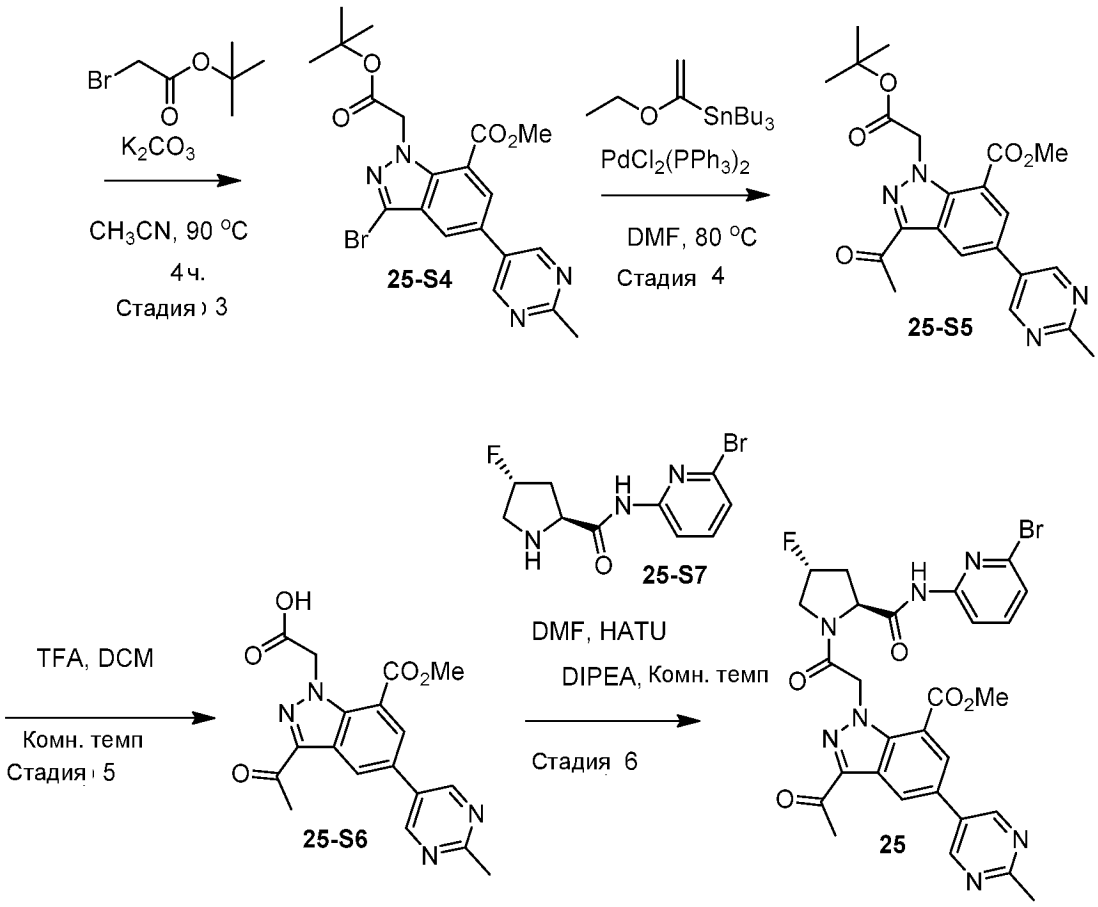
**Стадия 4: *трет*-Бутил (2*S*,4*R*)-2-((6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (23-S5):** к перемешанному раствору (2*S*,4*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (69 мг, 1 экв.) и **23-S4** (63 мг, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0.12 мл, 5 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и добавляли по каплям $POCl_3$ (0.024 мл, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **23-S5** (56 мг, 26%).

**Стадия 5: (2*S*,4*R*)-*N*-(6-Бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (23-S6):** к раствору **23-S5** добавляли 4 н. HCl в диоксане (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и затем концентрировали досуха с получением **23-S6** (61 мг).

**Стадия 6: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (23):** к раствору **23-S6** (61 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (50 мг, 1.2 экв.) в DMF (8 мл) и DIPEA (0.12 мл, 5 экв.) добавляли HATU (63 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, перед чем разбавляли EtOAc (25 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл x 3), высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 10:1) с получением **23**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.77-7.90 (m, 3H), 7.63 (d, 1H, J = 8.2 Гц), 5.52 - 5.89 (m, 3H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 1H), 0.84-0.90 (m, 2H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –176.02 (s, 1F).

**Схема 17. Синтез Метил 3-ацетил-1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата (25)**






**Стадия 1: Метил 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (25-S2):** смесь метил 5-бром-1*H*-индазол-7-карбоксилата (0.95 г), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1.231 г, 1.5 экв.), карбоната цезия (3.64 г, 3 экв.) в диоксане (20 мл) и воды (2.0 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в течение 5 минут. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0.842 г, 0.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона, и сосуд под давлением герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-4.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением 0.538 г продукта в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2: Метил 3-бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (25-S3)**: К ледяному раствору метил 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата (0.538 г) в DMF (15 мл) добавляли по каплям бром (113 мкл). Полученную в результате кашицу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили добавлением насыщенного раствора тиосульфата натрия. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 3: Метил 3-бром-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (25-S4):** смесь метил 3-бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата (0.150 г), *трет*-бутил бромацетата (67 мкл) и карбоната калия (0.090 г) в безводном ацетонитриле (10 мл) и DMF (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной

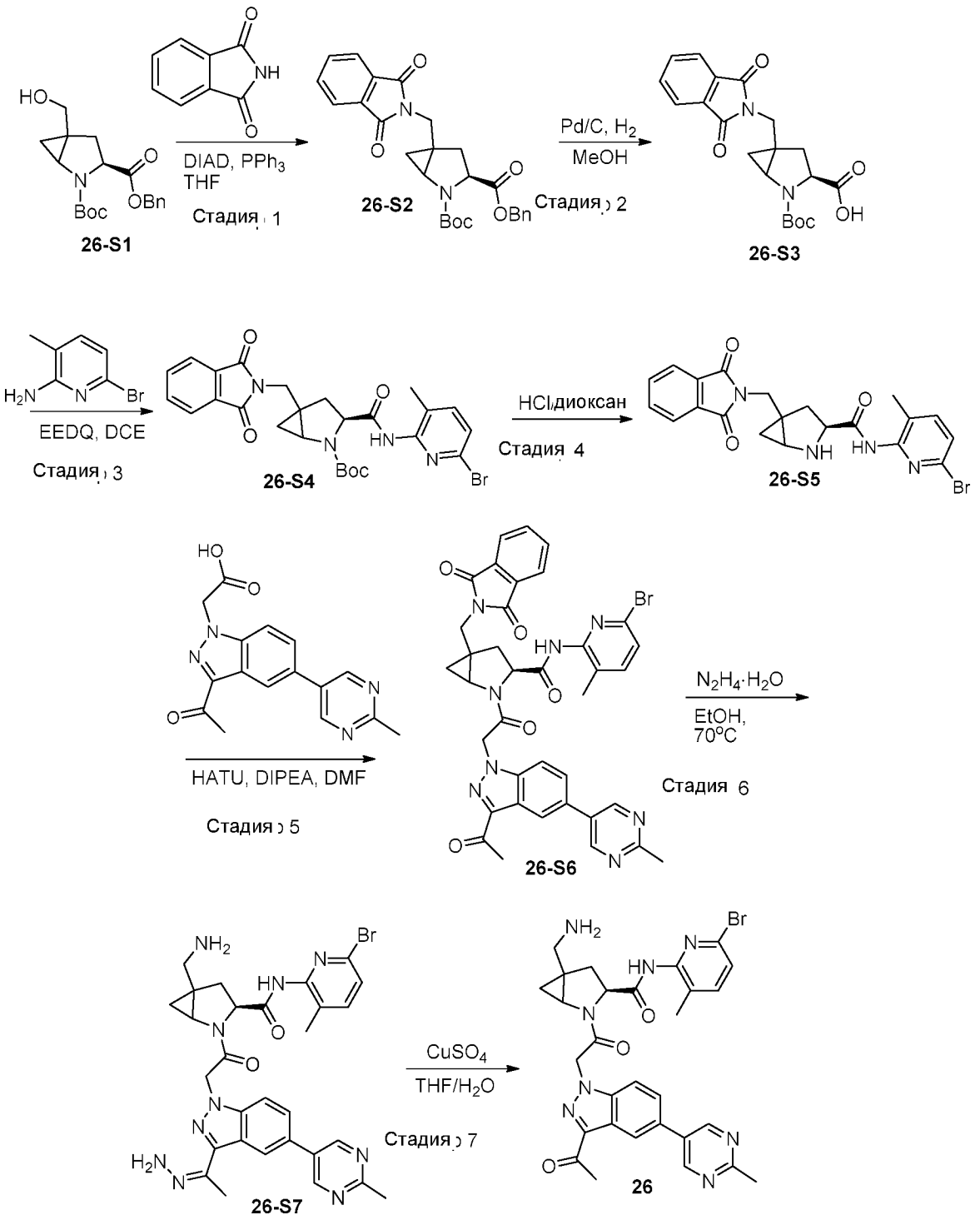
температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток растирали с водой, фильтровали и высушивали. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 4: Метил 3-ацетил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (25-S5)**: раствор метил 3-бром-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата (0.100 г, 1 экв.), три-бутил(1-этоксивинил)олова (0.15 мл, 2 экв.) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15 мг, 0.1 экв.) в DMF (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи в атмосфере аргона. Реакцию затем концентрировали под пониженным давлением, разбавляли $CH_2Cl_2$ и промывали холодной водной HCl (1 н.). Органический слой высушивали ($Na_2SO_4$), фильтровали, концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением желтого твердого вещества.

**Стадия 5: 2-(3-Ацетил-7-(метоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (25-S6):** метил 3-ацетил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (**25-S5**) (0.08 г) перемешивали в $CH_2Cl_2$ (1 мл) и TFA (2 мл). После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ), растворитель удаляли под пониженным давлением, и оставшийся остаток сразу использовали на следующей стадии синтеза без очистки.

**Стадия 6: Метил 3-ацетил-1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (25)**: соединение **25-S6** с предыдущей стадии растворяли в DMF (1 мл) и добавляли *i*$Pr_2$NEt (0.164 мл, 5 экв.) с последующим добавлением **25-S7** при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (86 мг, 1.2 экв.) при 5°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.0% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **25** в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.05 – 2.23 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.88 – 4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 (dd, *J* = 12.4, 21.8 Гц, 1H), 4.64 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.54 (d, J = 52 Гц, 1H), 5.76 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 2 Гц, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.95 (s, 1H). $^{19}$F ЯМР (DMSO-$d_6$): δ -176.1.

**Схема 18: Синтез (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (26)**




**Стадия 1: (3*S*)-3-Бензил 2-*трет*-бутил 5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (26-S2):** к раствору **26-S1** (300 мг, 0.86 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (190 мг,1.29 ммоль) и $PPh_3$ (452 мг, 1.72 ммоль) в THF (6 мл) добавляли DIAD (0.34 мл, 1.72 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную в результате смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 6:1) с получением **26-S2** (400 мг, 97.1% выход) в виде светло-желтого вязкого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 377 $(M+H-100)^+$.

**Стадия 2: (3*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (26-S3):** раствор **26-S2** (400 мг, 0.83 ммоль) в MeOH (10 мл) продували азотом и добавляли Pd/C (60 мг, 5% масс.). Смесь затем продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 40:1) с получением **26-S3** (170 мг, 32.3% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 287 $(M+H-100)^+$.

**Стадия 3: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (26-S4):** к раствору **26-S3** (170 мг, 0.44 ммоль) и 6-метилпиридин-2-амина (90 мг, 0.48 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли DIPEA (0.29 мл, 1.76 ммоль) и EEDQ (217 мг, 0.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и концентрировали под высоким вакуумом. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 4:1) с получением **26-S4** (103 мг, 41% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 555/557 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (3*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (26-S5):** к раствору **26-S4** (100 мг, 0.18 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали с получением **26-S5** (82 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества. Сырое вещество переносили на следующую стадию синтеза без очистки.

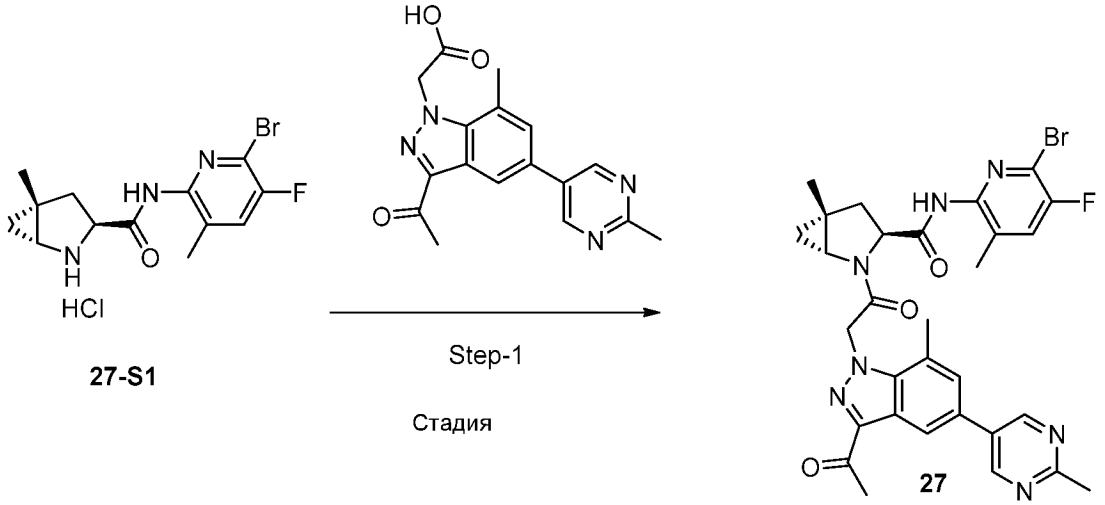
**Стадия 5: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (26-S6)**: к раствору **26-S5** (82 мг, 0.18 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (67 мг, 0.21 ммоль) и HATU (136 мг, 0.36 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.12 мл, 0.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) с получением **26-S6** (60 мг, 44.7% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

**Стадия 6: (3*S*)-5-(Аминометил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-((*Z*)-1-гидразоноэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (26-S7):** к раствору **26-S6** (60 мг, 0.08 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидрат гидразина (0.1 мл, 85%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали досуха, и оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением **26-S7** (30 мг, 60.1% выход) в виде желтого масла.

**Стадия 7: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (26):** к раствору **26-S7** (30 мг, 0.047 ммоль) в $THF/H_2O$ (1 мл/1 мл) добавляли сульфат меди (II) (38 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

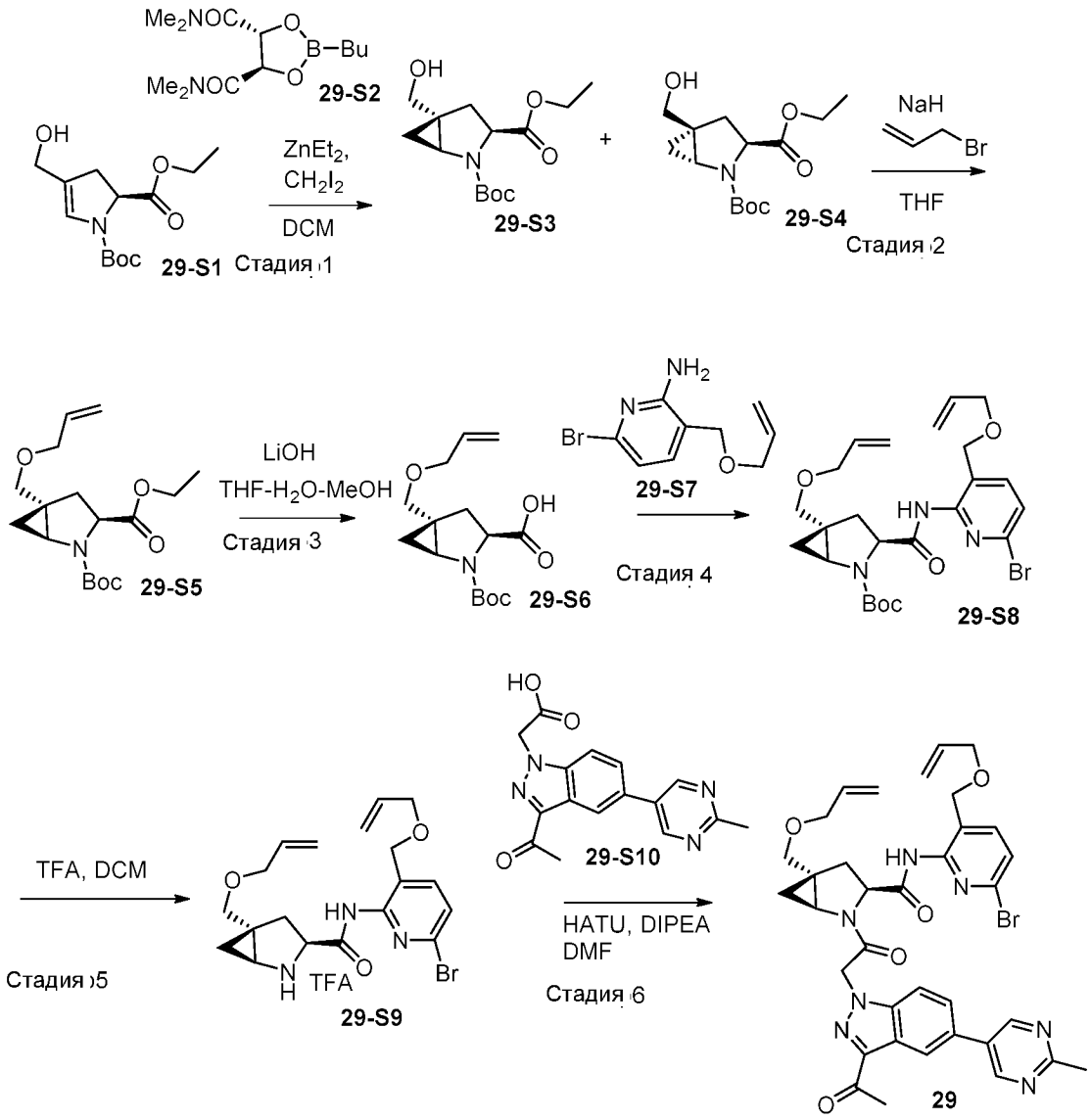
при 50°C в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали досуха, и оставшийся сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с получением **26** (3.6 мг, 12.4% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.65-5.79 (m, 2H), 5.14-5.19 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.83-0.90 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 617 $(M+H)^+$.

**Схема 19. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (27)**




HATU (128 мг, 1.2 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере аргона к раствору **27-S6** (102 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (92 мг, 1.2 экв.) и DIPEA (0.24 мл, 5 экв.) в DMF (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, перед тем как ее разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=10:1) с получением **27** (70 мг, 39%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=8.4 Гц), 7.62 (s, 1H), 6.03 ( d, 1H, J=18.0 Гц), 5.69 (d, 1H, J=18.0 Гц), 4.37 - 4.43 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.93-1.05 (m, 2H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$): δ −119.12 (s, 1F).

**Схема 20. Синтез (1*S*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (29)**




**Стадия 1: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*S*,3*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (29-S4):** Безводный DCM (12.5 мл) охлаждали на бане со льдом, и в колбу добавляли раствор $ZnEt_2$ в гексане (1.0 M) (2.27 мл, 2.27 ммоль) с последующим осторожным добавлением по каплям $CH_2I_2$ (4.54 ммоль) в атмосфере аргона. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, за которые появился белый осадок. Быстро добавляли раствор 1-(*трет*-бутил) 2-этил (*S*)-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1,2-дикарбоксилата (**29-S1**, 279 мг, 1.03 ммоль) и *L*-диоксаборолана **29-S2** (316 мг, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Реакцию затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным $NH_4Cl$ (15 мл) при 0°C, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл × 2). Объединенные растворы DCM промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением **29-S4** (153 мг).

**Стадия 2: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((аллилокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (29-S5):** к раствору 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*S*,3*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (**29-S4**, 153 мг, 0.53 ммоль) в THF при 0°C добавляли NaH (60%, 2.65 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 минут, добавляли аллилбромид (3.0 ммоль), и реакцию нагревали до 40°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и осторожно гасили водным $NH_4Cl$. Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3), и объединенные органические слои промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор концентрировали, и остаток очищали с получением **29-S5** (137 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$, 300 K): δ 0.77-0.85 (m, 1H), 1.18-1.94 (m, 1H), 1.27 (t, *J*=7.2Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 3H), 3.97 (d, *J*=5.2Гц, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 5.18 (d, J=10.4Гц, 1H), 5.26 (d, *J*=17.2Гц, 1H), 5.84-5.93 (m, 1H) ppm.

**Стадия 3: (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((Аллилокси)метил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (29-S6):** соединение **29-S5** (137 мг, 0.42 ммоль) растворяли в смеси $CH_3OH$-THF-$H_2O$ (2 мл-2 мл-2 мл) и обрабатывали LiOH (40 мг, 1.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре перед тем, как выпаривали летучие вещества под пониженным давлением, и оставшийся остаток подкисляли 10% лимонной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3), и объединенные органические слои промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор концентрировали, и остаток **29-S6** (108 мг) высушивали и переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.66 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 298.4.

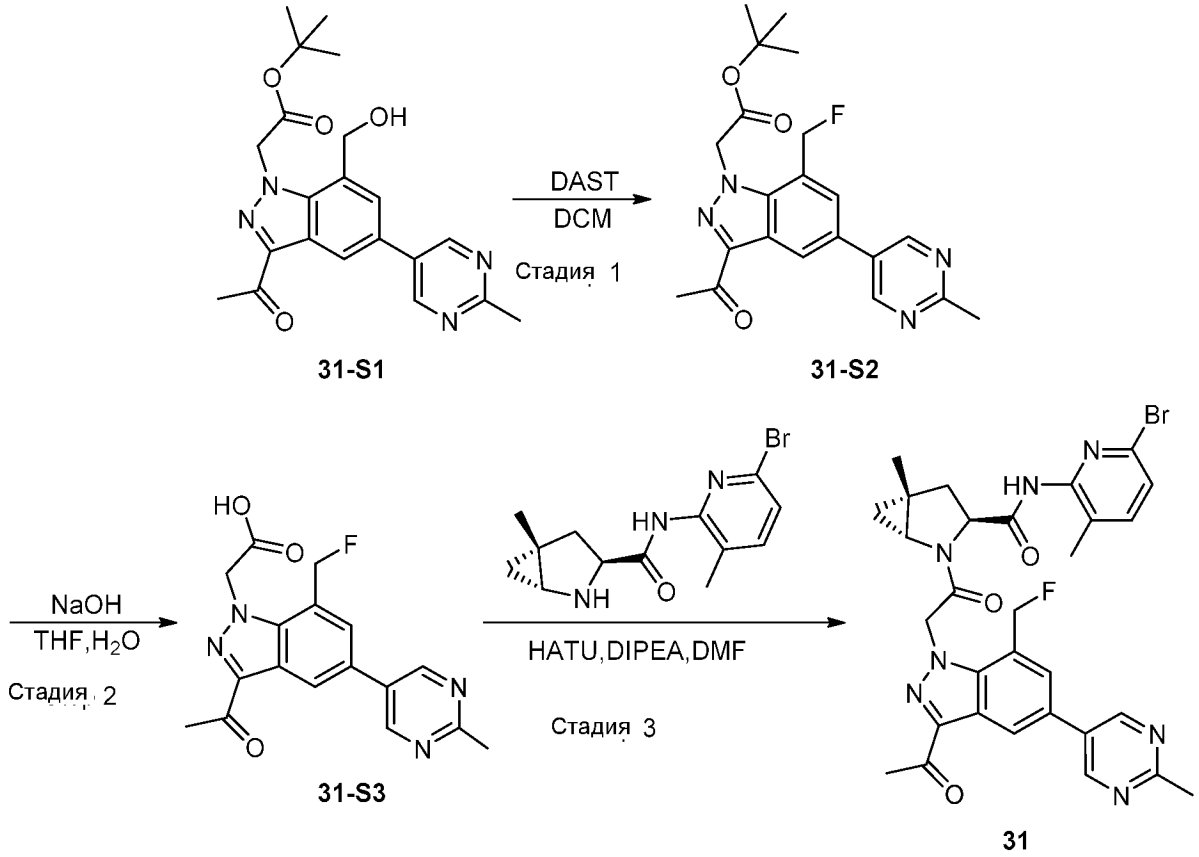
**Стадия 4: *трет*-Бутил (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((аллилокси)метил)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (29-S8):** (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((аллилокси)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (**29-S6**, 108 мг, 0.36 ммоль), 3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-амин (**29-S7**, 97 мг, 0.40 ммоль) растворяли в безводном DCM (5 мл) в предварительно высушенной колбе. Колбу охлаждали с использованием бани со льдом и добавляли сухой пиридин (0.25 мл) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и реакцию гасили водой (15 мл). Слой DCM отбирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенные растворы DCM промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением **29-S8** (126 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 0.75-0.92 (m, 1H), 1.02-1.17 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 2.35-2.80 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.90-4.11 (m, 4H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.74-4.87 (br, 1H), 5.18-5.31 (m, 4H), 5.85-5.92 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 9.16 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): $t_R$ = 2.68 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 524.44.

**Стадия 5: (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((Аллилокси)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (29-S9):** *трет*-Бутил (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((аллилокси)метил)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**29-S8**, 104 мг) растворяли в DCM (4 мл) и обрабатывали TFA (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали под пониженным давлением. Полученное вещество дважды совыпаривали с толуолом, и остаток (**29-S9**) перенесили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 6: (1*S*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (29):** к раствору (1*S*,3*S*,5*R*)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль (**29-S9**, 0.2 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-

1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**29-S10**, 62 мг, 0.2 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли HATU (114 мг, 0.3 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (5.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 10% карбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой и рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением **29** (31.1 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): (главный ротамер) δ 1.05 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 1.44-1.46 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 13.5, 3.6 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (s, 4H), 3.41-3.76 (m, 4H), 3.79 (dd, *J* = 6.0, 2.6 Гц, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.5 Гц, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.91 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Гц, 1H), 4.96-5.13 (m, 2H), 5.20-5.36 (m, 2H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.69-5.74 (m 1H), 5.91-5.98 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.75 – 7.88 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.55 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): $t_R$ = 2.28 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 714.44, 716.47.

**Схема 21: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (31)**



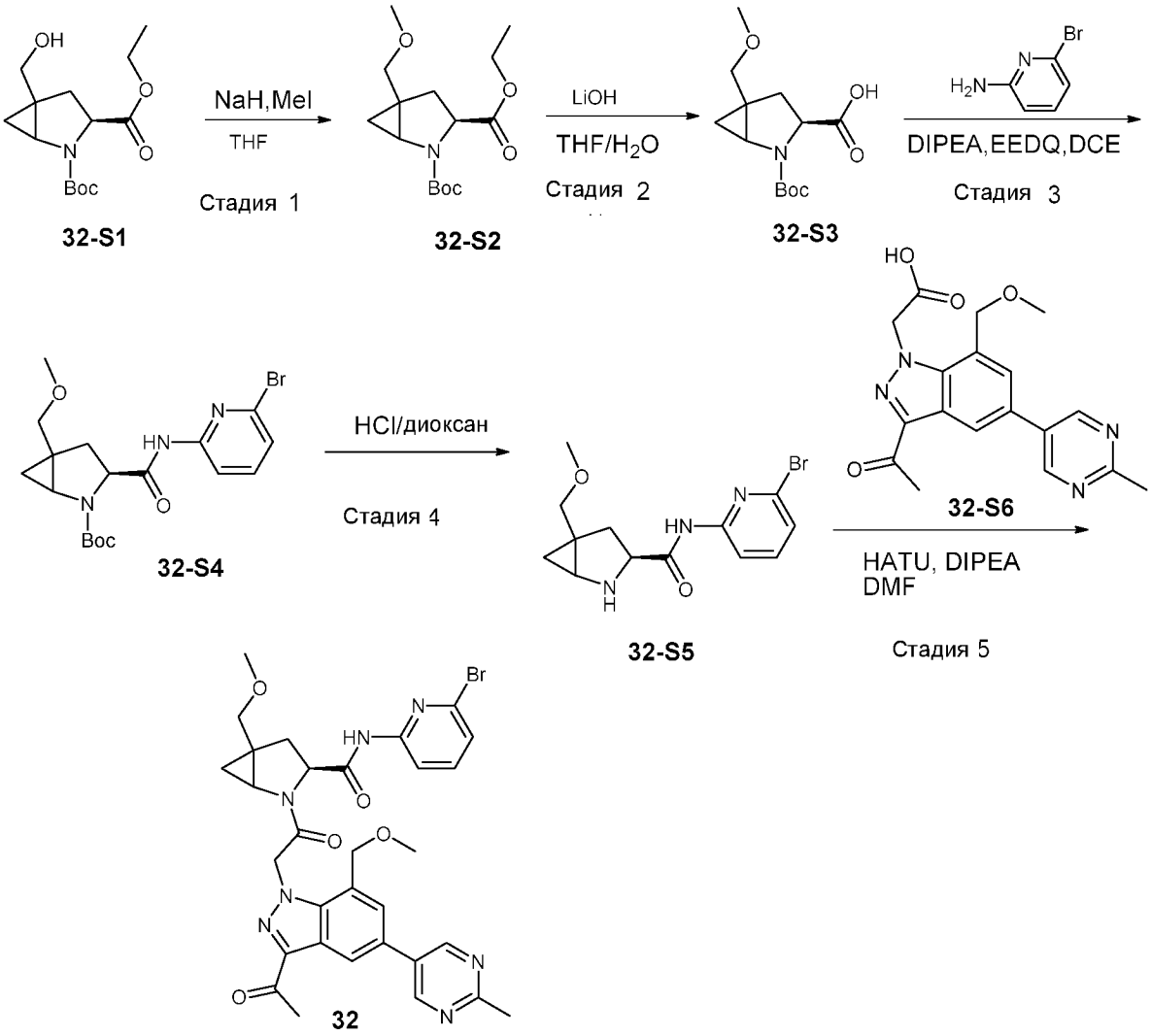

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (31-S2):** к смеси **31-S1** (163 мг, 0.38 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляли DAST (124 мг, 0.76 ммоль) при –30°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под

пониженным давлением с получением **31-S2** (140 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 399 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (31-S3):** к раствору **31-S2** (65 мг, 0.16 ммоль) в THF/$H_2O$ (3:1 об./об., 4 мл) добавляли NaOH (14 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром дважды. Водный слой доводили до pH 5 10% водным раствором HCl и экстрагировали DCM дважды. Органический слой высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **31-S3** (35 мг, 63.8% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 343 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (31):** к раствору **31-S3** (35 мг, 0.1 ммоль), (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (46 мг, 0.13 ммоль) и HATU (57 мг, 0.15 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (39 мг, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя MeCN/водой) с получением **31** (8 мг, 12.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.45 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 5.95 (t, $J$ = 5.7 Гц, 1H), 5.81–5.91 (m, 1H), 5.72–5.78 (m, 1H), 5.61–5.69 (m, 1H), 4.38–4.44 (m, 1H), 3.58 (d, $J$ = 2.9 Гц, 1H), 2.69 (s,3H), 2.66 (s,3H), 2.55–2.62 (m, 1H), 1.98–2.13 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 0.97–1.06 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 634 $(M+H)^+$.

**Схема 22. Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (32)**




**Стадия 1: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (3*S*)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (32-S2):** к раствору **32-S1** (500 мг, 1.75 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (105.4 мг, 4.39 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Иодометан (740 мг, 5.25 ммоль) добавляли, и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором $NH_4Cl$ и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 5:1) с получением **32-S2** (160 мг, 30.5% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 300 $(M+H)^+$.

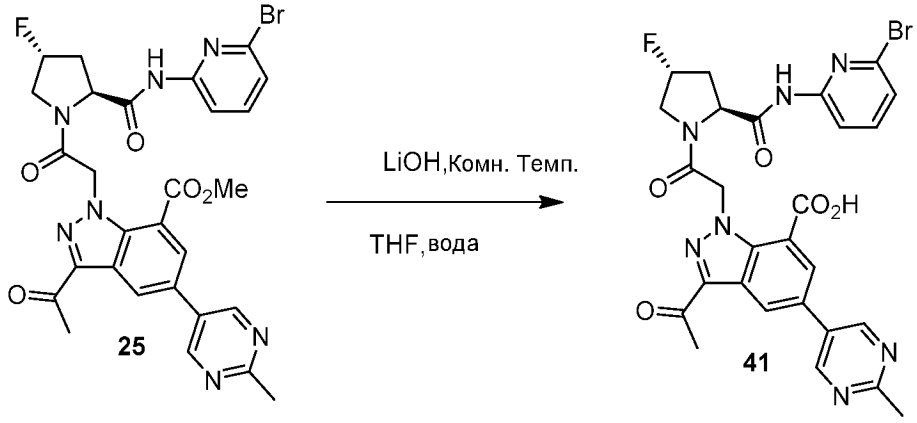
**Стадия 2: (3*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (32-S3):** к смеси **32-S2** (160 мг, 0.5 ммоль) в THF (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (62.7 мг, 1.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали до половины объема и промывали EtOAc дважды. Смесь подкисляли 2 н. водной HCl и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением **32-S3** (120 мг, 88.9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 272 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: *трет*-Бутил (3*S*)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (32-S4):** к смеси **32-S3** (100 мг, 0.37 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амина (24.6 мг, 0.37 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли DIPEA (0.25 мл, 1.48 ммоль) и EEDQ (183 мг, 0.74 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 1:1) с получением **32-S4** (110 мг, 69.8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 426 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (3*S*)-*N*-(6-Бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (32-S5):** к раствору **32-S4** (95 мг, 0.223 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 2 M) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением **32-S5** (114 мг, 100% выход) в виде коричневого сиропа, который использовали на следующей стадии синтеза без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 326 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (32):** к смеси **32-S5** (57 мг, 0.11 ммоль), 2-(3-ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (39 мг, 0.078 ммоль) и HATU (75 мг, 0.198 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.076 мл, 0.44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **32** (19 мг, 50.4% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.59 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.04 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.6 Гц, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.69 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Гц, 1H), 3.53 (q, *J* = 10.3 Гц, 2H), 3.39 (d, *J* = 3.1 Гц, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 2.5 Гц, 3H), 2.53 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Гц, 1H), 2.41 (dd, *J* = 12.8, 5.1 Гц, 1H), 1.15–1.11 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 662 $(M+H)^+$.

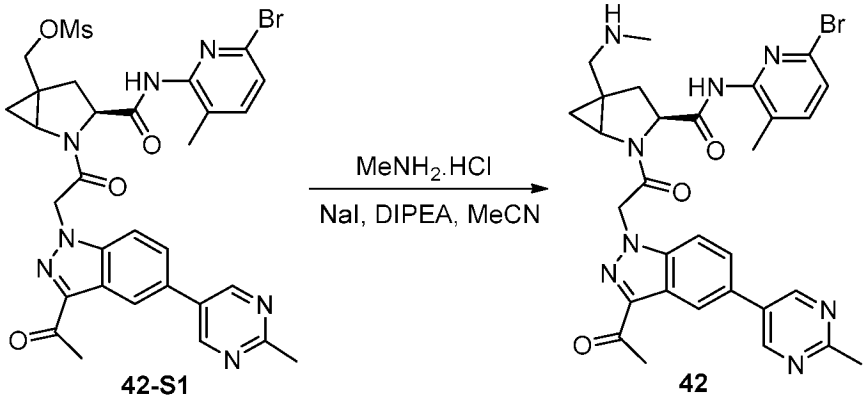
**Схема 23. Синтез 3-Ацетил-1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты (41)**




К суспензии метил 3-ацетил-1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата (**25**, 0.13 г) в THF (3 мл) добавляли раствор LiOH (25 мг) в воде (1 мл). Полученный в результате гомогенный раствор перемешивали в течение ночи при

комнатной температуре. Органический растворитель удаляли, и остаток разбавляли водой (2 мл). Белое твердое вещество, полученное подкислением водного раствора 2 н. водной HCl, выделяли и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением **41**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.03 – 2.25 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.56 – 3.68 (m, 1H), 3.91 – 4.13 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 52.4 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 6.10 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.96 (s, 1H), 13.72 (s, 1H). $^{19}$F-ЯМР (DMSO-$d_6$): δ -175.2.

**Схема 24. Синтез (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (42)**




**42-S1** **42**

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с нуклеофильными группами $R^{201}$ на С-кольце. Специалист в данной области поймет, что $MeNH_2$ может быть заменен другими нуклеофильными реагентами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры групп, которые специалист в данной области может использовать вместо $MeNH_2$, включают этанамин, 2-фторэтан-1-амин, 2,2,2-трифторэтанамин, N-этилпропан-1-амин, циклопропанамин, пиперазин, азетидин, азетидин-3-ол, 3,3-дифторазетидин, 2-азаспиро[3.3]гептан, 2-азаспиро[3.4]октан, (3a*R*,6a*S*)-октагидроциклопента[c]пиррол, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2-азаспиро[3.4]октан, фенилметанамин, (2-фторфенил)метанамин и цианид натрия.

К раствору **42-S1** (84 мг, 0.12 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.24 ммоль), NaI (18 мг, 0.12 ммоль) и $MeNH_2$·HCl (16 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 10:1) и дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением **42** (1.5 мг, 3.3% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.65-5.79 (m, 2H), 4.72-4.75 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 11H), 2.59-2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 631/633 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперазин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (88):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.00 (m, 1H),

5.83 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.9 Гц, 6H), 2.74 (d, *J* = 3.9 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.10 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 700 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-5-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (89):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.64–7.52 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 2.9 Гц, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.16 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 711 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (94):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.45 (d, *J* = 6.7 Гц, 1H), 7.67–7.45 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.03–5.77 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Гц, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.77–2.68 (m, 4H), 2.70–2.63 (m, 2H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.8, 3.5 Гц, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.30 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторэтиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (113):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.66–7.47 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 5.99 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.15–3.09 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 677 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диэтиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (118):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.89 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.51–7.42 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (dd, *J* = 18.0, 18.0 Гц, 2H), 4.59 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Гц, 1H), 3.76 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 3.36 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 3.10 (s, 5H), 2.65 (d, *J* = 5.3 Гц, 6H), 2.57 (d, *J* = 7.6 Гц, 4H), 2.48 (dd, *J* = 13.3, 4.3 Гц, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.40–1.36 (m, 1H), 0.82–0.78 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 687 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (119):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.92 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.7 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), (dd, *J* = 8.9, 4.5 Гц, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.40–3.38 (m, 1H), 3.04 - 3.03 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.62–2.55 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.64 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (s, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 711 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (127):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 4.80 (s, 4H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.49-2.59 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.30-1.33 (m, 1H), 0.95-0.98 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 713 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (128):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.53-7.58

(m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.96-6.01 (m, 2H), 5.77-5.81 (m,1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 3H), 2.63-2.89 (m, 17H), 2.12 (s, 3H), 1.59-1.76 (m, 6H), 1.43-1.46 (m, 1H), 1.27-1.30 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 725 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-5-(2-Азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (129):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.07–4.04 (m, 1H), 4.03–3.90 (m, 1H), 3.44 (q, *J* = 13.6 Гц, 2H), 2.74 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (m, 4H), 1.66 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.29–1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 725 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((этиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (132)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.60–7.44 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.98 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.74 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Гц, 1H), 3.91 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Гц, 1H), 3.28–3.07 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 5.9 Гц, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Гц, 3H), 1.35 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 658 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-5-(2-Азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (142):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 4.65-4.68 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 4H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.12 (s,3H), 1.91-1.95 (m, 4H), 1.63-1.67 (m, 4H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.23-1.25 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 711 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (149):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.96-6.01 (m, 1H), 5.78- 5.83 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 4H), 3.86- 3.88 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.71 (s, 4H), 2.44-2.53 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.21-1.23 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 671 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (150):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 3.67-3.82 (m, 5H), 2.70-2.81 (m, 11H), 2.58-2.60 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 1H), 1.03-1.05 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 707 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((циклопропиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (151):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.03 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.68–4.57 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.16–3.01 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 12.7 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.66–2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.13 (s, 1H), 0.58 (d, *J* = 5.5 Гц, 2H), 0.47 (s, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 657 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (160):**

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 4.61-4.64 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.05-1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 713 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((бензиламино)метил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (161):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.85 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.28-7.46 (m, 8H), 5.81-5.86 (m, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.29-1.31 (m, 1H), 1.14-1.17 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 721 $(M+H)^+$.

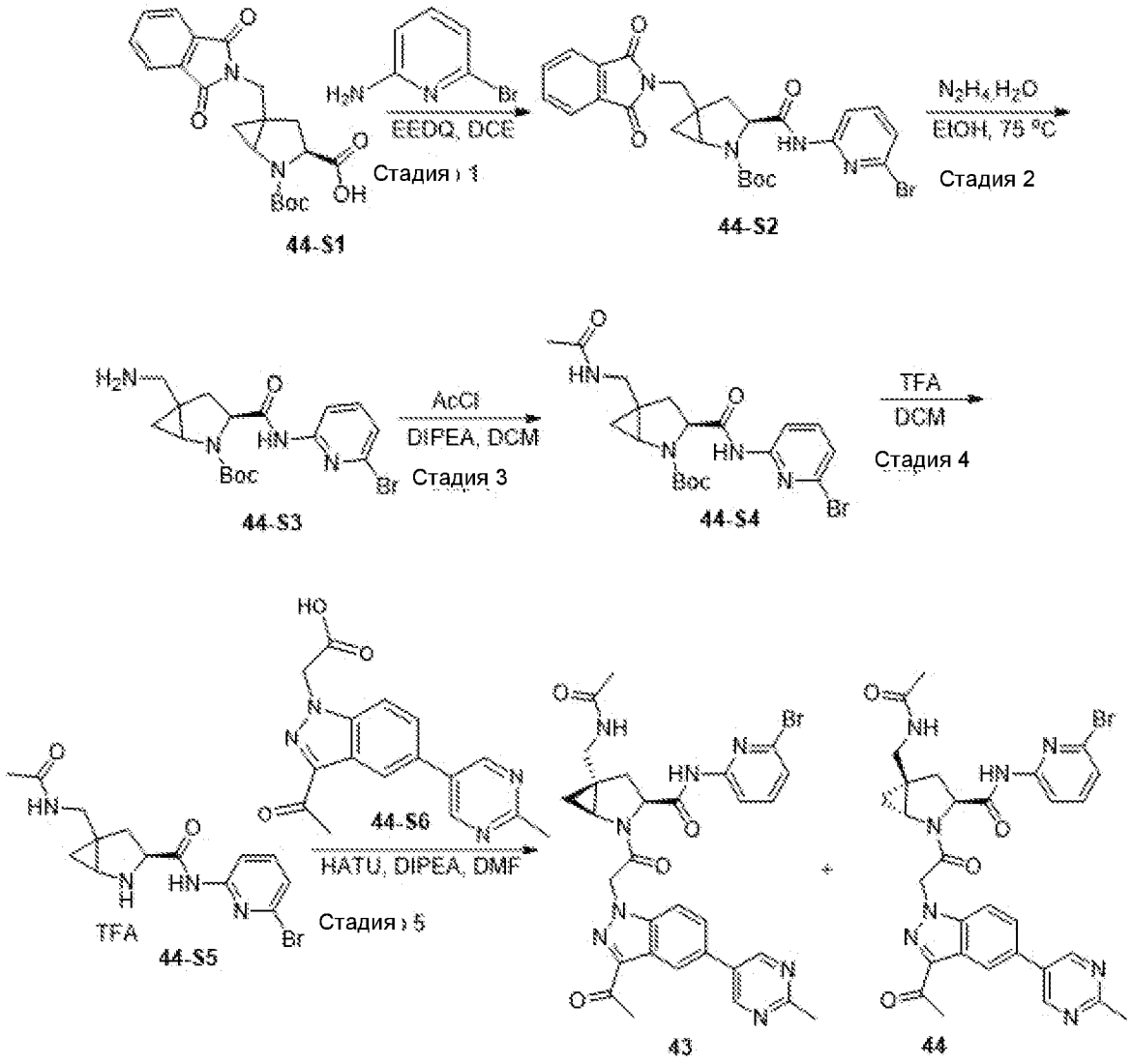
**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (162):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.96-6.00 (m, 1H), 5.77-5.82 (m,1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 10H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.40-1.43 (m, 1H), 1.22-1.25 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 641 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (164):** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.70–4.48 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 26.0 Гц, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.24–3.12 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H), 2.77 (d, *J* = 2.9 Гц, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 22.4 Гц, 2H), 1.17 (s, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 687 $(M+H)^+$.

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((2-фторбензил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (170)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.59–7.54 (m, 3H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.29–7.22 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 3 Гц, 2H), 3.86–3.84 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 2.76 (d, *J* = 2.8 Гц, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.66–2.63 (m, 2), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.28–1.26 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 739 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 4.71 – 4.58 (m, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.6 Гц, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.4 Гц, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.63 – 2.49 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.38 – 1.35 (m, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 779 $(M+H)^+$.

**Схема 25. Синтез (1*S*,3*S*,5*S*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (43) и (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (44)**




**Стадия 1: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (44-S2):** к раствору **44-S1** (250 мг, 0.64 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амина (123 мг, 0.71 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли DIPEA (0.43 мл, 2.58 ммоль) и EEDQ (319 мг, 1.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 4:1) с получением **44-S2** (300 мг, 85.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 541/543 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (3*S*)-*трет*-Бутил 5-(аминометил)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (44-S3):** к раствору **44-S2** (300 мг, 0.55 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли гидрат гидразина (0.3 мл, 85% масс.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали досуха, и оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH= 10:1) с получением **44-S3** (210 мг, 92.5% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 411/413 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (3*S*)-*трет*-Бутил 5-(ацетамидометил)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (44-S4):** к смеси **44-S3** (100 мг, 0.24 ммоль) в сухом DCM (3 мл)

добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.48 ммоль) и ацетилхлорид (0.02 мл, 0.28 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (4 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH= 30:1) с получением **44-S4** (94 мг, 85.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 453/455 $(M+H)^+$.

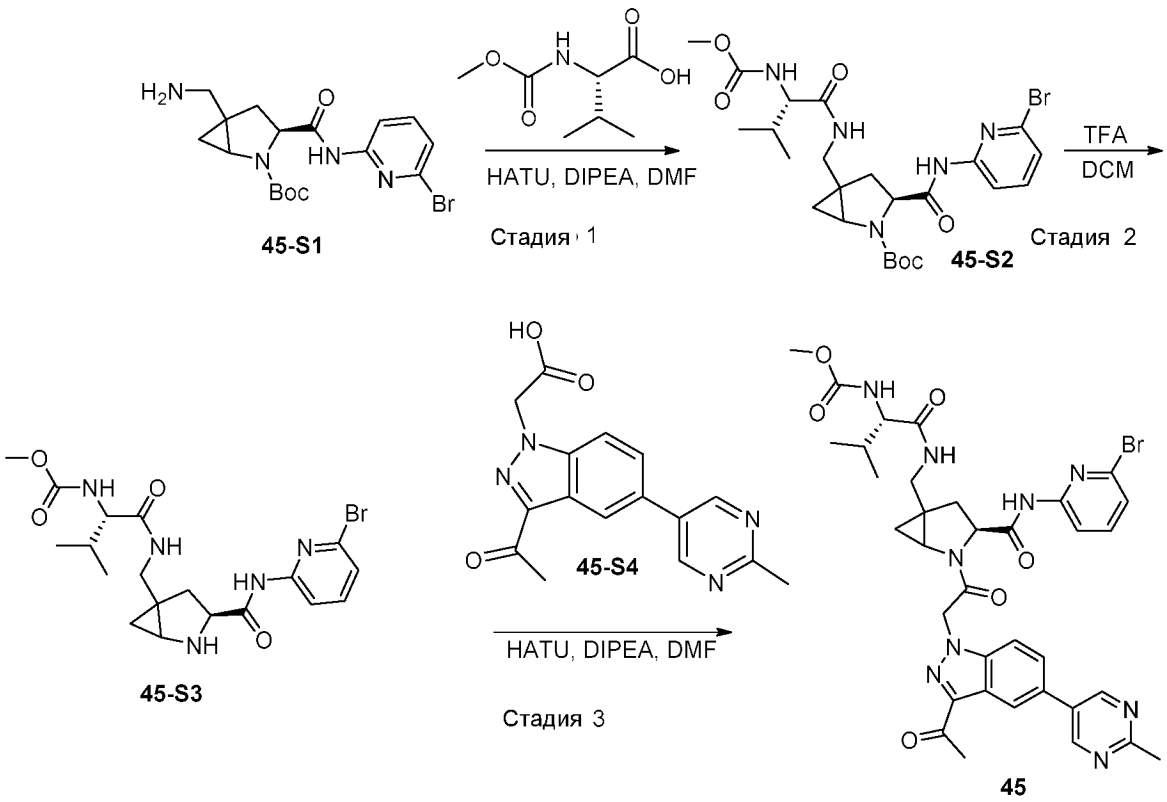
**Стадия 4: (3*S*)-5-(Ацетамидометил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (44-S5):** к раствору **44-S4** (90 мг, 0.2 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **44-S5** (80 мг, 100.0% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 353/355 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*S*,3*S*,5*S*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (43) и (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (44):** к раствору **44-S5** (35 мг, 0.078 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**44-S6**, 29 мг, 0.093 ммоль) и HATU (59 мг, 0.155 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.065 мл, 0.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **43** (25 мг, 49.8% выход) и **44** (2 мг, 3.98% выход) в виде белых твердых веществ.

**(1S,3S,5S)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (43)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.91(s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.70 (t, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.31 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 5.58-5.63 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 6H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.40-1.42 (m, 1H), 0.89-1.01 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645/647 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (44)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.62 (t, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.26 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 5.63-5.68 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 6H), 2.30-2.52 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.26-1.29 (m, 1H), 1.06-1.08 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645/647 $(M+H)^+$.

**Схема 26. Синтез метил (2S)-1-(((3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (45)**



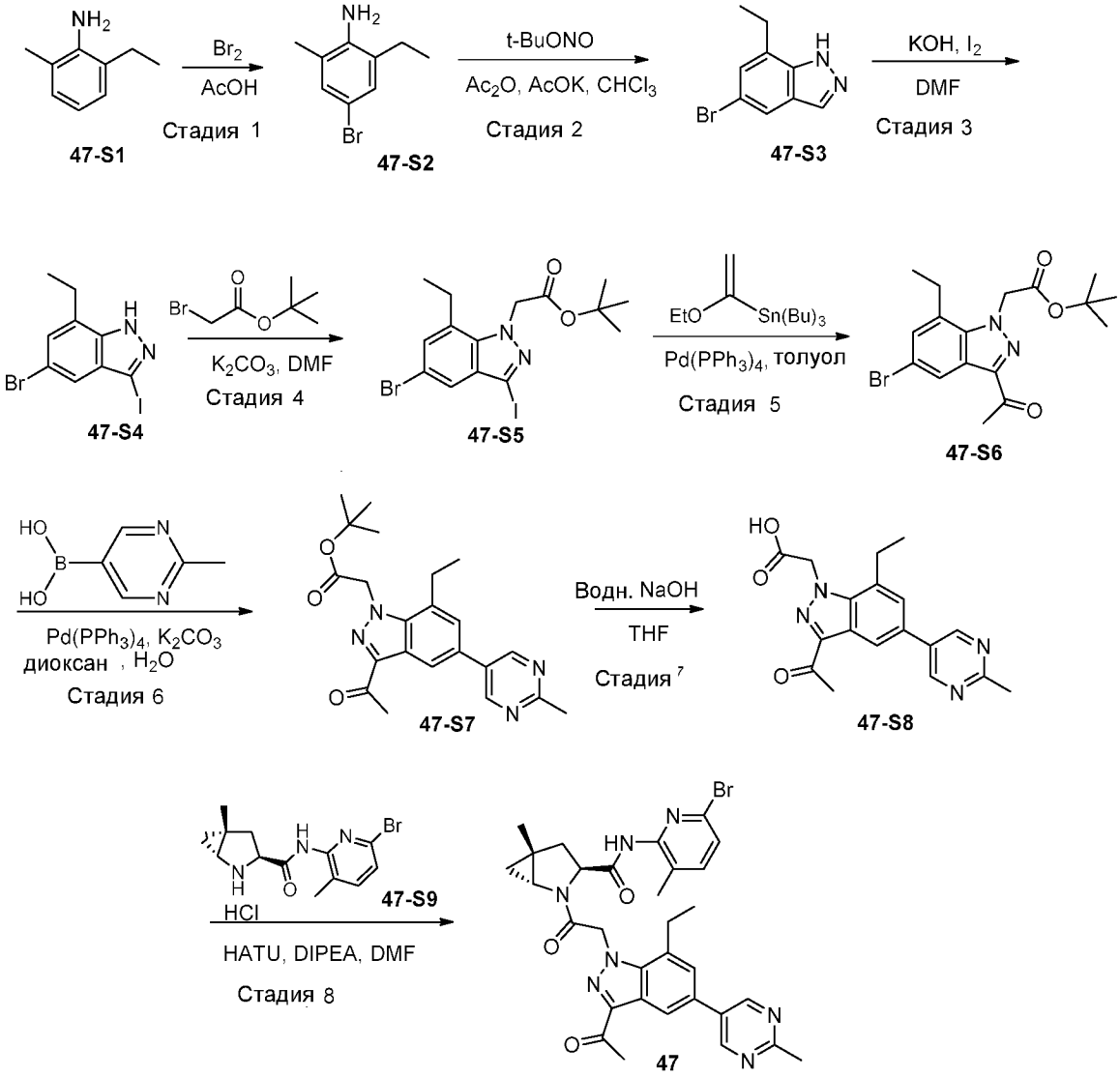

**Стадия 1: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-(((*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (45-S2):** к смеси **45-S1** (100 мг, 0.24 ммоль), (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (51 мг, 0.29 ммоль) и HATU (182 мг, 0.48 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.16 мл, 0.96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) с получением **45-S2** (105 мг, 76.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 568/570 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Метил (2*S*)-1-(((3*S*)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (S3):** к раствору **45-S2** (105 мг, 0.18 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **45-S3** (85 мг, 100.0% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 468/470 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: Метил (2*S*)-1-(((3*S*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (45):** к раствору **45-S3** (35 мг, 0.074 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**45-S4**, 28 мг, 0.089 ммоль) и HATU (57 мг, 0.15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.05 мл, 0.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

(элюируя MeCN/водой) с получением **45** (39 мг, 68.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.01-8.25 (m, 2H), 7.70-7.89 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H), 5.57-5.64 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 7H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.05-1.36 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 760/762 $(M+H)^+$.

**Схема 27. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (47)**




**Стадия 1: 4-Бром-2-этил-6-метиланилин (47-S2):** к раствору **47-S1** (12 г, 88.7 ммоль) в AcOH (250 мл) добавляли по каплям $Br_2$ (5.1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром. Твердое вещество суспендировали в воде и нейтрализовали насыщенным водным раствором $K_2CO_3$. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **47-S2** (12.2 г, 57.0% выход) в виде пурпурного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 214 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-Бром-7-этил-1*H*-индазол (47-S3):** к раствору **47-S2** (6 г, 28.2 ммоль) и KOAc (3.3 г, 33.8 ммоль) в $CHCl_3$ (60 мл) добавляли по каплям уксусный ангидрид (8.6 г, 86.4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 60°C и добавляли *трет*-бутил нитрит (5.8 г, 56.4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся остаток растворяли в MeOH и 6 н. водной HCl (20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подщелачивали 2 н. водным раствором NaOH и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **47-S3** (5.0 г, 79.2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 225 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 5-Бром-7-этил-3-иодо-1*H*-индазол (47-S4):** к раствору **47-S3** (4.5 г, 20.1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли KOH (2.53 г, 45.23 ммоль) и иод (7.65 г, 30.15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (15 мл). Смесь разбавляли DCM и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **47-S4** (6.56 г, 93.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 351 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(5-бром-7-этил-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (47-S5):** к раствору **47-S4** (6.56 г, 18.75 ммоль) в DMF (70 мл) добавляли $K_2CO_3$ (7.76 г, 56.2 ммоль) и *трет*-бутил 2-бромацетат (2.73 мл, 18.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 10:1) с получением **47-S5** (3.5 г, 40.2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 465 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-7-этил-1H-индазол-1-ил)ацетат (47-S6):** к раствору **47-S5** (1.5 г, 3.23 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (1.75 г, 4.85 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (373 мг, 0.32 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 0.5 М водной HCl. Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 10 минут, разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 60:1) с получением **47-S6** (976 мг, 79.5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 381 $(M+H)^+$.

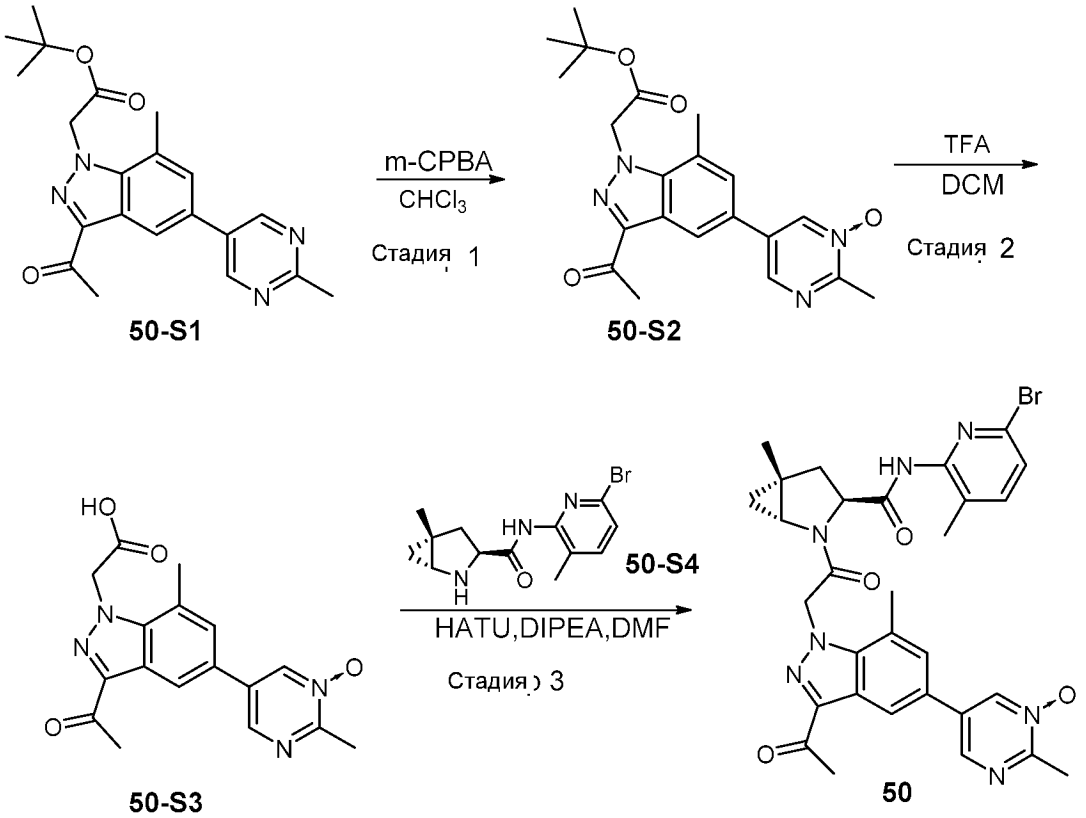
**Стадия 6: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (47-S7):** к раствору **47-S6** (500 мг, 1.32 ммоль) и (2-метилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (182 мг, 1.32 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0.6 мл) добавляли $K_2CO_3$ (455 мг, 3.3 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **47-S7** (210 мг, 40.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 395 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: 2-(3-Ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (47-S8):** к раствору **47-S7** (170 мг, 0.43 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1 М водный раствор NaOH (0.86 мл, 0.86 ммоль), и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, разбавляли водой, и промывали диэтиловым эфиром дважды. Водный слой подкисляли добавлением 1 н. водной HCl и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **47-S8** (106 мг, 72.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 339 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (47):** к раствору **47-S8** (30 мг, 0.089 ммоль), **47-S9** (32 мг, 0.093 ммоль) и HATU (50.0 мг, 0.133 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (34 мг, 0.267 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **47** (8 мг, 10.7% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.35 (d, $J$ = 1.5 Гц, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.45 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 5.96 (d, $J$ = 16.0 Гц, 1H), 5.68 (d, $J$ = 20.0 Гц, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.03–2.97 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.33 (d, $J$ = 8.0 Гц, 6H), 1.06 (t, $J$ = 5.3 Гц, 1H), 0.93 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 630 $(M+H)^+$.

**Схема 28. Синтез метил 5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1*H*-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин-1-оксида (50)**



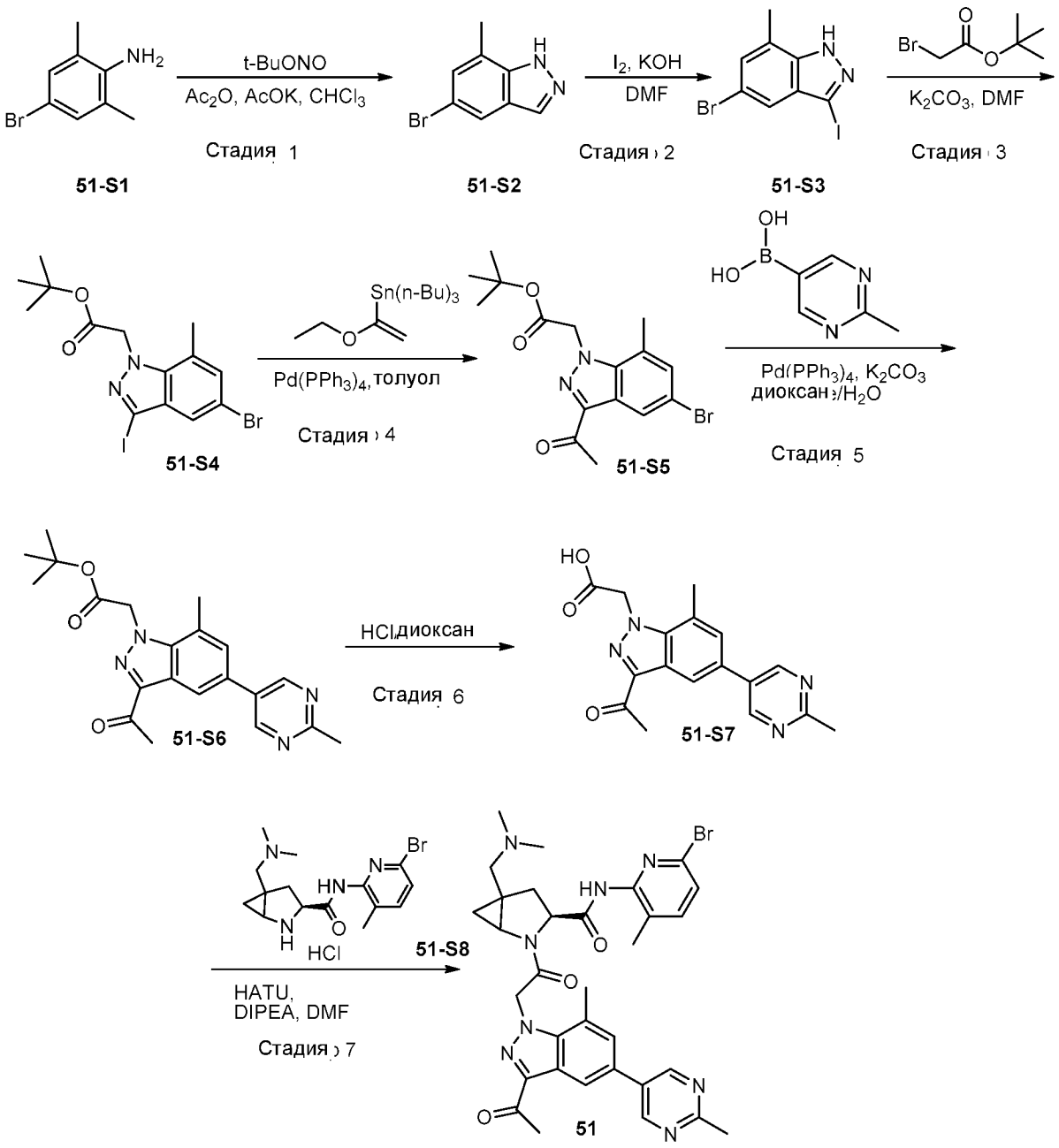

**Стадия 1: 5-(3-Ацетил-1-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-метил-1*H*-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин-1-оксид (50-S2):** к смеси **50-S1** (130 мг, 0.39 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли m-CPBA (67 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь доводили до pH 10

водной $NaHCO_3$. Смесь разделяли DCM/MeOH (20:1) и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 120:1) с получением указанного в заголовке продукта (77 мг, 49.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 397 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-(3-ацетил-1-(карбоксиметил)-7-метил-1*H*-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (50-S3):** к раствору **50-S2** (77 мг, 0.18 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке продукта (60 мг, 88.4% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 341 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 5-(3-Ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1*H*-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (50):** к раствору **50-S3** (60 мг, 0.145 ммоль), (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (50 мг, 0.145 ммоль) и HATU (84 мг, 0.22 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (57 мг, 0.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разделяли DCM/MeOH (20:1) и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя MeCN/водой) с получением **50** (2.2 мг, 1.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 8.95 (d, $J$ = 1.9 Гц, 1H), 8.57 (d, $J$ = 1.9 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.0 Гц, 2H), 7.44 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 6.03 (d, $J$ = 17.9 Гц, 1H), 5.69 (d, $J$ = 17.8 Гц, 1H), 4.41 (dd, $J$ = 9.1, 5.5 Гц, 1H), 3.56–3.61 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.00 - 1.05 (m, 1H), 0.91–0.97(m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 632/634 $(M+H)^+$.

**Схема 29. Синтез (3*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (51)**




**Стадия 1: 5-Бром-7-метил-1*H*-индазол (51-S2):** к раствору 4-бром-2,6-диметиланилина (**51-S1**, 10 г, 0.05 моль) и ацетата калия (5.88 г, 0.06 моль) в $CHCl_3$ (120 мл) добавляли уксусный ангидрид (15.3 г, 0.15 моль) по каплям при 0°C в атмосфере азота, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 60°C и добавляли по каплям *трет*-бутилнитрит (10.3 г, 0.1 моль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли $H_2O$ и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток растворяли в MeOH и 6 н. водной HCl (50 мл, об./об. = 1:1), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подщелачивали 10 н. водным NaOH и экстрагировали DCM.

Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **51-S2** (10.1 г, 95.7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 212 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-Бром-3-иодо-7-метил-1*H*-индазол (51-S3):** к раствору **51-S2** (10 г, 0.047 моль) в DMF (50 мл) добавляли KOH (6.63 г, 0.18 моль) с последующим добавлением $I_2$ (18.06 г, 0.071 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Реакционную смесь гасили водным $Na_2S_2O_3$ и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток промывали смесью PE/EtOAc (50 мл, 5:1) и высушивали под вакуумом с получением **51-S3** (15.1 г, 94.6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 338 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(5-бром-3-иодо-7-метил-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (51-S4):** к раствору **51-S3** (6.9 г, 0.02 моль) в DMF (20 мл) добавляли $K_2CO_3$ (8.48 г, 0.06 моль) и *трет*-бутил 2-бромацетат (3.97 г, 0.02 моль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 200:1 до 70:1) с получением **51-S4** (5.66 г, 61.3% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 452 $(M+H)^+$.

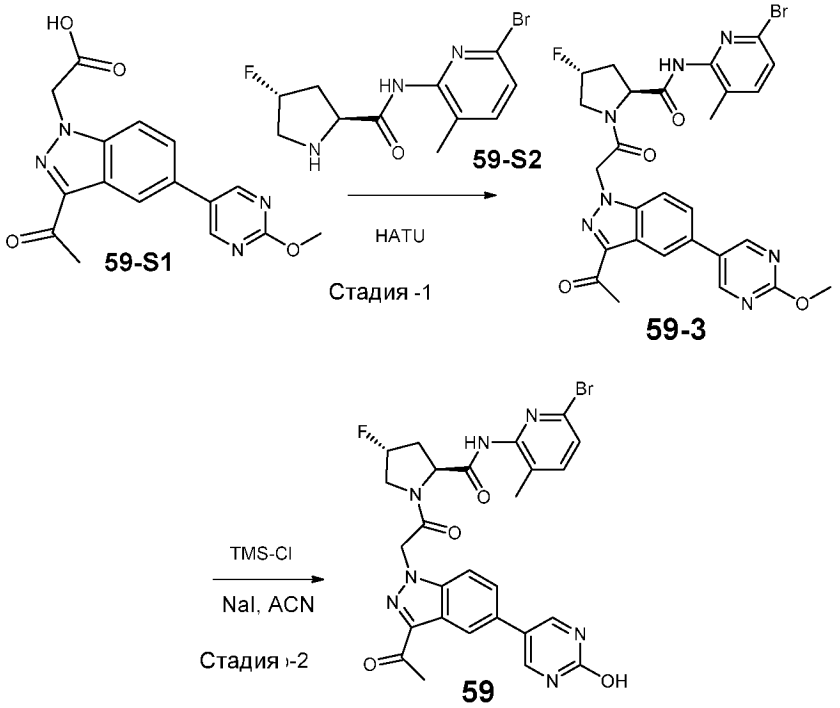
**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-7-метил-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (51-S5):** к раствору **51-S4** (4.63 г, 10.27 ммоль) в сухом толуоле (25 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (5.19 г, 14.38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.83 г, 0.72 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0.5 М водной HCl (20 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли $H_2O$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 150:1 до 60:1) с получением **51-S5** (2.63 г, 70.0% выход) в виде молочно-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 367 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (51-S6):** В круглодонную колбу загружали **51-S5** (2.63 г, 7.18 ммоль), 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (0.99 г, 7.18 ммоль), $K_2CO_3$ (2.48 г, 17.96 ммоль) и диоксан/$H_2O$ (20 мл, об./об. = 9:1) в атмосфере азота. К этой смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0.42 г, 0.36 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 100:1 до 3:1) с получением **51-S6** (1.93 г, 70.7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 381 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (51-S7):** соединение **51-S6** (1.45 г, 3.81 ммоль) обрабатывали HCl/диоксаном (9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток промывали эфир и высушивали под вакуумом с получением **51-S7** (1.23 г, 99.8% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 324 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (3*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (51):** к смеси **51-S7** (30 мг, 0.093 ммоль) и **51-S8** (33 мг, 0.093 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (60 мг, 0.46 ммоль) с последующим добавлением HATU (77 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **51** (2 мг, 3.28% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.01 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.72 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Гц, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Гц, 1H), 3.59 (d, *J* = 14.0 Гц, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.6 Гц, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75–2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.52 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.42–1.39 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 660 $(M+H)^+$.

**Схема 30. Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (59)**

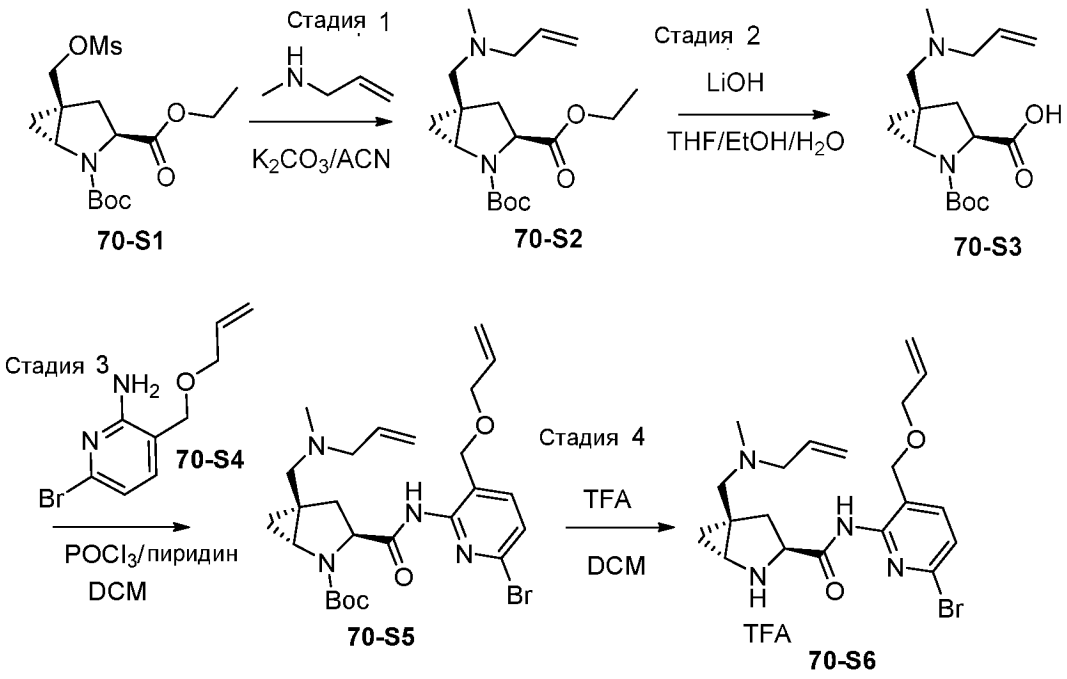



**Стадия 1: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (59-S3):** к раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**59-S1**, 1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2*S*,4*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (**59-S2**, 1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **59-S3**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.47 (s, 1H), 8.95

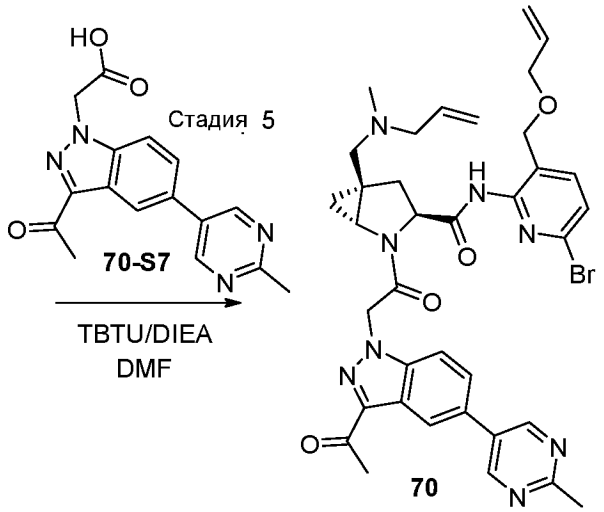
(s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 16.8 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 16.8 Гц, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.66 - 2.65 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).

**Стадия 2: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (59):** к раствору соединения **59-S3** (1 экв.) в ACN (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TMSCl (2.5 экв.) и NaI (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением соединения **59**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.47 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 16.8 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 16.8 Гц, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).

**Схема 31. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллил(метил)амино)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (70)**




**70-S1** **70-S2** **70-S3** **70-S4** **70-S5** **70-S6**




**Стадия 1: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (70-S2):** $K_2CO_3$ (1 г) добавляли к смеси 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (**70-S1**, 0.77 ммоль) и N-метилпроп-2-ен-1-амина (0.663 мл, 6.93 ммоль) в ACN (8 мл), и реакционную смесь нагревали при 40°C в атмосфере аргона в течение 4 часов. EtOAc добавляли и разбавленную реакционную смесь фильтровали через целит для удаления всех твердых веществ. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **70-S2** (0.211 г) в виде желтого аморфного твердого вещества.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((Аллил(метил)амино)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (70-S3):** 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (**70-S2**, 0.211 г, 0.624 ммоль) растворяли в смеси THF-EtOH-вода (3 мл-0.75 мл-0.7 мл) и обрабатывали LiOH моногидратом (32 мг, 0.75 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов перед добавлением амберлита (Amberlite) (слабокислотный катионит в H форме, 1 г). После перемешивания в течение 20 минут реакционную смесь фильтровали, и полученную в результате смолу промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **70-S3** (0.188 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

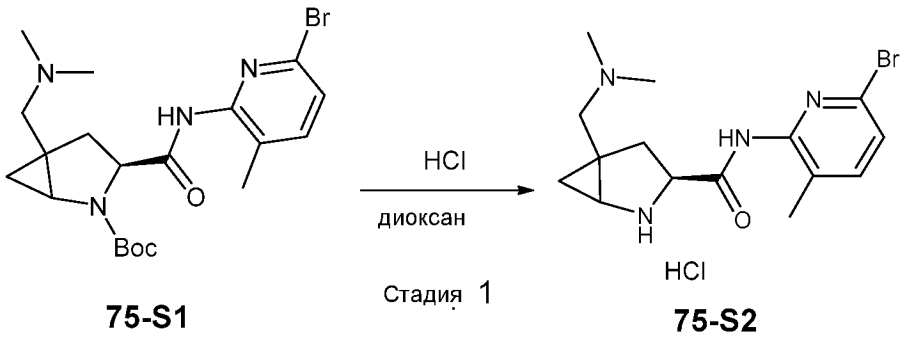
**Стадия 3: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (70-S5):** к смеси **70-S3** (188 мг, 0.61 ммоль) и **70-S4** (148 мг, 0.61 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0.246 мл, 3.05 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.057 мл, 0.61 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед добавлением водного раствора $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали DCM. После промывки рассолом, органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**70-S5**, 173.5 мг).

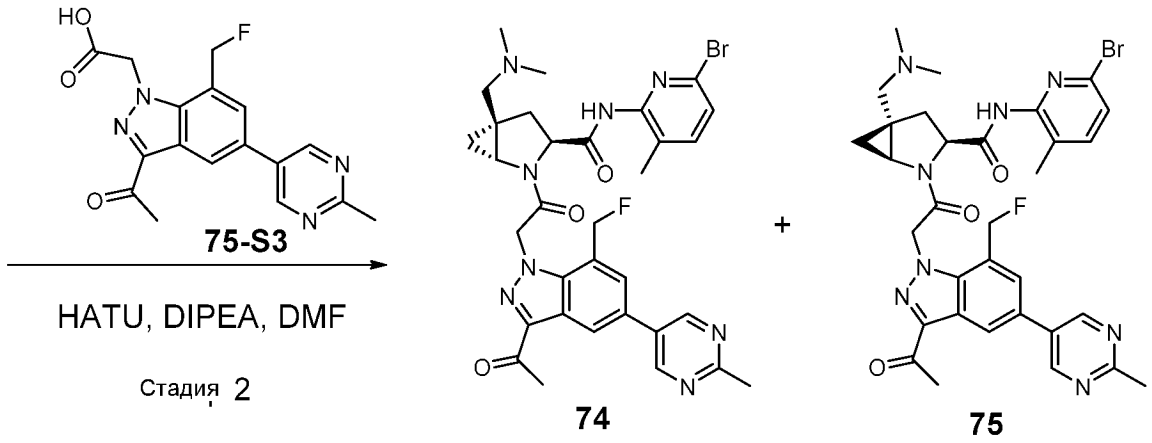
**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((Аллил(метил)амино)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (70-S6):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**70-S5**, 29.5 мг) в DCM (2 мл) обрабатывали TFA (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток дважды совыпаривали с толуолом (5 мл) с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли **70-S6**. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллил(метил)амино)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (70):** к смеси (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((аллил(метил)амино)метил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль **70-S6** и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**70-S7**, 17 мг, 0.055 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли при комнатной температуре TBTU (26.5 мг) с последующим добавлением DIEA (0.096 мл) с перемешиванием. После завершения реакции добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) для образования осадка, который отбирали фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением **70** (29 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89 (s, 3H), 8.56 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 7.61 (qd, *J* = 8.7, 1.3 Гц, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.91 – 5.76 (m, 2H), 5.50 (d, *J* = 2.7 Гц, 2H), 5.25 – 5.11 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 3.29 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H), 3.06 (dt, *J* = 6.4, 1.4 Гц, 2H), 2.80 (m, 6H), 2.72 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 0.99 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.35 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 727.

**Схема 32. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (74) и (1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (75)**




**75-S1** **75-S2**



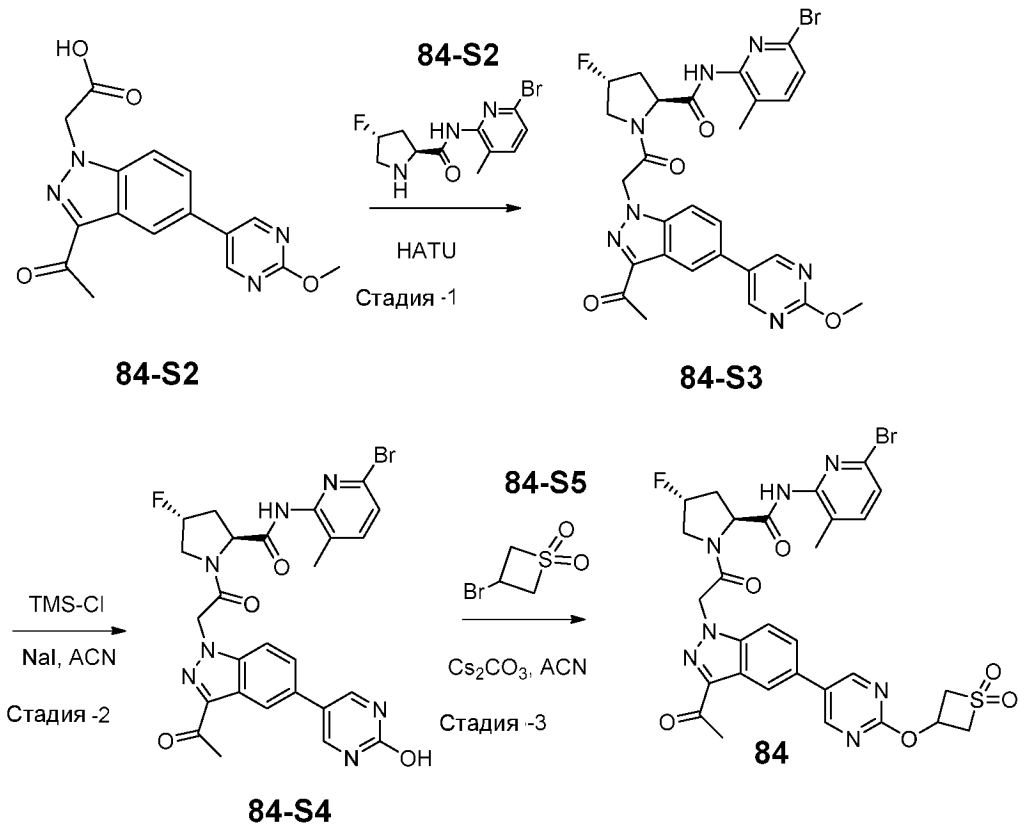

**Стадия 1: (3*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (75-S2):** к раствору **75-S1** (150 мг, 0.33 ммоль) в диоксане (1.5 мл) добавляли HCl/диоксан (1.5 мл, 2 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали досуха, разбавляли DCM, промывали водной $NaHCO_3$ раствор, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 60:1) с получением **75-S2** (100 мг, 86.2% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 352 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (74) и (1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (75):** к раствору **75-S2** (40 мг, 0.105 ммоль), **75-S3** (30 мг, 0.087 ммоль) и HATU (50.0 мг, 0.13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (34 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **74** (2.0 мг, 3.4% выход) и **75** (2.2 мг, 3.8% выход) в виде белых твердых веществ.

**Соединение 74:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 5.97–5.93 (m, 1H), 5.85–5.76 (m, 1H), 5.75–5.62 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.69 (d, $J$ = 8.0 Гц, 6H), 2.46–2.31 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.09–1.02 (m, 2H).

**Соединение 75:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 6.09 (d, $J$ = 20.0 Гц, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.78–5.65 (m, 1H), 5.64–5.59 (m, 1H), 4.92 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 3.73–3.68 (m, 1H), 2.77 (t, $J$ = 12.0 Гц, 1H), 2.68 (d, $J$ = 4.0 Гц, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.46 (d, $J$ = 4.0 Гц, 1H), 0.93 (m, 1H).

**Схема 33. Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (84)**



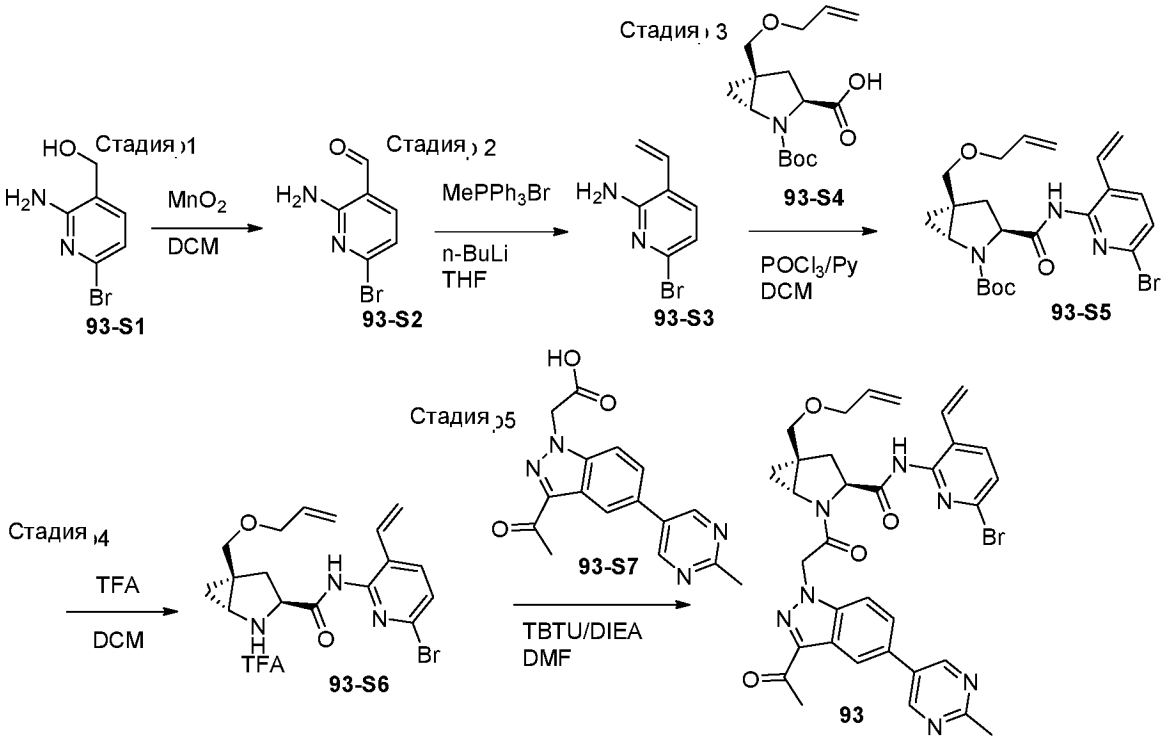

**Стадия 1: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (84-S3):** к раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**84-S1**, 1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2*S*,4*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (**84-S2**, 1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **84-S3**.

**Стадия 2: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (84-S4):** к раствору соединения **84-S3** (1 экв.) в ACN (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TMSCl (2.5 экв.) и NaI (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **84-S4**.

**Стадия 3: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (84):** к раствору соединения **84-S4** (1 экв.) в ACN (10 об.) добавляли карбонат цезия (3 экв.) и 3-бромтиетан-1,1-диоксид (**84-S5**, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали,

высушивали и затем очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **84**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.61 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.83 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 5.62 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.61 - 4.55 (m, 3H), 4.28 - 3.88 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.30 - 2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.98 - 0.95 (m, 1H).

**Схема 34. Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (93)**




**Стадия 1: 2-Амино-6-бромникотинальдегид (93-S2):** (2-амино-6-бромпиридин-3-ил)метанол (**93-S1**, 1.0 г, 4.93 ммоль) обрабатывали активированным $MnO_2$ (4.29 г, 49.3 ммоль) в DCM (50 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 2-амино-6-бромникотинальдегида **93-S2** (0.9 г) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2: 6-Бром-3-винилпиридин-2-амин (93-S3):** К суспензии метилтрифенилфосфония бромида (1.28 г, 3.6 ммоль) в THF (10 мл) добавляли *n*-BuLi (1.6 M в гексане, 2.25 мл, 3.6 ммоль) с перемешиванием при 0°C в атмосфере аргона. Через 1 час добавляли 2-амино-6-бромникотинальдегид (**93-S2**, 0.18 г, 0.9 ммоль) в THF (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и добавляли насыщенный водный раствор $NH_4Cl$ (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали водой и рассолом, и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением 6-бром-3-винилпиридин-2-амина **93-S3** (0.13 г) в виде белого твердого вещества.

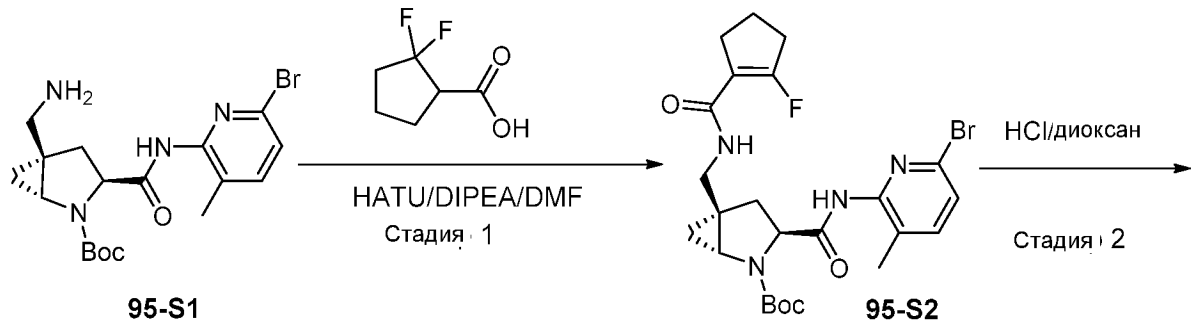
**Стадия 3: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (93-S5):** к смеси **93-S4** (97 мг, 0.33 ммоль) и **93-S3** (65 мг, 0.33 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли пиридин (0.133 мл) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.031 мл, 0.33 ммоль) при 0°C в

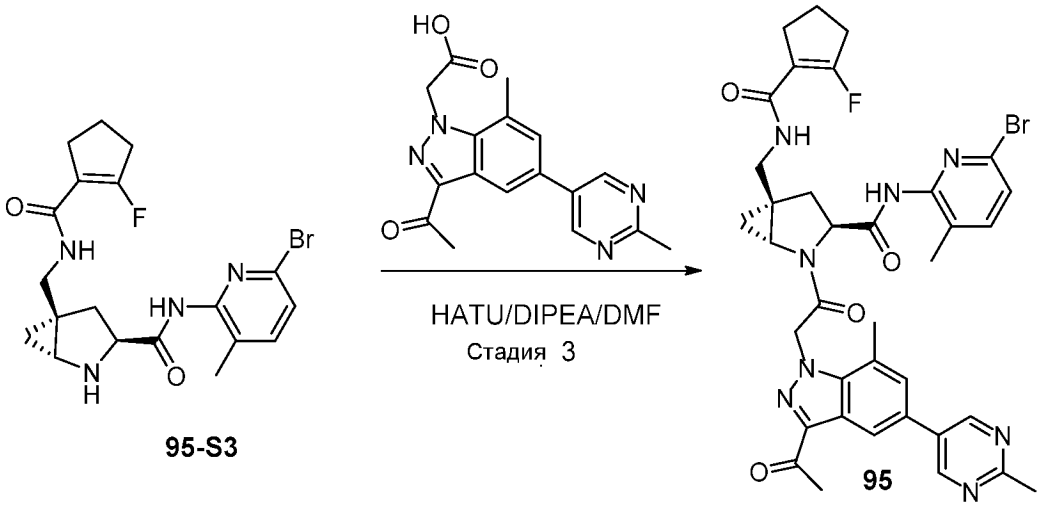
атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Воду добавляли, и смесь экстрагировали AcOEt. После промывки рассолом органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc в гексане (0-50%) в качестве элюента с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **93-S5** (88 мг) в виде бесцветного масла.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (93-S6):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**93-S5**, 23 мг, 0.048 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и обрабатывали TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 часа, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток дважды совыпаривали с толуолом (5 мл) с получением (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли, **93-S6**. Сырое вещество перенесили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (93):** к смеси (1*R*,3*S*,5*S*)-5-((аллилокси)метил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли **93-S6** и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**S7** 15.5 мг, 0.05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (32.1 мг, 0.1 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.0435 мл) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 час добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) с образованием осадка. Твердое вещество отбирали фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением **93** (21 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Гц, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.7 Гц, 1H), 5.65 (dd, *J* = 17.5, 0.8 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.32 – 5.15 (m, 3H), 4.91 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Гц, 1H), 4.01 (dq, *J* = 5.7, 1.5 Гц, 2H), 3.73 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H), 3.56 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Гц, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 13.8, 8.8 Гц, 1H), 1.46 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.99 (dd, *J* = 5.5, 2.7 Гц, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 2.01 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 670.

**Схема 35: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторциклопент-1-енкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (95)**



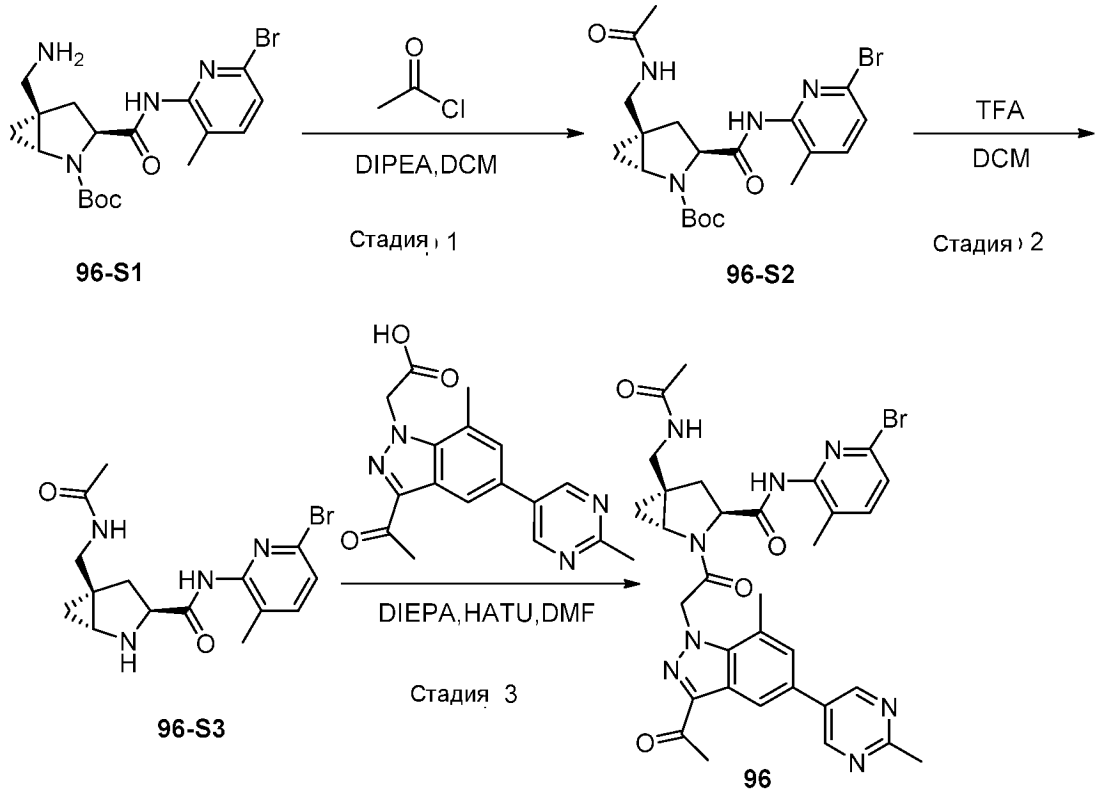



**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((2-фторциклопент-1-енкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (95-S2):** к смеси **95-S1** (30 мг, 0.07 ммоль), 2,2-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (11 мг, 0.07 ммоль) и HATU (40 мг, 0.48 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 80:1) с получением **95-S2** (15 мг, 40.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 537 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторциклопент-1-енкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (95-S3):** к раствору **95-S2** (15 мг, 0.03 ммоль) в диоксане (0.5 мл) добавляли HCl/диоксан (2 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением **95-S3** (15 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 437 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторциклопент-1-енкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (95):** к смеси **95-S3** (15 мг, 0.03 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты(19 мг, 0.05 ммоль) и HATU (27 мг, 0.07 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.02 мл, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) и дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением **95** (4.0 мг, 15.0% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.91 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.68–3.53 (m, 2H), 2.67 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.53–2.34 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.80 (dt, *J* = 15.4, 7.9 Гц, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.98 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 743 $(M+H)^+$.

**Схема 36. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (96)**



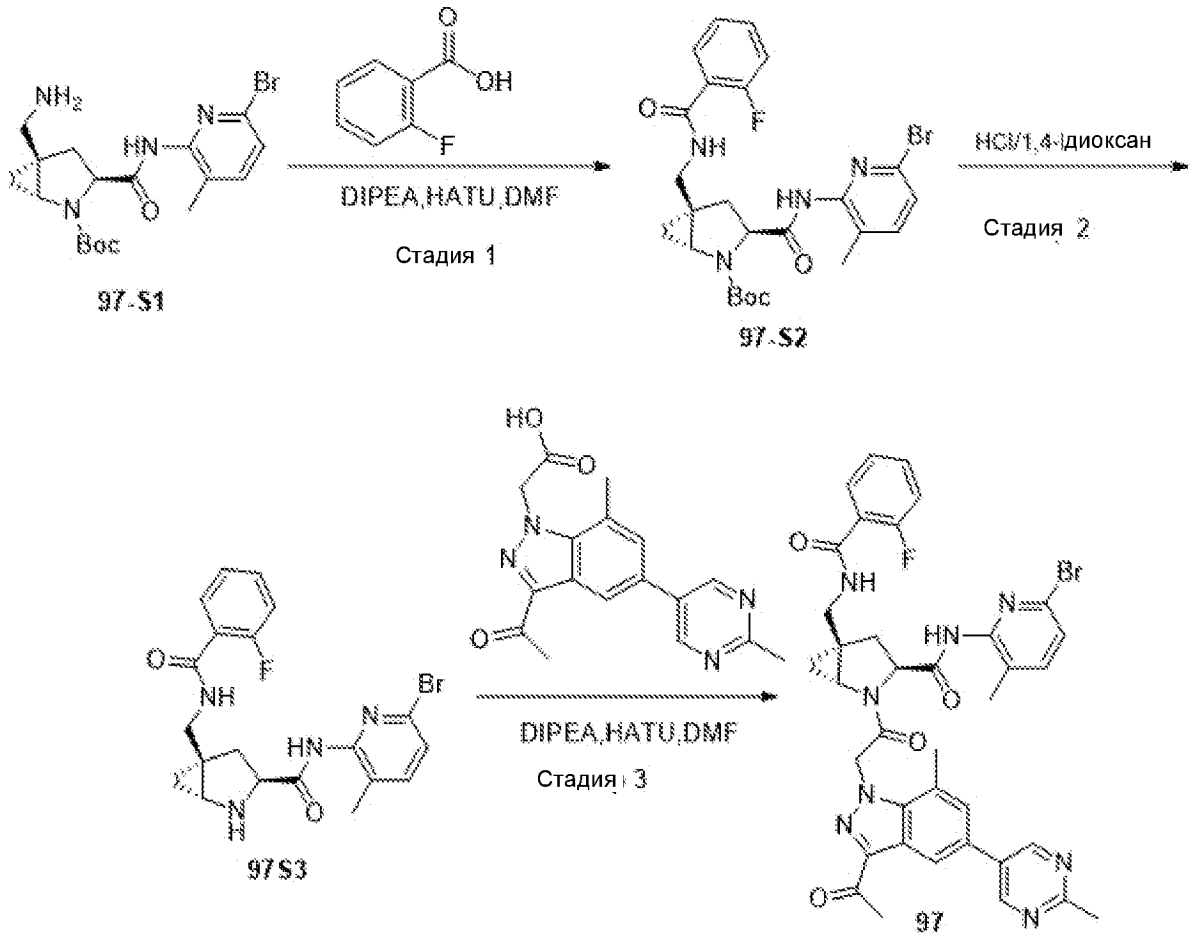

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 5-(ацетамидометил)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (96-S2):** к раствору **96-S1** (30 мг, 0.071 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (18 мг, 0.14 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (7 мг, 0.089 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли DCM, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) с получением **96-S2** (31 мг, 93.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 467 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(Ацетамидометил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (96-S3):** к раствору **96-S2** (31 мг, 0.067 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **96-S3** (24 мг, 100.0% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 367 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(Ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (96):** к раствору **96-S3** (24 мг, 0.066 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (23 мг, 0.071 ммоль) и HATU (50 мг, 0.13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (25 мг, 0.20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **96** (5.5 мг, 12.5% выход) в виде

белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.89 (d, *J* = 3.3 Гц, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 14.2 Гц, 1H), 3.18–3.05 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 0.98 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 673 $(M+H)^+$.

**Схема 37. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторбензамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (97)**



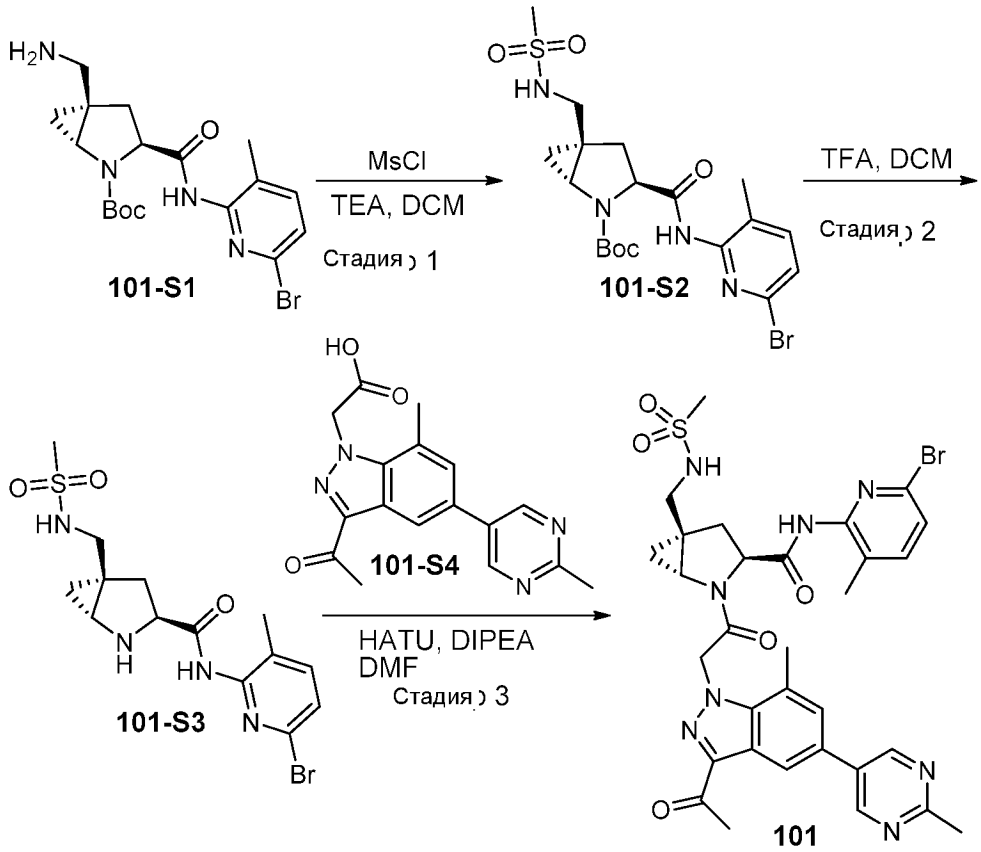

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((2-фторбензамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (97-S2):** к смеси **97-S1** (30 мг, 0.071 ммоль), 2-фторбензойной кислоты (12 мг, 0.086 ммоль) и HATU (54 мг, 0.14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (27 мг, 0.21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением **97-S2** (31 мг, 80.3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 547$(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторбензамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (97-S3):** к раствору **97-S2** (31 мг, 0.057 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 2 М) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением **97-S3** (25 мг, 100% выход) в виде коричневого масла, которое переносили на следующую стадию синтеза без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 447 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторбензамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (97):** к раствору **97-S3** (25 мг, 0.056 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (20 мг, 0.062 ммоль) и HATU (32 мг, 0.084 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (15 мг, 0.12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **97** (4.2 мг, 10.0% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.7 Гц, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.27–7.15 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 18 Гц, 1H), 5.84 (d, *J* = 18 Гц, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.58–3.49 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67–2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.13 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 753$(M+H)^+$.

**Схема 38: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метилсульфонамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (101)**



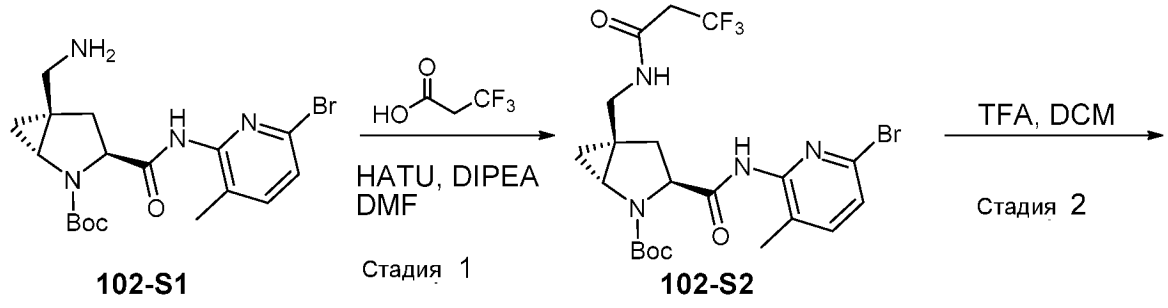

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(метилсульфонамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (101-S2):** к раствору **101-S1** (40 мг, 0.09 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли $Et_3N$ (0.03 мл, 0.18 ммоль) с последующим добавлением

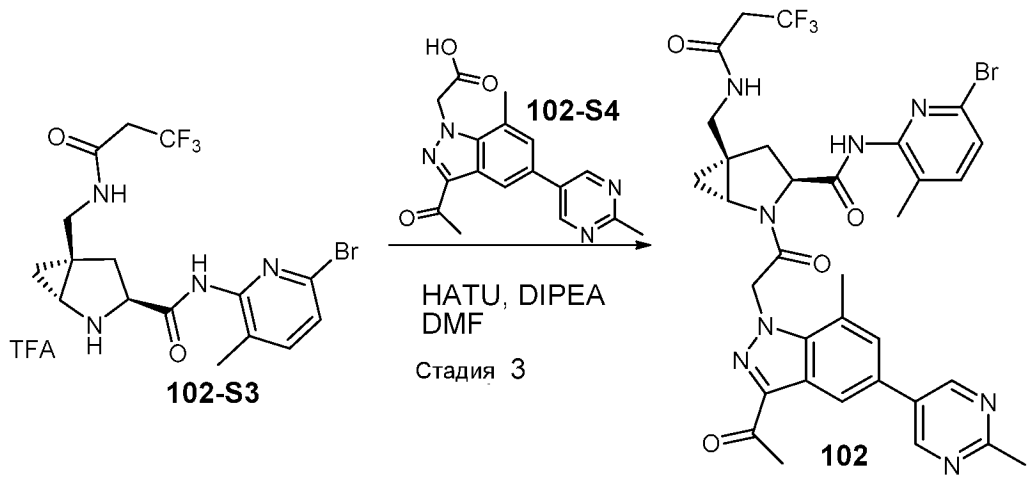
метансульфонилхлорида (0.01 мл, 0.11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали DCM (3 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 60:1) с получением **101-S2** (30 мг, 62.5% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 503 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метилсульфонамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (101-S3):** к раствору **101-S2** (30 мг, 0.06 ммоль) в DCM (0.5 мл) добавляли TFA (0.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **101-S3** (24 мг, 100.0% выход) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 403 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метилсульфонамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (101):** к раствору **101-S3** (24 мг, 0.06 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**101-S4**, 23 мг, 0.07 ммоль) и HATU (45 мг, 0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя MeCN/водой) с получением **101** (5.3 мг, 12.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 4.63-4.65 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.01 (s,3H), 2.76 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.36-1.39 (m, 1H), 1.11-1.13 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 709 $(M+H)^+$.

**Схема 39: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3,3-трифторпропанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (102)**



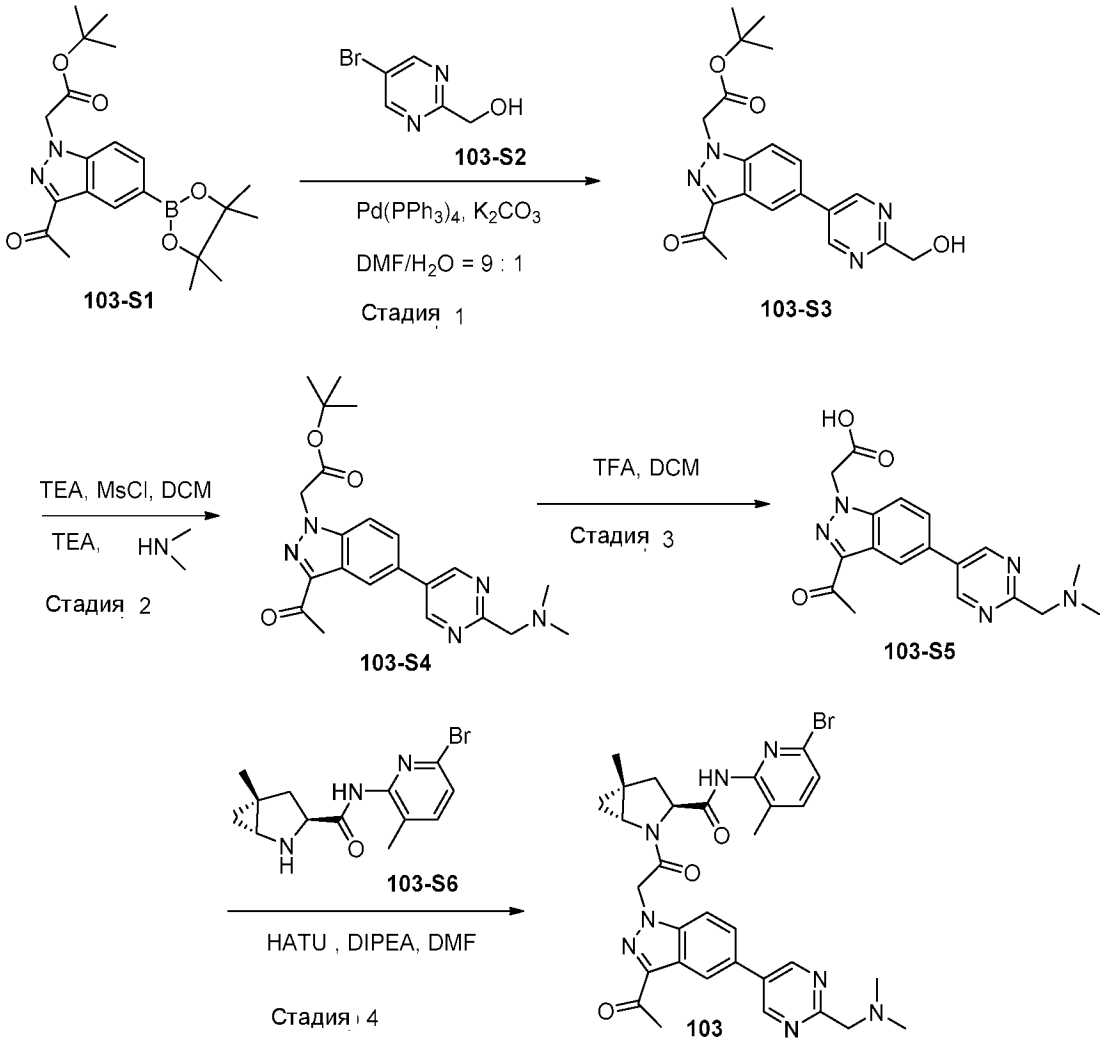



**Стадия 1: (3*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-(((*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (102-S2):** к смеси **102-S1** (70 мг, 0.16 ммоль), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (25 мг, 0.19 ммоль) и HATU (122 мг, 0.32 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.05 мл, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 80:1) с получением **102-S2** (75 мг, 85.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 535 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3,3-трифторпропанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (102-S3):** к раствору **102-S2** (75 мг, 0.14 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **102-S3** (61 мг, 100.0% выход) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 435 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3,3-трифторпропанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (102):** к раствору **102-S3** (30 мг, 0.07 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**102-S4**, 27 мг, 0.08 ммоль) и HATU (53 мг, 0.14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя MeCN/водой) с получением **102** (4.5 мг, 12.8% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.24-3.46 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H) , 1.23-1.25 (m, 1H), 1.00-1.02 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 741 $(M+H)^+$.

**Схема 40. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (103)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (103-S3):** к раствору (5-бромпиримидин-2-ил)метанола (**103-S2**, 1 экв.) в DMF/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **103-S1** (1 экв.), $K_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **103-S3**.

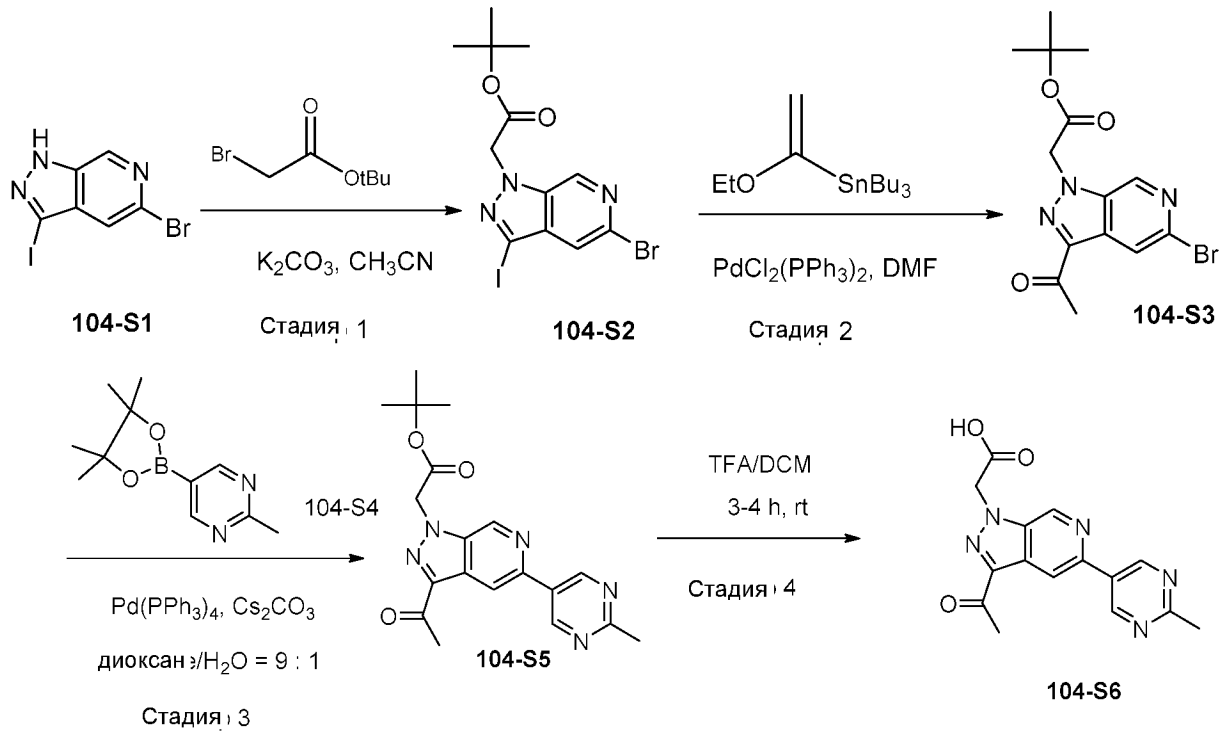
**Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (103-S4):** к смеси соединения **103-S3** (1 экв.) в сухом DCM (10 об.) добавляли $Et_3N$ (1 экв.) с последующим добавлением по каплям MsCl (1.5 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при этой же температуре. Добавляли диметиламин гидрохлорид (1.1 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои разделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/EtOAc) с получением соединения **103-S4**.

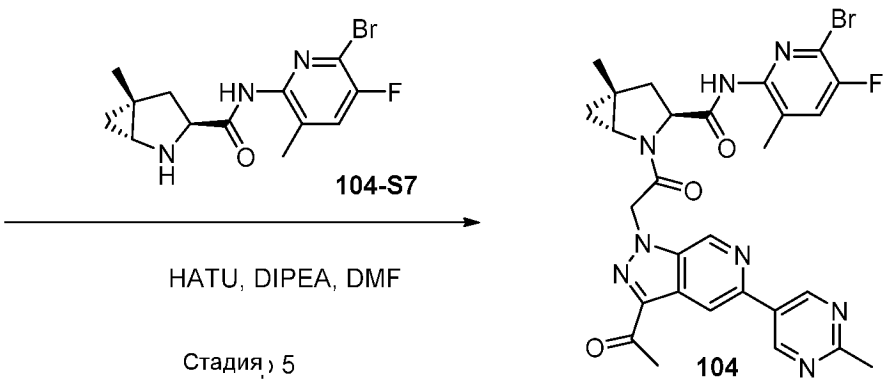
**Стадия 3: 2-(3-Ацетил-5-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (103-S5):** к раствору соединения **103-S4** (1 экв.) в атмосфере аргона добавляли 4 н. диоксан/HCl (10 об.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (103):** к раствору соединения **103-S5** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **103**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 1.05 – 1.13 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 2.07 – 2.16 (m, 4H), 2.54 – 2.60 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.64 – 3.74 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.2, 9.3 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 6.02 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.99 (q, *J* = 8.8 Гц, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 10.36 (s, 1H).

**Схема 41. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (104)**






**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(5-бром-3-иодо-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (104-S2):** к раствору 5-бром-3-иодо-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридина (1 экв.) в $CH_3CN$ (10 об.) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (1.1 экв.) и карбонат калия (1.1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали $CH_3CN$. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **104-S2**.

**Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (104-S3):** к раствору *трет*-бутил 2-(5-бром-3-иодо-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетата (1 экв.) в сухом DMF (10 об.) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (1.5 экв.) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 экв.), и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение ночи и концентрировали досуха. Оставшийся остаток разбавляли DCM и промывали 2 н. водной HCl. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **104-S3**.

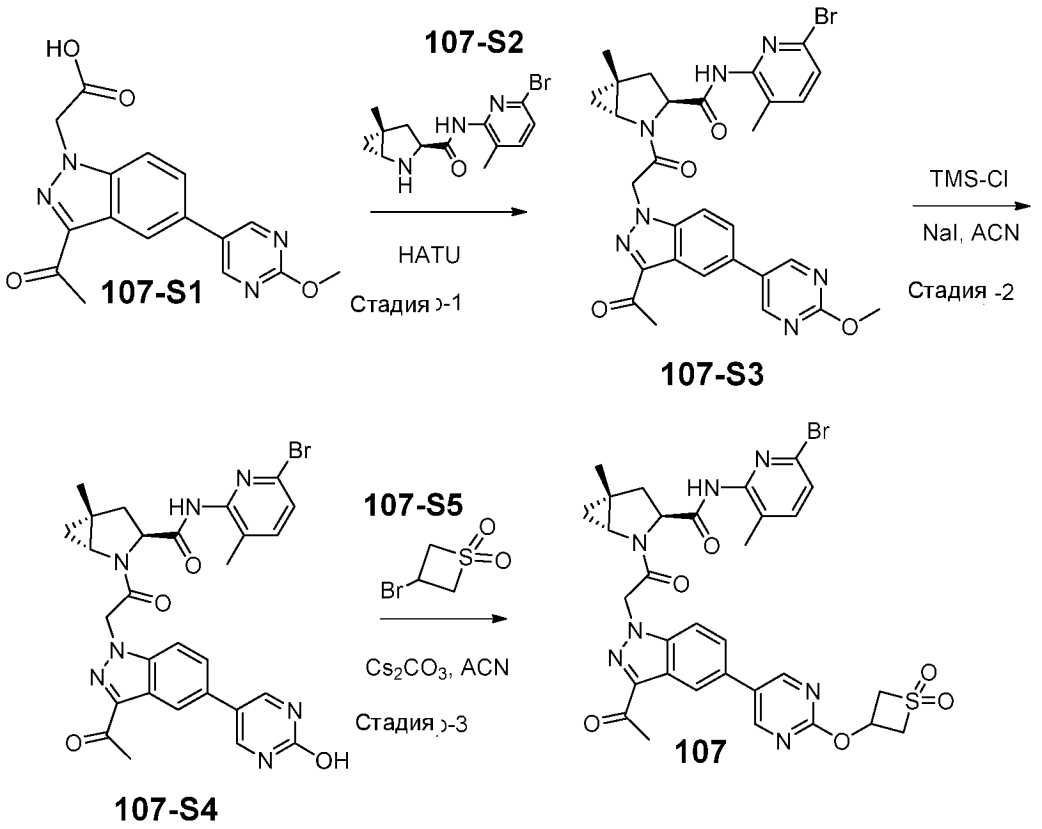
**Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (104-S5):** к раствору 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (**104-S4**, 1 экв.) в диоксане/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **104-S3** (1 экв.), $Cs_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **104-S5**.

**Стадия 4: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусная кислота (104-S6):** к раствору соединения **104-S5** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (104):** к раствору соединения **104-S6** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S7, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и затем концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **104**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.90 – 0.97 (m, 1H), 1.00 – 1.05 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 2.00 (s, 4H), 2.45 – 2.52 (m, 1H), 2.62 (d, J = 4.3 Гц, 6H), 3.47 – 3.56 (m, 1H), 4.27 – 4.39 (m, 1H), 5.66 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.51 – 8.57 (m, 1H), 9.23 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 9.27 (s, 2H), 10.20 (s, 1H).

**Схема 42. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (107)**



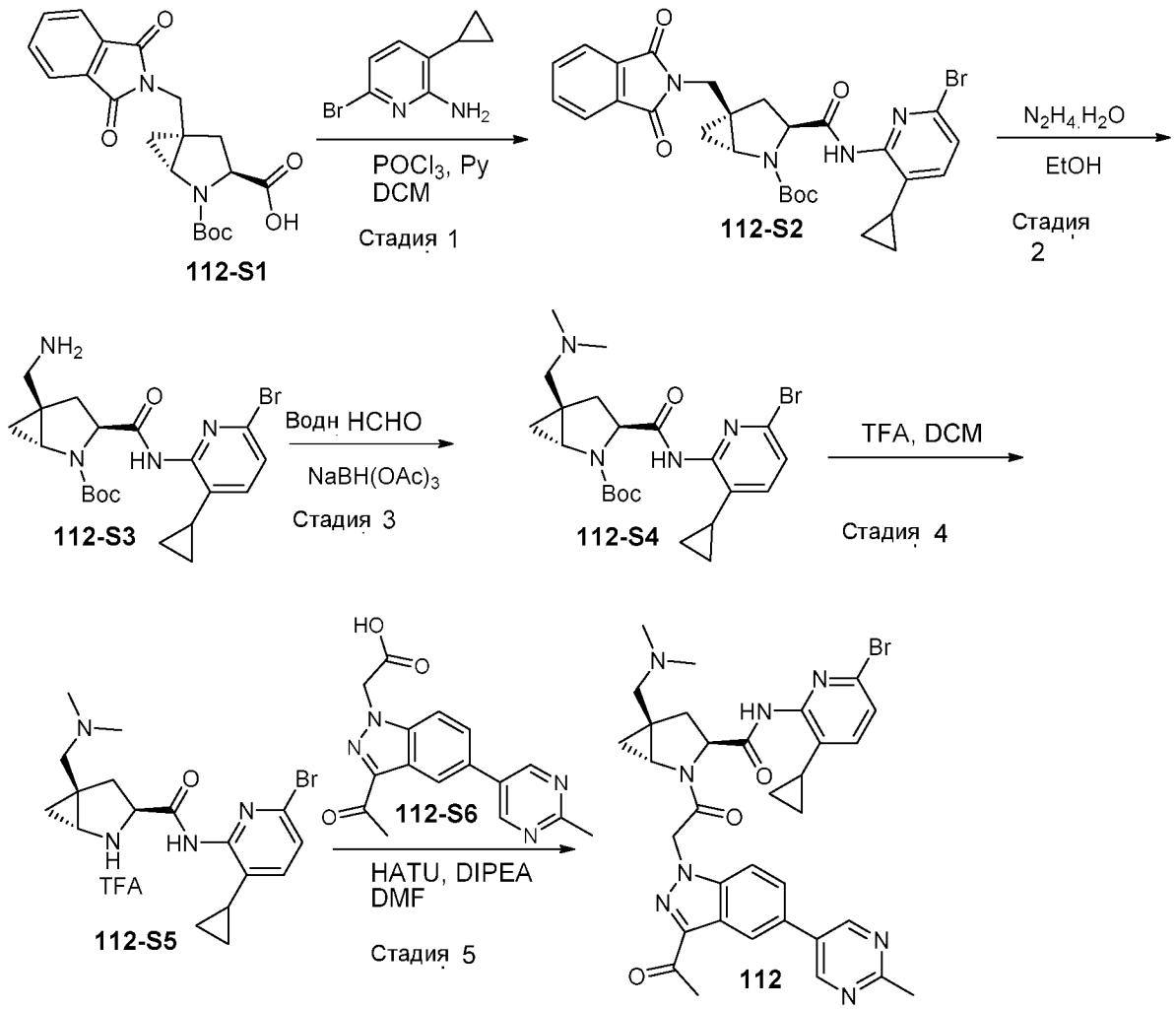

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (107-S3):** к раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**107-S1**, 1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**107-S2**, 1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/ MeOH с получением соединения **107-S3.**

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (107-S4):** к раствору соединения **107-**

**S3** (1 экв.) в ACN (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TMSCl (2.5 экв.) и NaI (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **107-S4**.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (107):** к раствору соединения **107-S4** (1 экв.) в ACN (10 об.) добавляли карбонат цезия (3 экв.) и 3-бромтиетан-1,1-диоксид (**107-S5**, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, высушивали и очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **107**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 10.29 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 - 7.14 (m, 2H), 7.63 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 5.91 (d, $J$ = 17.6 Гц, 1H), 5.56 (d, $J$ = 17.6 Гц, 1H), 5.29 - 5.27 (m, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.85 (m, 2H).

**Схема 43: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (112)**




**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (112-S2):** к смеси **112-S1** (100 мг, 0.26 ммоль) и 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амина (55.1 мг, 0.26 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.1 мл, 1.30 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (39.8 мг, 0.26 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 6:1 до 2:1) с получением **112-S2** (127 мг, 84.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 581 $(M+H)^+$.

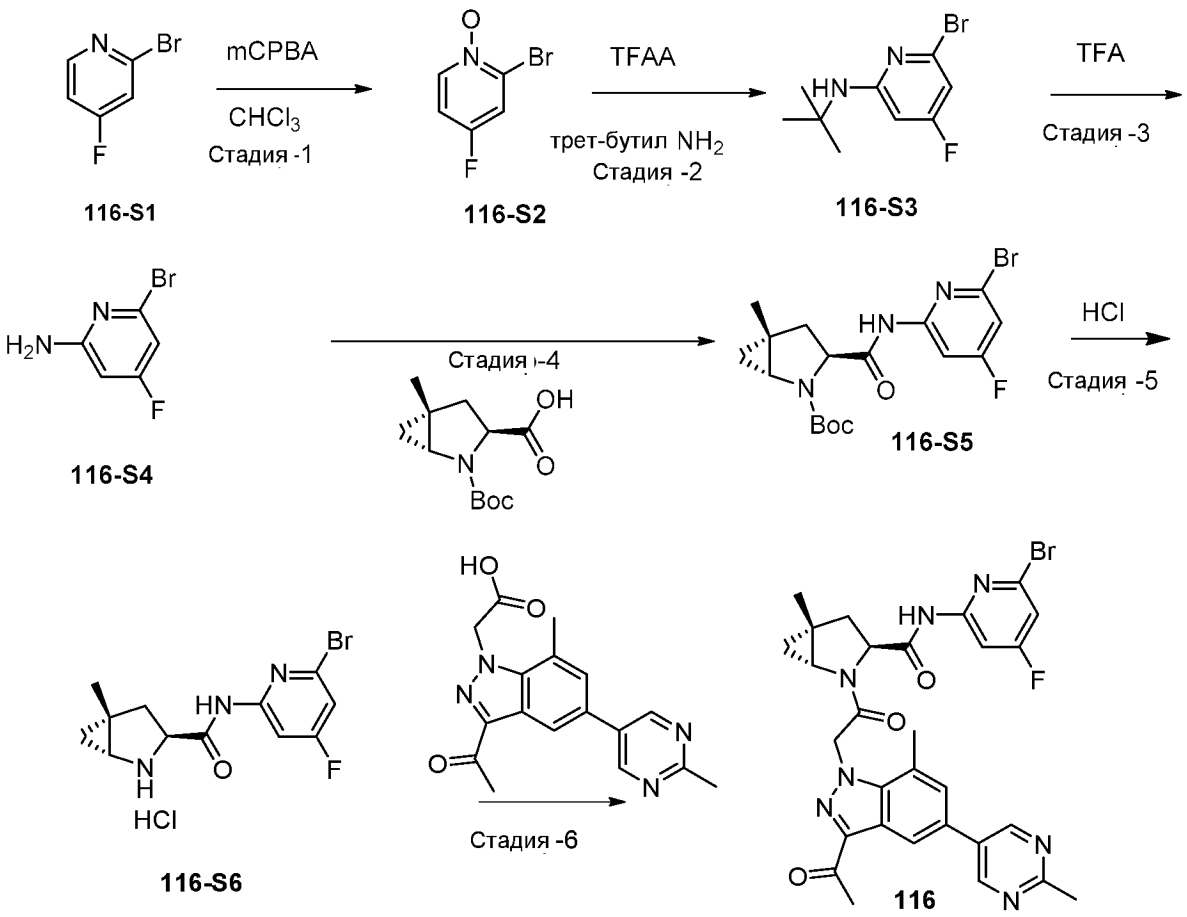
**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 5-(аминометил)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (112-S3):** к раствору **112-S2** (127 мг, 0.22 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидрат гидразина (21.9 мг, 0.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 5:1) с получением **112-S3** (79 мг, 79.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 451 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (112-S4):** к раствору **112-S3** (79 мг, 0.18 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли водный раствор HCHO (42.6 мг, 0.53 ммоль, ~37% масс.) и $NaBH_3CN$ (22 мг, 0.35 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (5 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 10:1) с получением **112-S4** (55 мг, 63.9% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 479 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (112-S5):** к раствору **112-S4** (55 мг, 0.12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **112-S5** (43 мг) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 379 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (112):** к смеси **112-S5** (43 мг, 0.113 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**112-S6**, 36.6 мг, 0.118 ммоль) и HATU (64.6 мг, 0.17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.339 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **112** (6.5 мг, 8.57% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.02 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.0 Гц, 1H), 3.68–3.66 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.66–2.60 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.60-0.568 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 671 $(M+H)^+$.

**Схема 44. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (116)**




**Стадия 1: 2-Бром-4-фтор-1-оксиданилпиридин (116-S2):** к перемешанному раствору 2-бром-4-фторпиридина (**116-S1**, 2 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (130 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (5 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл x 2), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% $CH_3OH$ в DCM, градиент) с получением **116-S2** (622 мг, 31%).

**Стадия 2: 6-Бром-*N*-(*трет*-бутил)-4-фторпиридин-2-амин (116-S3):** к перемешанному раствору **116-S2** (622 мг, 1 экв.), 2-метилпропан-2-амина (1.7 мл, 5 экв.) в DCM (100 мл) добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (1.1 мл, 1.1 экв.) в DCM (10 мл) по каплям при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа перед добавлением раствора TFA (1 мл, 1 экв.) в DCM (10 мл) с последующим добавлением 2-метилпропан-2-амина (0.4 мл, 1.1 экв.). Реакционную смесь нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), и органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% EtOAc в гексанах) с получением **116-S3** (81 мг, 10%).

**Стадия 3: 6-Бром-4-фторпиридин-2-амин (116-S4):** TFA (6 мл) добавляли к твердому **116-S3**, и реакционную смесь нагревали при 70°C до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток

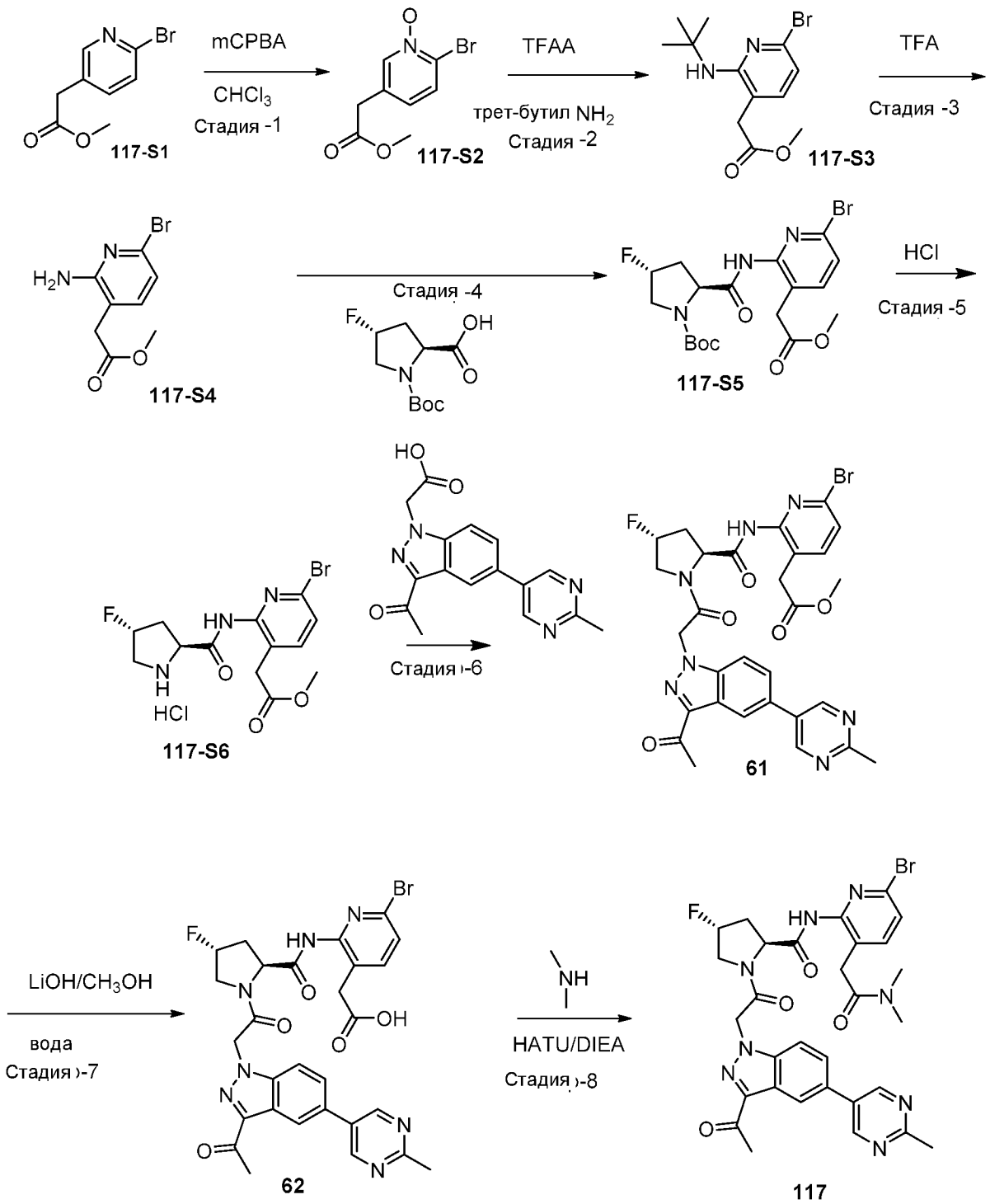
растворяли в DCM (15 мл) и промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **116-S4** (63 мг).

**Стадия 4: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-4-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (116-S5):** $POCl_3$ (0.04 мл, 2 экв.) добавляли по каплям при 0-5°C в атмосфере аргона к перемешанному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (79 мг, 1 экв.), **116-S4** (63 мг, 1 экв.) в DCM (15 мл) и пиридина (0.13 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем реакцию разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **116-S5** (97 мг, 71%).

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (116-S6):** к раствору **116-S5** (97 мг) добавляли 4 н. HCl в диоксане (10 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **116-S6** (75 мг).

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (116):** HATU (109 мг, 1.2 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере аргона к раствору **116-S6** (75 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (78 мг, 1.1 экв.) и DIPEA (0.21 мл, 5 экв.) в DMF (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли EtOAc (35 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH =10:1) с получением **116** (87 мг, 53%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d,1H, J=10.6Гц), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=7.6 Гц), 6.08 (d, 1H, J=17.6 Гц), 5.67 (d, 1H, J=17.6 Гц), 4.39 - 4.45 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.17-1.21 (m, 1H), 0.86-1.03 (m, 2H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ −98.11 (s, 1F).

**Схема 45. Синтез метил 2-(2-((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)ацетата (61) и 2-(2-((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты (62) и (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (117)**




**Стадия 1: Метил 2-(6-бром-1-оксиданил)-пиридин-3-ил)ацетат (117-S2):** к перемешанному раствору метил 2-(6-бромпиридин-3-ил)ацетата (**117-S1**, 1 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (100 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (1.93 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% $CH_3OH$ в DCM, градиент) с получением **117-S2** (848 мг, 80%).

**Стадия 2: Метил 2-(6-бром-2-(*трет*-бутиламино)пиридин-3-ил)ацетат (117-S3):** к перемешанному раствору **117-S2** (848 мг, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-амина (1.8 мл, 5 экв.) в DCM (90 мл) добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (0.87 мл, 1.5 экв.) в DCM (10 мл) при 0-5°C по каплям в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 часов, затем нейтрализовали раствором водного насыщенного $NaHCO_3$ (20 мл). Органический слой промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (40 мл) и рассолом (40 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% EtOAc в гексанах, градиент) с получением **117-S3** (104 мг, 10%).

**Стадия 3: Метил 2-(2-амино-6-бромпиридин-3-ил)ацетат (117-S4):** TFA (10 мл) добавляли к твердому **117-S3** (104 мг), и реакционную смесь нагревали при 70°C. Реакцию концентрировали досуха, и остаток растворяли в DCM (25 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **117-S4** (96 мг).

**Стадия 4: *трет*-Бутил (2*S*,4*R*)-2-((6-бром-3-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (117-S5):** $POCl_3$ (0.08 мл, 2 экв.) добавляли по каплям при 0-5°C в атмосфере аргона к раствору (2*S*,4*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (91 мг, 1 экв.) и **117-S4** (96 мг, 1 экв.) в DCM (10 мл) и пиридине (0.16 мл, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **117-S5** (146 мг, 82%).

**Стадия 5: Метил 2-(6-бром-2-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин-3-ил)ацетат гидрохлорид (117-S6):** к раствору **117-S5** (146 мг) добавляли 4 н. HCl в диоксане (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **117-S6** (117 мг).

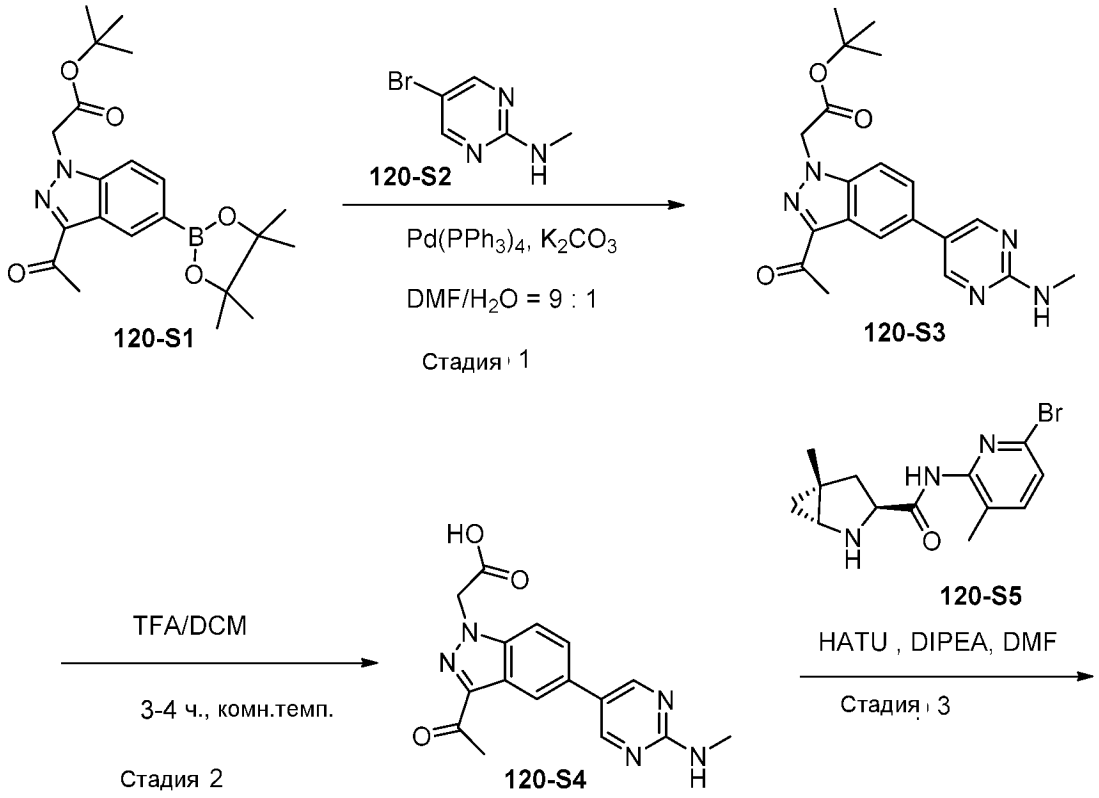
**Стадия 6: Метил 2-(2-((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)ацетат (61):** к раствору **117-S6** (117 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (92 мг, 1 экв.) и DIPEA (0.25 мл, 5 экв.) в DMF (15 мл) добавляли HATU (137 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=10:1) с получением **61** (99 мг, 50%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J=8.1 Гц), 7.52 (d, 1H, J=8.1 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 3.94-4.30 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.07-2.34 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 1H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –176.07 (s, 1F).

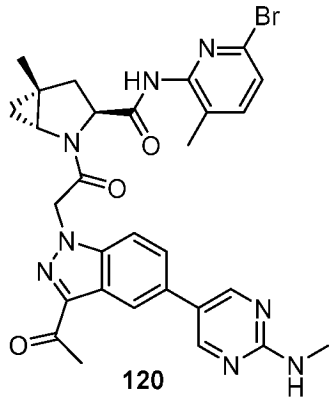
**Стадия 7: 2-(2-((2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)уксусная кислота (62):** к раствору **61** (45 мг, 1 экв.) в метаноле (6 мл) добавляли водный раствор LiOH в воде (3 мл, 1 М, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь подкисляли HCl (1 н.) и

экстрагировали DCM (10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением **62** (15 мг, 34%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.44 (d, 1H, J=8.2 Гц), 5.42-5.77 (m, 3H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.11 - 4.23 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 1H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –176.12 (s, 1F).

**Стадия 8: (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (117):** к раствору **62** (44 мг, 1.2 экв.), диметиламина гидрохлорида (33 мг, 1.0 экв.) и DIPEA (0.08 мл, 5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (32 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAC (15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH =10:1) с получением **117** (32 мг, 50%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.70-7.84 (m, 1H),7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J=8.0Гц), 7.40 (d, 1H, J=8.0Гц), 5.42-5.81 (m, 3H), 4.46 - 4.52 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.15 (m, 2H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –175.89 (s, 1F).

**Схема 46. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (120)**






**120**

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с замещенным пиримидином в положении $R^{32}$ с помощью реакции перекрестного сочетания Сузуки, где А-кольцо функционализируется эфиром бороновой кислоты. Специалист в данной области поймет, что арилгалогенид 5-бром-N-метилпиримидин-2-амин, показанный выше, может быть заменен другими арилгалогенидами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры арилгалогенидов, которые квалифицированный специалист может использовать, включают 5-бром-2-метилпиримид.

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (120-S3):** к раствору 5-бром-*N*-метилпиримидин-2-амина (**120-S2**, 1 экв.) в DMF/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **120-S1** (1 экв.), $K_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **120-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (120-S4):** к раствору соединения **120-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (120):** к раствору соединения **120-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **120**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.97 – 1.06 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.53 – 2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 4.5 Гц, 3H), 3.55 – 3.64 (m, 1H), 4.33 – 4.47 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 7.26 (q, *J* = 4.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.69 – 7.80 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

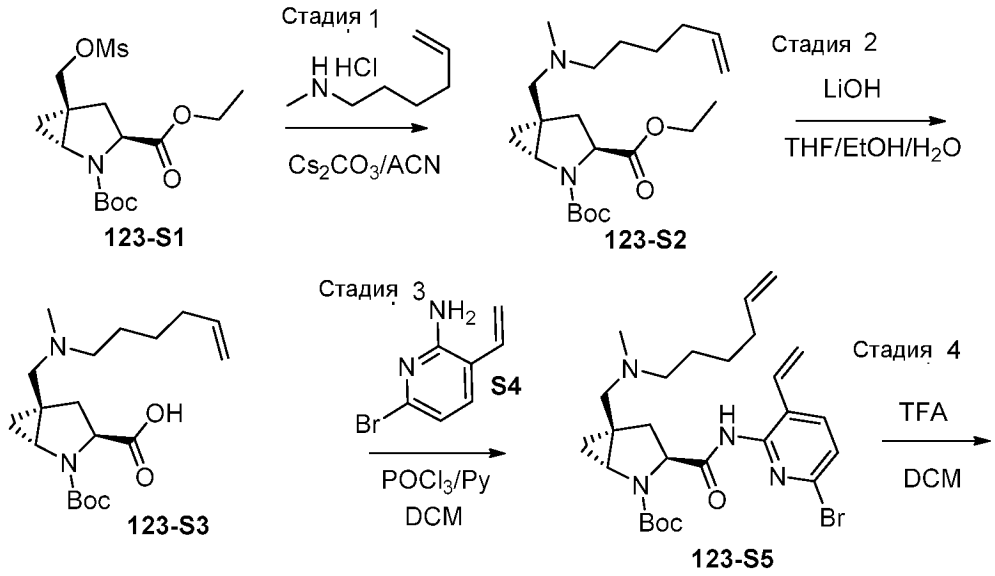
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.86-0.88 (m, 1H), 1.16

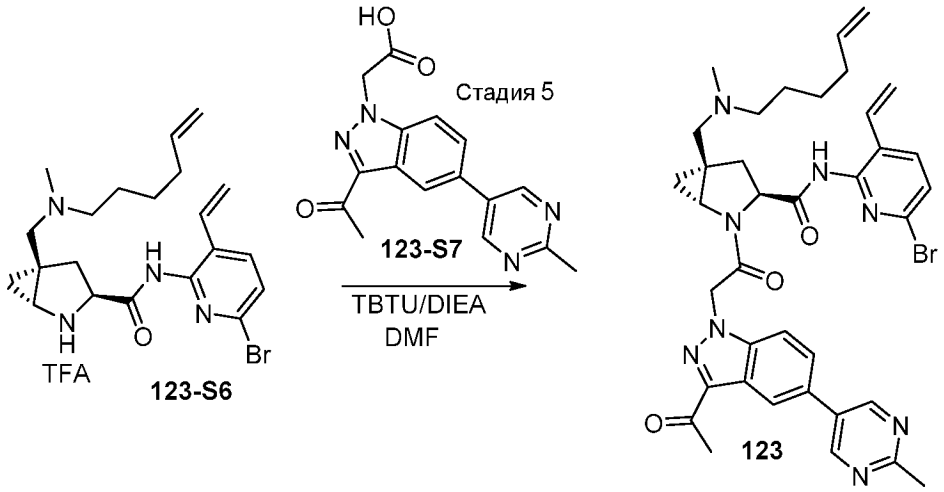
(t, J = 5.2 Гц, 1H), 1.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.33 (t, J = 8.8 Гц, 1H) 2.55 (s, 3H), 2.67 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.14 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.57 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.94 (s, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Гц, 2H), 8.52 (d, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Гц, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.76 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Гц, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.07 – 0.96 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 587/589 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.9, 1.6 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 16.9, 8.5 Гц, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.89 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.59 (dd, J = 5.3, 2.4 Гц, 1H), 2.64 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 – 1.14 (m, 1H), 1.04 – 1.00 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 601/603 $(M+H)^+$.

**Схема 47. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (123)**






**Стадия 1: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (123-S2):** $Cs_2CO_3$ (0.8 г) добавляли к смеси 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (**123-S1**, 0.807 ммоль) и *N*-метилгекс-5-ен-1-амина, HCl соль (0.145 г, 0.968 ммоль) в ACN (10 мл). Реакцию нагревали и перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение ночи. EtOAC добавляли и разбавленную реакционную смесь фильтровали через целит для удаления твердых веществ. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **123-S2** (0.193 г) в виде желтоватого масла.

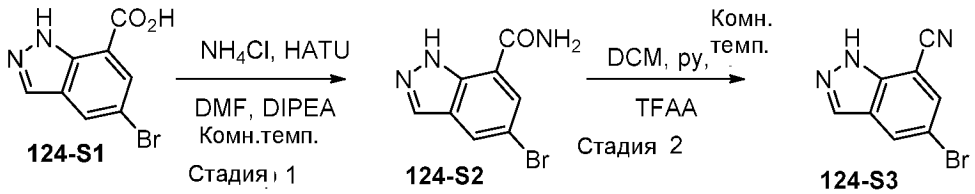
**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((Гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (123-S3):** 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (**123-S2**, 0.193 г, 0.508 ммоль) растворяли в смеси THF-EtOH-вода (3 мл-0.5 мл-0.5 мл) и обрабатывали LiOH моногидратом (25.6 мг, 0.609 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем добавляли амберлит (слабокислотный катионит в H-форме, 1 г). После перемешивания в течение 5 минут, реакцию фильтровали и полученную в результате смолу промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **123-S3** (0.171 г) в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

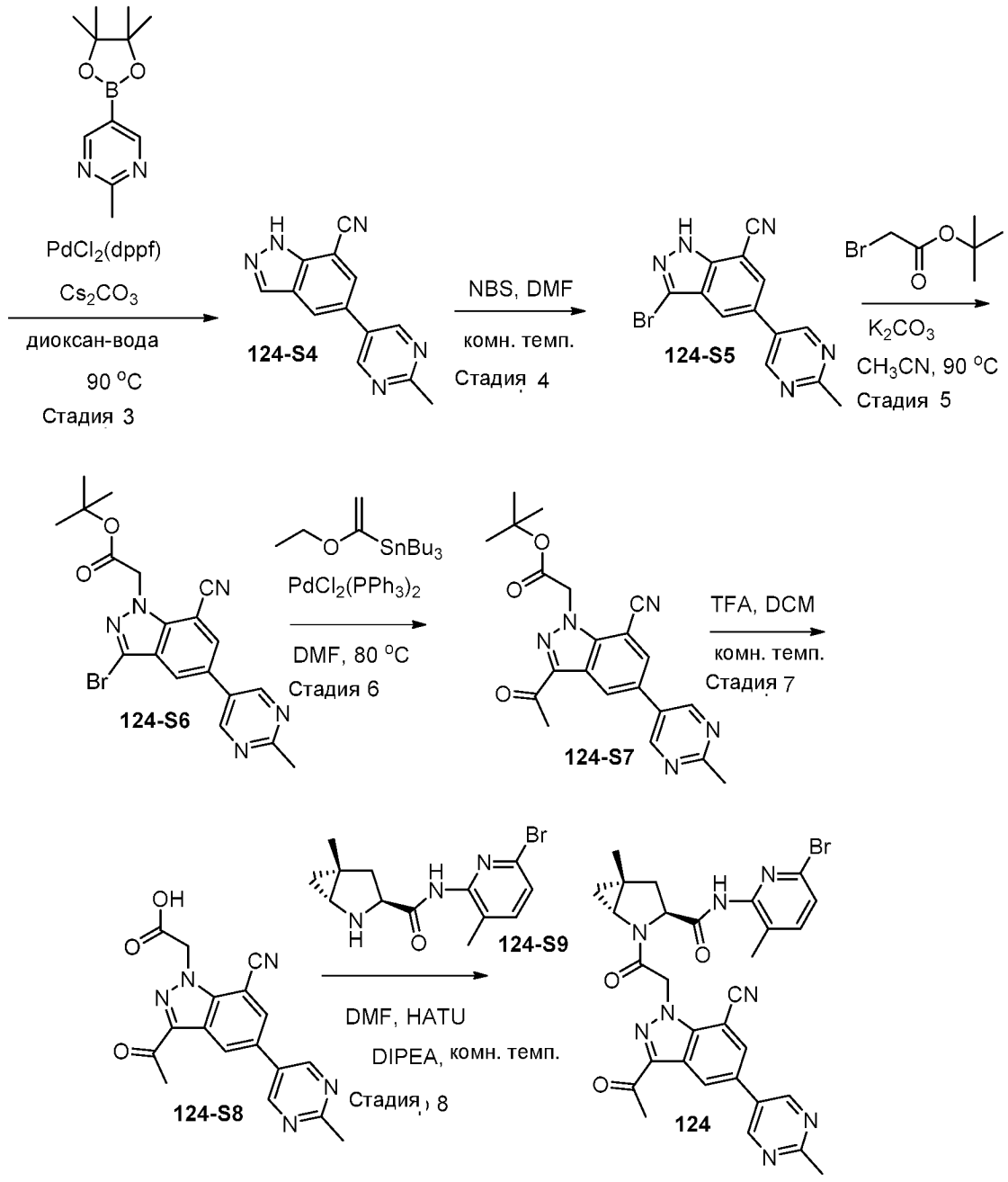
**Стадия 3: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (123-S5):** к смеси **123-S3** (171 мг, 0.486 ммоль) и **123-S4** (77 мг, 0.389 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0.196 мл, 2.43 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.045 мл, 0.486 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали DCM. После промывки рассолом органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **123-S5** (99 мг).

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (123-S6):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**123-S5**, 5.7 мг) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 часа, затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл) дважды с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли **123-S6**. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (123):** к смеси (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **123-S6** и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**123-S7**, 3.4 мг, 0.011 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли TBTU (7.1 мг) с последующим добавлением DIEA (0.0096 мл) с перемешиванием. После завершения реакции добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) с образованием осадка, который собирали фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида **(123)** (6.2 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 0.9, 1.6 Гц, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.46 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Гц, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 6.7, 10.2, 16.9 Гц, 1H), 5.66 (dd, *J* = 0.8, 17.4 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 1.1 Гц, 2H), 5.27 (d, *J* = 11.1 Гц, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 3.25 (dd, *J* = 2.5, 5.8 Гц, 1H), 2.91 (t, *J* = 14.1 Гц, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (tt, *J* = 5.7, 13.0 Гц, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.54 – 1.34 (m, 4H), 1.30 (s, 0H), 1.02 (dt, *J* = 2.1, 4.1 Гц, 1H), 0.93 – 0.76 (m, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.48 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 725.

**Схема 48. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (124)**






**Стадия 1: 5-Бром-1*H*-индазол-7-карбоксамид (124-S2)**: 5-бром-1H-индазол-7-карбоновую кислоту (1 г) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли *i*$Pr_2$NEt (3.42 мл, 5 экв.) с последующим добавлением $NH_4Cl$ (1.2 г) при 5°C. Добавляли медленно HATU (1.8 г, 1.2 экв.) при 5°C, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Белое твердое вещество высушивали и переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию.

**Стадия 2: 5-Бром-1*H*-индазол-7-карбонитрил (124-S3):** К гетерогенной смеси 5-бром-1*H*-индазол-7-карбоксамида (0.6 г) в $CH_2Cl_2$ (6 мл) и пиридина (6 мл) добавляли по каплям TFAA (0.87 мл). Полученный в результате гомогенный раствор перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли, и остаток выливали в воду (60 мл). Осажденный белый продукт отделяли фильтрованием, промывали

водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию.

**Стадия 3: 5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбонитрил (124-S4)**: смесь 5-бром-1*H*-индазол-7-карбонитрила (0.32 г, экв.), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.708 г), карбоната цезия (1.4 г) в диоксане (12 мл) и воде (3.0 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в течение 5 минут. Добавляли $PdCl_2$(dppf) (0.4 г) в атмосфере аргона, и сосуд под давлением герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-30% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением 0.24 г **124-S4** в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4: 3-Бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбонитрил (124-S5)**: к перемешанному раствору 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-карбонитрила (0.24 г) в DMF (4 мл) добавляли NBS (0.2 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь затем выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали. Твердое вещество переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 5*: трет*-Бутил 2-(3-бром-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (124-S6)**: смесь 3-бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-карбонитрила (0.3 г), *трет*-бутилбромацетата (148 мкл) и карбоната калия (0.264 г) в безводном ацетонитриле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **124-S6** в виде белой пены.

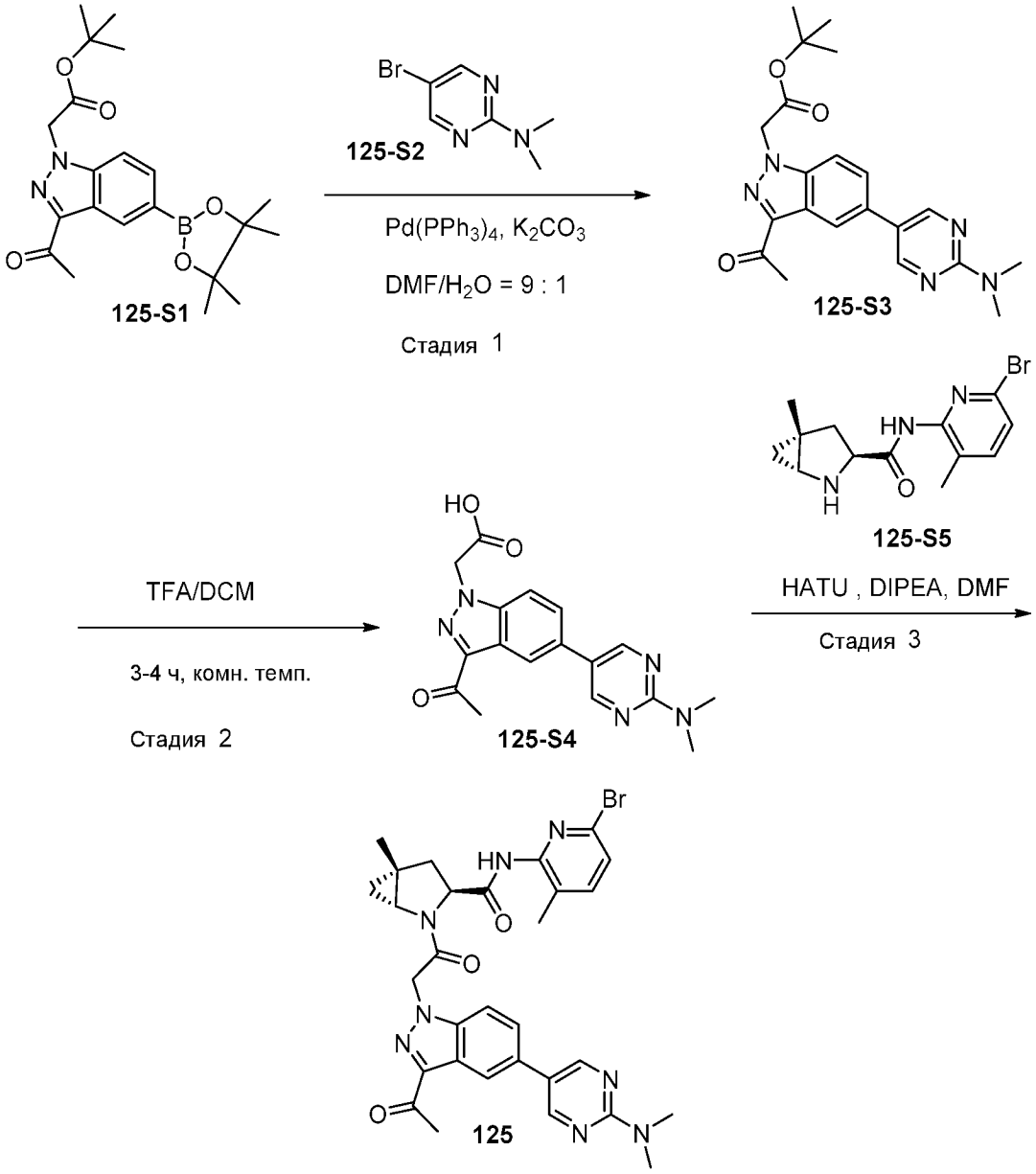
**Стадия 6: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (124-S7)**: раствор *трет*-бутил 2-(3-бром-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (0.06 г, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олово (0.101 г, 2 экв.) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 мг, 0.1 экв.) в DMF (5 мл) нагревали при 80°C в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, разбавляли $CH_2Cl_2$ и промывали холодной водной HCl (1 н.). Органический слой высушивали ($Na_2SO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением указанного в заголовке соединения.

**Стадия 7: 2-(3-Ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (124-S8):** *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (**124-S7**, 45 мг) перемешивали в $CH_2Cl_2$ (0.5 мл) и TFA (1 мл). После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ) растворитель удаляли под пониженным давлением, и оставшийся остаток переносили далее на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки.

**Стадия 8: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (124)**: соединение **124-S8** растворяли в DMF (1 мл) и добавляли *i*$Pr_2$NEt (60 мкл, 3 экв.) с последующим добавлением TFA соли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**124-S9**, полученного перемешиванием 47 мг *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата в 0.5 мл TFA и 0.5 мл $CH_2Cl_2$ в течение 15 минут при комнатной температуре и выпаривании летучих веществ при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (48 мг, 1.2 экв.) при этой

же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.0% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **124** в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 1.01-1.06 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.59(t, *J* = 3.8 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.3, 9.1 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 6.09 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**Схема 49. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (125)**



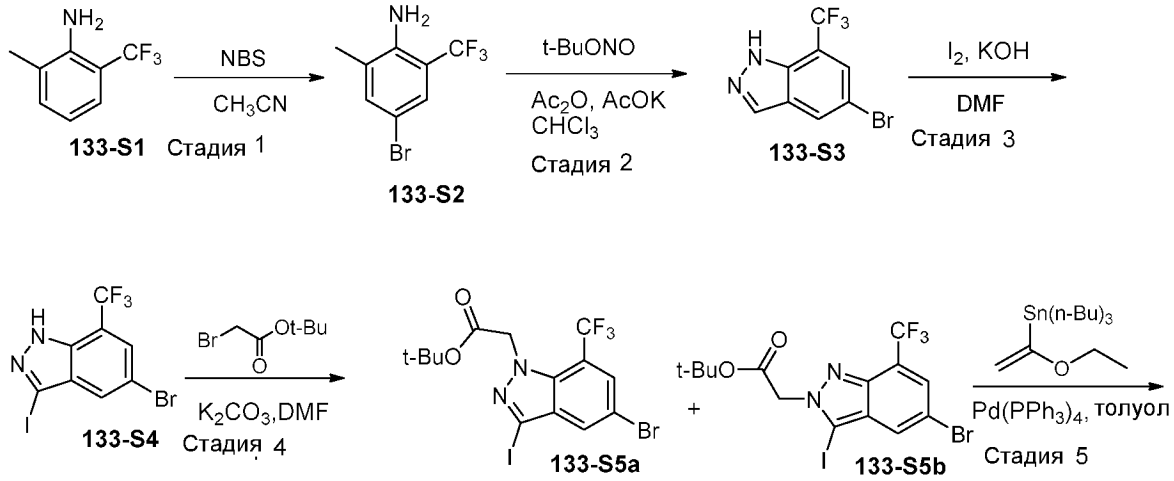

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (125-S3):** к раствору 5-бром-*N*,*N*-диметилпиримидин-2-амина (**125-S2**, 1 экв.) в DMF/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение

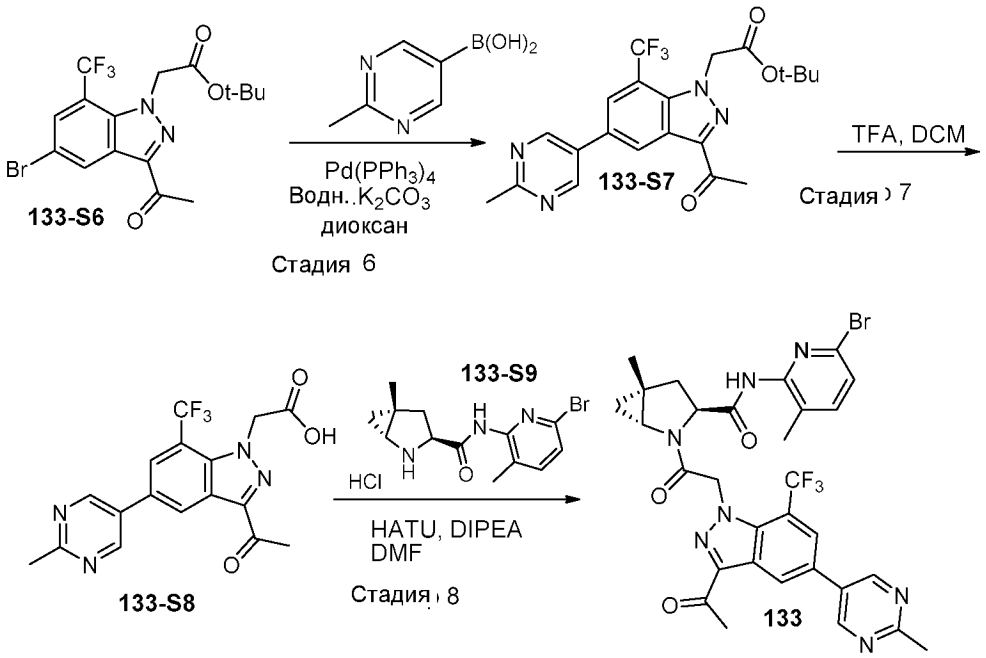
(**125-S1**, 1 экв.), $K_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **125-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (125-S4):** к раствору соединения **125-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (125):** к раствору соединения **125-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **125**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.97 – 1.05 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.53 – 2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 3.54 – 3.62 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.1, 9.3 Гц, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.71 – 7.81 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**Схема 50: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (133)**






**Стадия 1: 4-Бром-2-метил-6-(трифторметил)анилин (133-S2):** к раствору **133-S1** (1.0 г, 5.7 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (1.0 г, 5.7 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE) с получением **133-S2** (1.3 г, 90.3% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 254 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-Бром-7-(трифторметил)-1*H*-индазол (133-S3):** к смеси **133-S2** (700 мг, 2.77 ммоль) и ацетата калия (325.8 мг, 3.32 ммоль) в $CHCl_3$ (20 мл) добавляли по каплям уксусный ангидрид (846.6 мг, 8.30 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 60°C и добавляли *трет*-бутилнитрит (570.6 мг, 5.54 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 60°C, смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток растворяли в MeOH (5 мл) и 6 н. HCl (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, подщелачивали 10 н. водным раствором NaOH и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10:1 до 3:1) с получением **133-S3** (420 мг, 57.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 265 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 5-Бром-3-иодо-7-(трифторметил)-1*H*-индазол (133-S4):** к раствору **133-S3** (420 мг, 1.6 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли KOH (201.6 мг, 3.6 ммоль) с последующим добавлением $I_2$ (605.7 мг, 2.4 ммоль) порциями при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали 5% водной $Na_2S_2O_3$ раствор и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **133-S4** (610

мг, 97.7% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 391 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(5-бром-3-иодо-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (133-S5a) и трет-бутил 2-(5-бром-3-иодо-7-(трифторметил)-2H-индазол-2-ил)ацетат (133-S5b):** к раствору **133-S4** (610 мг, 1.57 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли $K_2CO_3$ (541.7 мг, 3.93 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутил 2-бромацетата (399.8 мг, 2.05 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1:0 до 50:1 до 30:1) с получением **133-S5a** (173 мг, 21.8% выход) и **133-S5b** (433 мг, 54.7% выход) в виде светло-желтых твердых веществ. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 505 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (133-S6):** к раствору **133-S5a** (144 мг, 0.28 ммоль) в сухом толуоле (9 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (155 мг, 0.43 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (33 мг, 0.028 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли $H_2O$ и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Оставшийся сырой продукт растворяли в THF (0.5 мл) и 0.5 M HCl (5 мл) и перемешивали в течение 1.5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали 2 н. водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 50:1 до 30:1) с получением **133-S6** (86 мг, 71.4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 421 $(M+H)^+$.

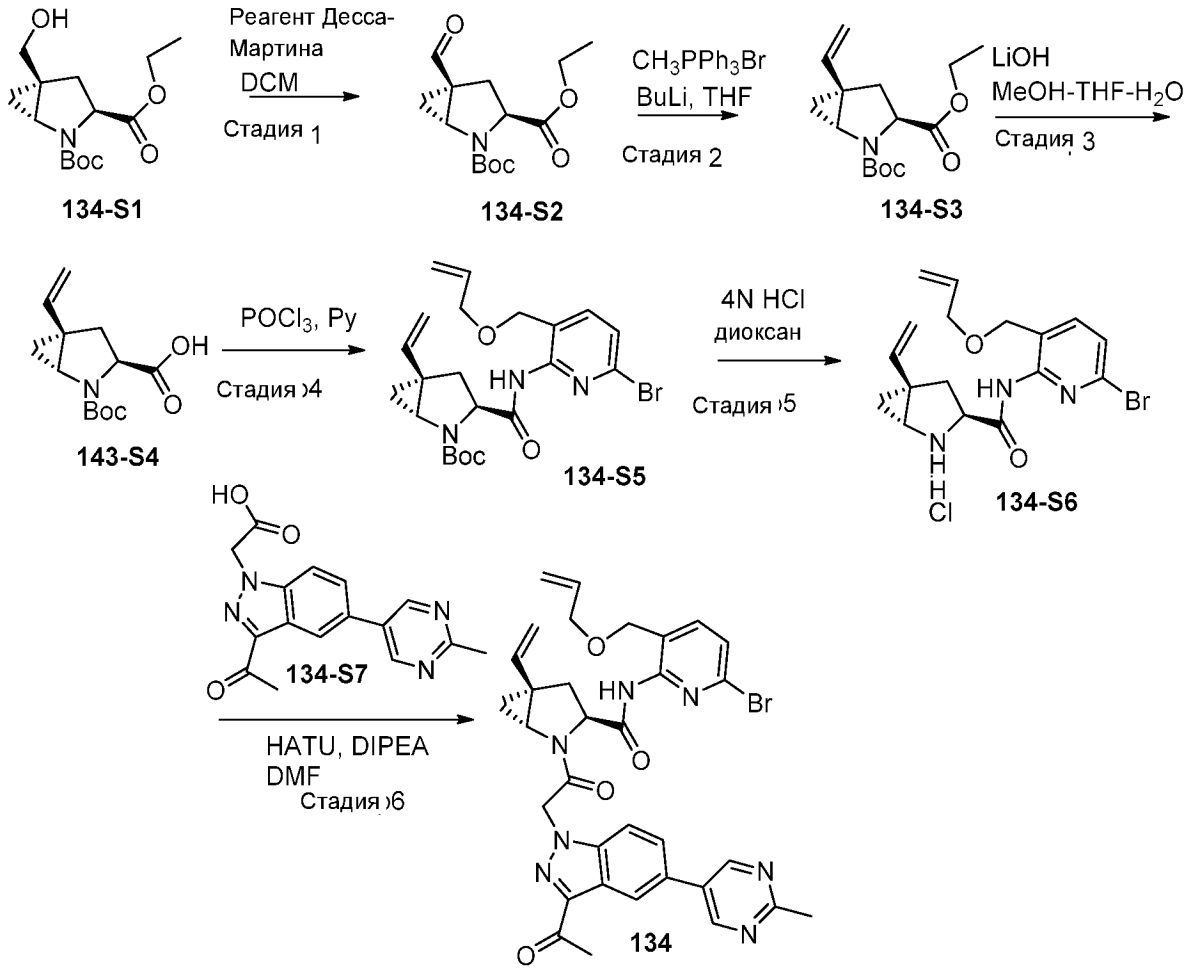
**Стадия 6: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (133-S7):** к смеси **133-S6** (86 мг, 0.2 ммоль), (2-метилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (42 мг, 0.31 ммоль) и $K_2CO_3$ (70 мг, 0.51 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и $H_2O$ (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 0.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3:1 до 1:1) с получением **133-S7** (67 мг, 75.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 435 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (133-S8):** к раствору **133-S7** (35 мг, 0.08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **133-S8** (31 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 335 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (133):** к смеси **133-S8** (26 мг, 0.07 ммоль) и **133-S9** (23 мг, 0.07 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.22 ммоль) с последующим добавлением HATU (41.8 мг, 0.11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **133** (11.0 мг, 3.28% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.44 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 5.99 (d, $J$ = 18.1 Гц, 1H), 5.59 (d, $J$ = 17.9 Гц, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.59–3.55 (m, 1H), 2.71 (d, $J$ = 2.1 Гц, 6H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.09-1.06 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 670 $(M+H)^+$.

**Схема 51. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (134)**




**Стадия 1: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (134-S2):** к раствору 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (**134-S1**, 67 мг, 0.23 ммоль) в DCM (4 мл), добавляли реагент Десса-Мартина (0.31 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов, реакцию разбавляли DCM (20 мл) и гасили водной $NaHCO_3$ (10%, 15 мл). Слой DCM отбирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл ×2). Фазу DCM объединяли, промывали рассолом и высушивали над сульфатом магния. Раствор фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта **134-S2** (62 мг), который переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 2: 2-(*трет*-Бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (134-S3):** К суспензии метилтрифенилфосфония бромида (111 мг, 0.31 ммоль) в 5 мл сухого THF добавляли по каплям BuLi (0.31 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли по каплям раствор альдегида **134-S2** (62 мг) в THF (2 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл ×3). Органические фазы объединяли, промывали рассолом и высушивали над сульфатом магния. Раствор фильтровали, концентрировали и очищали с получением **134-S3** (31 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0.89-0.94 (m, 1H), 1.04-1.08 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.32 (dd, *J* = 13.2, 7.0 Гц, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.1, 8.8 Гц, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.70 (dd, *J* = 17.0, 10.7 Гц, 1H) ppm.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (134-S4):** соединение **134-S3** (31 мг, 0.11 ммоль) растворяли в смеси $CH_3OH$-THF-$H_2O$ (2 мл-2 мл-2 мл) и обрабатывали LiOH (24 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали под пониженным давлением, и оставшийся остаток подкисляли 10% лимонной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл×3), и объединенные органические слои промывали водой и рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор концентрировали, и остаток (**134-S4**, 26 мг) высушивали и переносили далее без дополнительной очистки.

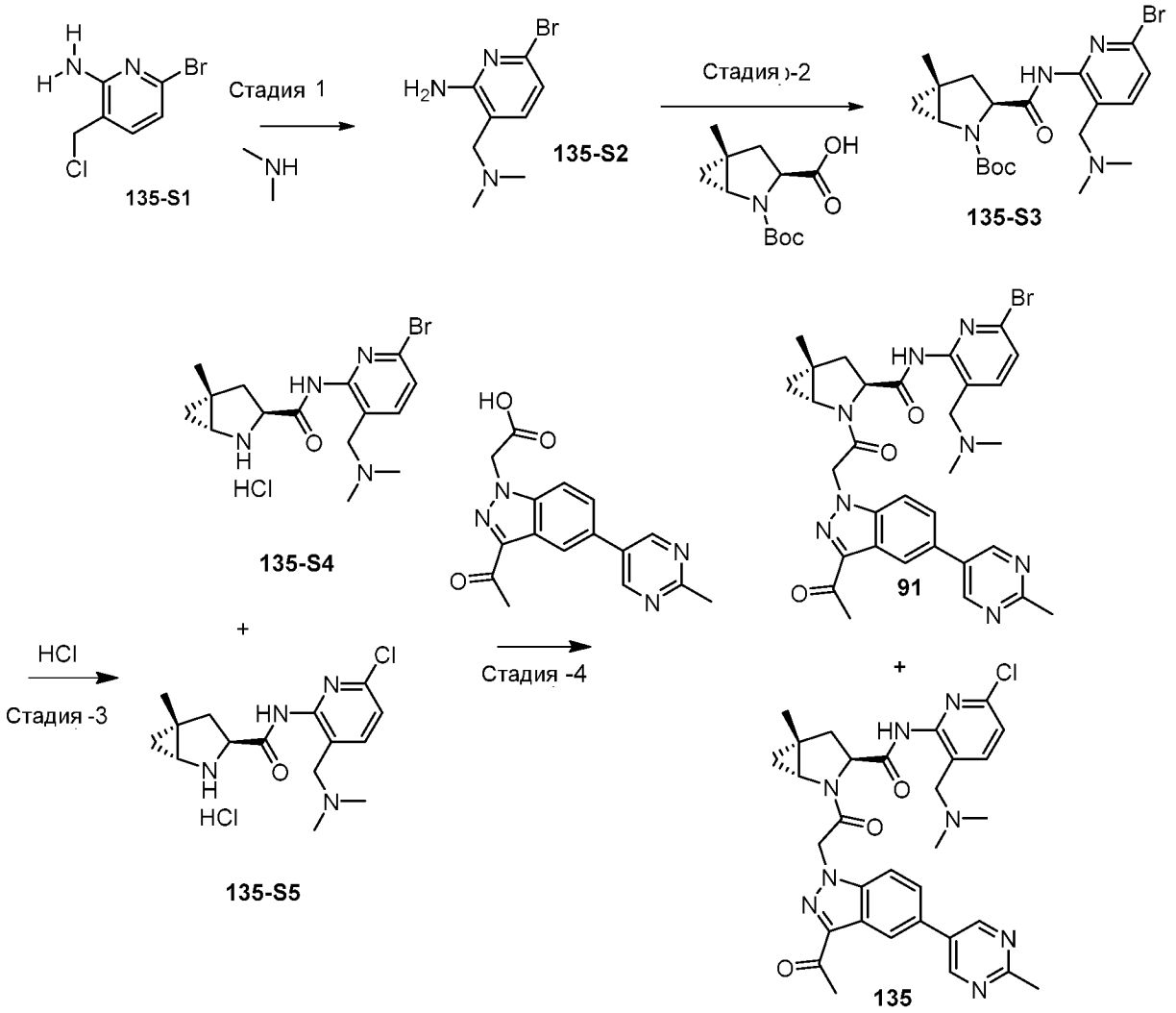
**Стадия 4: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (134-S5):** (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (**134-S4**, 26 мг, 0.10 ммоль) и 3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-амин (27 мг, 0.11 ммоль) растворяли в безводном DCM (5 мл) в предварительно высушенной колбе. Колбу охлаждали на бане со льдом, и добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и реакцию гасили водой (15 мл). Слой DCM отбирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенные растворы DCM промывали рассолом, и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением **134-S5** (35 мг).

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(3-((Аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (134-S6):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**134-S5**, 28 мг, 0.058 ммоль) переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ), растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток **134-S6** переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (134):** к раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (**134-S6**, 0.058 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**134-S7**, 18 мг, 0.058 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли HATU (33 мг, 0.087 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (5.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 10% карбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы

последовательно промывали водой и рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением **134** (8.1 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): (главный ротамер) δ 1.21 – 1.25 (m, 1H), 1.35 – 1.41 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.62 – 3.79 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 4.42-4.46 (m, 1H), 4.96-5.23 (m, 4H), 5.60 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.65 – 5.79 (m, 1H), 5.84 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Гц, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.48 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод А): $t_R$ = 2.15 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 670.20, 672.16.

**Схема 52. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-бромизохинолин-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (91) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (135)**




**Стадия 1: 6-Бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-амин (135-S2):** К перемешанному раствору 6-бром-3-(хлорметил)пиридин-2-амина (133 мг, 1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (0.3 мл, 3экв.) и диметиламин гидрохлорид (84 мг, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре, затем реакцию разбавляли DCM (10 мл) и подщелачивали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2х 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **135-S2** (100 мг, 99%).

**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (135-S3):** $POCl_3$ добавляли по каплям (0.08 мл, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона к перемешанному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (106 мг, 1 экв.) и **135-S2** (100 мг, 1 экв.) в DCM (20 мл) и пиридина (0.18 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, затем разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1х 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **135-S3** (169 мг, 85%).

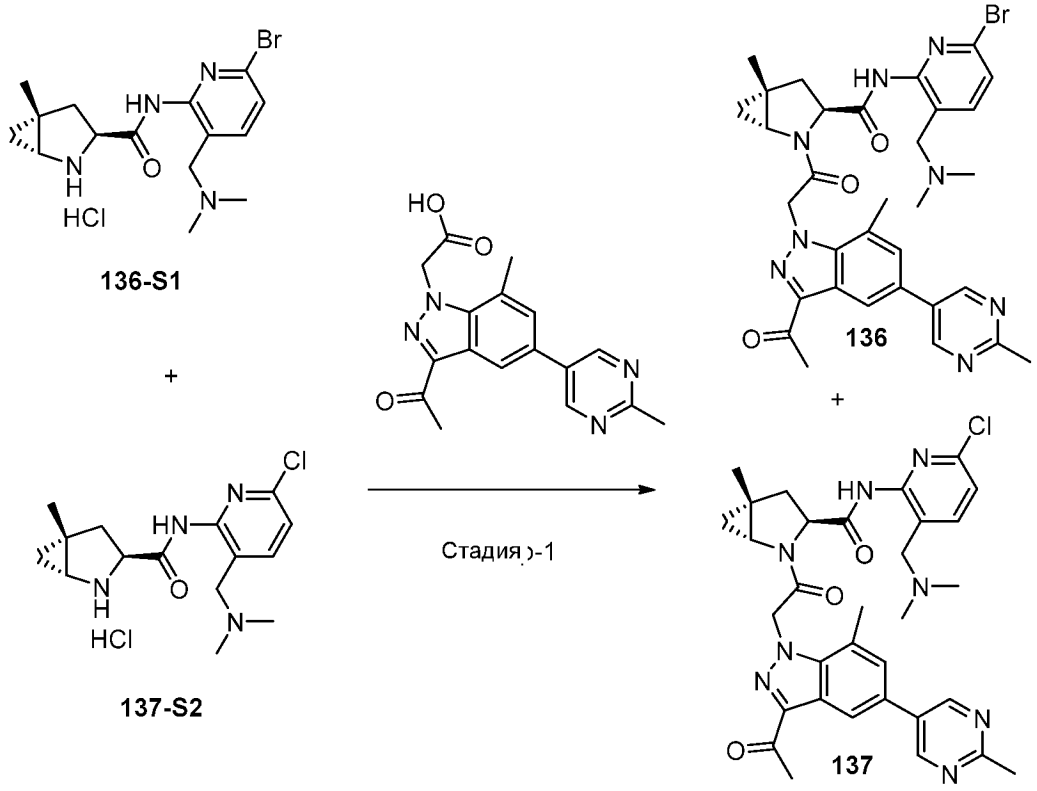
**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (135-S4) и (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (136-S5):** к раствору **135-S3** (169 мг) добавляли 4 н. HCl в диоксане (15 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **135-S4** (133 мг).

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-бромизохинолин-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (91) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (135):** HATU (233 мг, 1.2 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере аргона к раствору **135-S4** и **135-S5** (133 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (158 мг, 1.2 экв.) и DIPEA (0.53 мл, 5 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (3х25 мл), высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на C18 (YMC, элюируя ацетонитрилом и водой) с получением **91** (60 мг, 24%) и **135** (15 мг).

**Соединение 91:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, J=8.3 Гц), 6.01 (d, 1H, J= 17.1 Гц), 5.65 (d, 1H, J=17.1 Гц), 4.27 (t, 1H, J=8.5 Гц), 3.92-4.02 (m, 2H), 3.70-3.74 (m 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.96-1.07 (m, 2H).

**Соединение 135**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Гц), 7.87-7.95 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J=8.4 Гц), 6.02 (d, 1H, J=16.8 Гц), 5.65 (d, 1H, J=16.8 Гц), 4.27 (t, 1H, J=8.2 Гц), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.95-1.07 (m, 2H).

**Схема 53. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (136) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (137)**



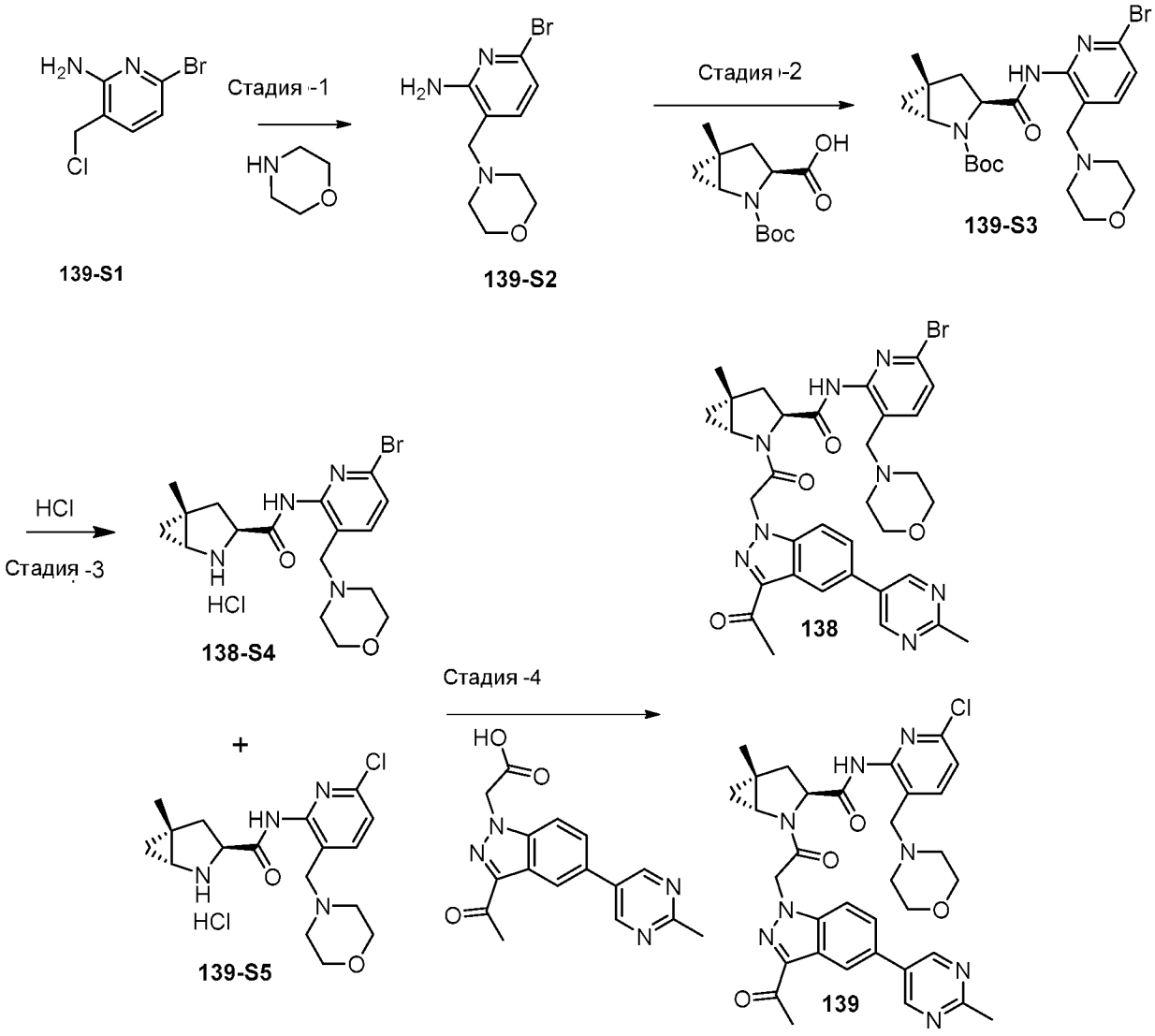

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (136) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (137):** HATU (100 мг, 1.2 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере аргона к раствору **136-S1** и **137-S2** (84 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (71 мг, 1 экв.), DIPEA (0.2 мл, 5 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью C18 колоночной ВЭЖХ (элюируя ACN/водой/TFA=20:80:0.1) с получением **136** (48 мг) и **137** (32 мг).

**Соединение 136:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=8.5 Гц), 7.72 (d, 1H, *J*=8.5 Гц), 7.65 (s, 1H), 6.13 (d, 1H, *J*= 18.1 Гц), 5.73 (d, 1H, *J*=18.1 Гц), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.96-1.00 (m, 2H).

**Соединение 137**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$)**:** δ 10.85 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, *J*=8.0 Гц), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, *J*=8.0 Гц), 6.13 (d, 1H, *J*= 17.9 Гц), 5.72 (d, 1H, *J*=17.9 Гц), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.94-4.03 (m,

3H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.97-1.03 (m, 2H).

**Схема 54. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (138) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (139)**




**Стадия 1: 6-Бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-амин (139-S2):** к перемешанному раствору 6-бром-3-(хлорметил)пиридин-2-амина (241 мг, 1 экв.) и триэтиламина (0.48 мл, 3 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли морфолин (162 мг, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакцию разбавляли DCM (25 мл) и подщелачивали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **139-S2** (215 мг, 85%).

**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (139-S3):** $POCl_3$ добавляли по каплям (0.03 мл, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона к перемешанному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (69 мг, 1 экв.) и **139-S2** (78 мг, 1 экв.) в DCM (10 мл) и пиридине (0.12 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1 x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **139-S3** (87 мг, 70%).

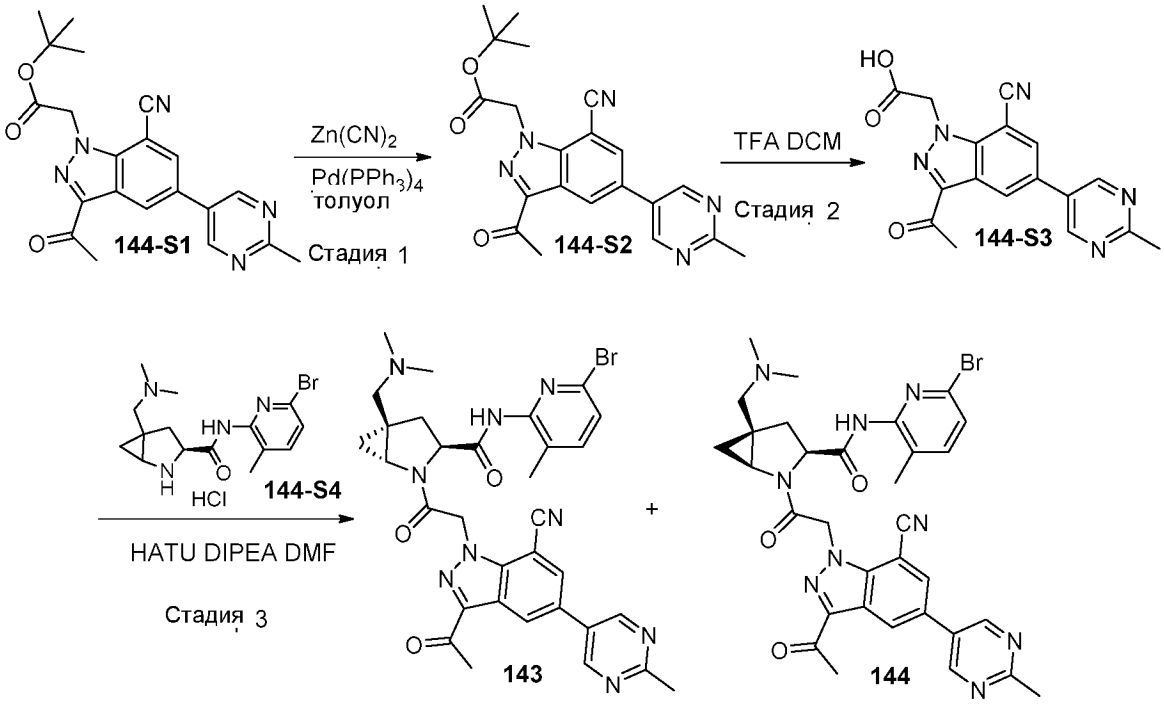
**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (138-S4) и (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-хлор-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (139-S5):** к раствору **139-S3** (87 мг) добавляли 4 н. HCl в диоксане (10 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **138-S4** и **139-S5**.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (138) и (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-хлор-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (139):** HATU (68 мг, 1.2 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере аргона к раствору **138-S4** и **139-S5** (65 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (47 мг, 1.05 экв.) и DIPEA (0.13 мл, 5 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной ВЭЖХ на C18 (элюируя ACN/водой/TFA=20/80/0.1) с получением **138** (30 мг) и **139** (12 мг).

**Соединение 138:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 10.72 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.70-7.89 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, J= 17.5 Гц), 5.55 (d, 1H, J=17.5 Гц), 4.13-4.27 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 4H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87-0.99 (m, 2H).

**Соединение 139**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 10.69 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79-7.93 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.96 (d, 1H, J=17.2 Гц), 5.55 (d, 1H, J=17.2 Гц), 4.14-4.32 (m, 1H), 3.80-4.02 (m 1H), 3.57-3.69 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 1H), 1.92-2.13 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.89-0.99 (m, 2H).

**Схема 55: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (143) и (1*S*,3*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (144)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (144-S2):** В герметично закрытую виалу загружали **144-S1** (50 мг, 0.112 ммоль), $Zn(CN)_2$ (53 мг, 0.449 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0.056 ммоль) и толуол (3 мл) в атмосфере азота. Виалу герметично закрывали и подвергали воздействию микроволн в реакторе при 150°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением **144-S2** (42 мг, 95.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 392 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (144-S3):** к раствору **144-S2** (42 мг, 0.102 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением **144-S3** (36 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 336 $(M+H)^+$.

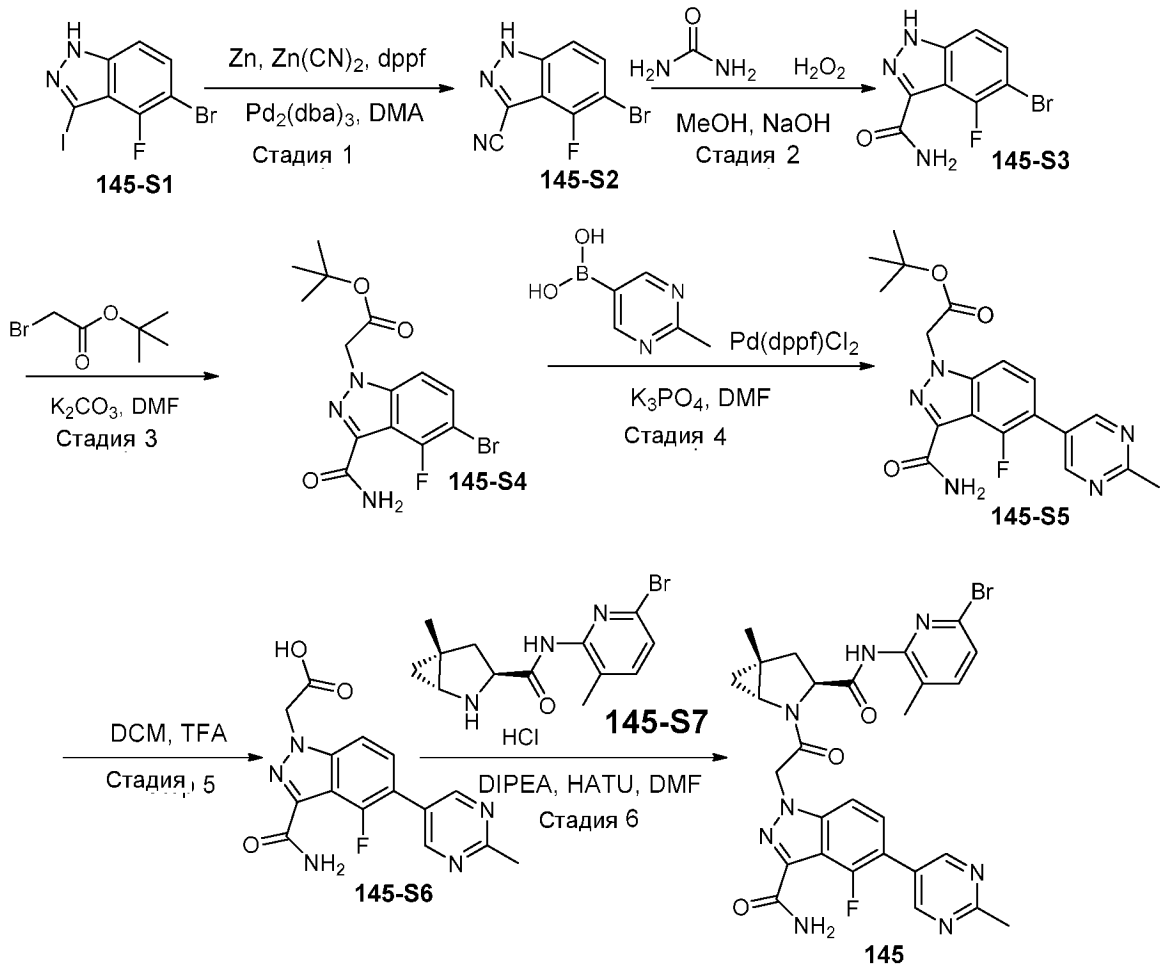
**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (143) и (1S,3S)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (144):** к раствору **144-S3** (35 мг, 0.093 ммоль), **144- S4** (37 мг, 0.093 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0.279 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (79 мг, 0.186 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 5% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **143** (3 мг, выход 4.8% выход) и **144** (1 мг, 1.6% выход) в виде белых твердых веществ.

**Соединение 143:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.06 (s, 2H), 8.89 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.08 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.89–3.84 (m,

1H), 3.50 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 14.0 Гц, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 3.1 Гц, 1H), 1.50 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 670 $(M+H)^+$.

**Соединение 144:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.07 (s, 2H), 8.90 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.18 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.21–3.15 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.42 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 670 $(M+H)^+$.

**Схема 56: Синтез 1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамида (145)**




**Стадия 1: 5-Бром-4-фтор-1*H*-индазол-3-карбонитрил (145-S2):** к раствору **145-S1** (800 мг, 2.346 ммоль) в DMA (8 мл) добавляли порошкообразный Zn (18 мг, 0.282 00 ммоль), $Zn(CN)_2$ (138 мг, 1.173 ммоль), dppf (52 мг, 0.094 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг, 0.0469 ммоль), и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и 0.5 н. водной HCl. Органическую фазу промывали дважды 0.5 н. водной HCl и рассолом, и высушивали над $Na_2SO_4$. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 5:1) с получением **145-S2** (469 мг, 83.3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 240 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-Бром-4-фтор-1*H*-индазол-3-карбоксамид (145-S3):** к раствору **145-S2** (469 мг, 1.95 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0°C добавляли ледяной раствор мочевины с пероксидом водорода (1.8 г, 19.54 ммоль) в 1 н. водном растворе NaOH (25 мл, 19.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до половины объема и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением **145-S3** (270 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 258 $(M+H)^+$.

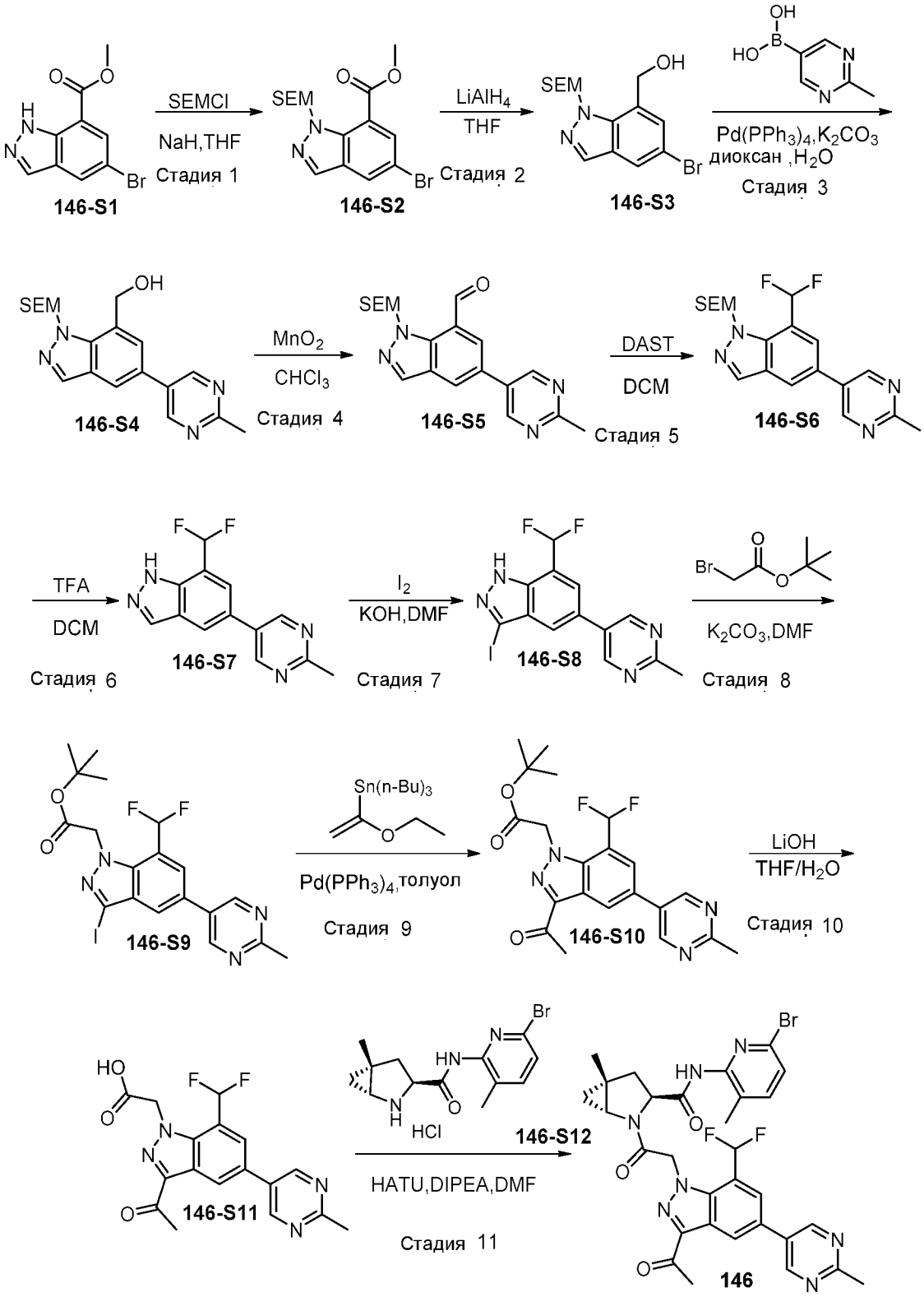
**Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(5-бром-3-карбамоил-4-фтор-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (145-S4):** к раствору **145-S3** (270 мг, 1.05 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (0.18 мл, 1.26 ммоль) и $K_2CO_3$ (363 мг, 2.625 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, и высушивали над $Na_2SO_4$. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 1:1) с получением **145-S4** (210 мг, 53.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 372 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (145-S5):** к раствору **145-S4** (41 мг, 0.11 ммоль) и 2-метилпиримидин-5-илбороновой кислоты (18 мг, 0.13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли $K_3PO_4$ (0.17 мл, 2 н., 0.33 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4 мг, 0.005 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дополнительно продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, и высушивали над $Na_2SO_4$. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 50:1) с получением **145-S5** (32 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 386 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 2-(3-Карбамоил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (145-S6):** к раствору **145-S5** в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением **145-S6** (32 мг, 100% выход), которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 330 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (145):** к смеси **145-S6** (32 мг, 0.097 ммоль), **145-S7** (52 мг, 0.126 ммоль) и HATU (74 мг, 0.194 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0.1 мл, 0.582 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **145** (7 мг, 12% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.93 (s, 2H), 7.64–7.53 (m, 3H), 7.38 (d, *J* =8 Гц, 1H), 5.76–5.59 (m, 2H), 4.54–4.50 (m, 1H), 3.53–5.50 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65–2.58 (m, 1H), 2.32–2.27 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.07 (t, *J* =5.6 Гц, 1H), 0.97–0.95 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 621 $(M+H)^+$.

**Схема 57: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-(дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (146)**




**Стадия 1: Метил 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (146-S2):** к раствору **146-S1** (765 мг, 3 ммоль) в сухом THF (2 мл) добавляли NaH (144 мг, 3.6 ммоль, 60% дисперсия в

минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, к вышеуказанной смеси добавляли SEMCl (648 мг, 3.9 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =100:0 до 7:1) с получением **146-S2** (750 мг, 65.1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 385 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (5-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-индазол-7-ил)метанол (146-S3):** к раствору **146-S2** (750 мг, 1.95 ммоль) в сухом THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (148 мг, 3.5 ммоль) при 0°C маленькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь затем медленно гасили водой (0.75 мл), 10% водным раствором NaOH (1.5 мл) и водой (2.25 мл). Полученную в результате смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли EtOAc, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/ EA =100:1 до 5:1) с получением **146-S3** (494 мг, 71.1% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 357 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-индазол-7-ил)метанол (146-S4):** к раствору **146-S3** (494 мг, 1.384 моль) в 1,4-диоксане/$H_2O$ (28 мл, 6:1) добавляли 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (210 мг, 1.52 ммоль), $K_2CO_3$ (573 мг, 4.152 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (128 мг, 0.111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM/MeOH (20:1). Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 100:0 до 50:1) с получением **146-S4** (288 мг, 56.2% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 371 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: 5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-индазол-7-карбальдегид (146-S5):** к раствору **146-S4** (240 мг, 0.65 ммоль) в $CHCl_3$ (12 мл) добавляли $MnO_2$ (565 мг, 6.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/EtOAc = 100:1 до 8:1) с получением **146-S5** (150 мг, 62.7% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 369 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 7-(Дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол (146-S6):** к раствору **146-S5** (150 мг, 0.41 ммоль) в сухом DCM (10 мл) медленно добавляли DAST (198 мг, 1.23 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 1 часа и затем нагревали до 40°C в течение 24 часов. Смесь затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением **146-S6** (92 мг, 58.2% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 391 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 7-(Дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (146-S7):** к раствору **146-S6** (92 мг, 0.24 ммоль) в сухом DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали с получением **146-S7** (62 мг, 68.8% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 261 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: 7-(Дифторметил)-3-иодо-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (146-S8):** к раствору **146-S7** (62 мг, 0.24 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли KOH (41 мг, 0.72 ммоль) и $I_2$ (92 мг, 0.36 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем гасили 5% водным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением **146-S8** (85 мг, 91.7% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 387 $(M+H)^+$.

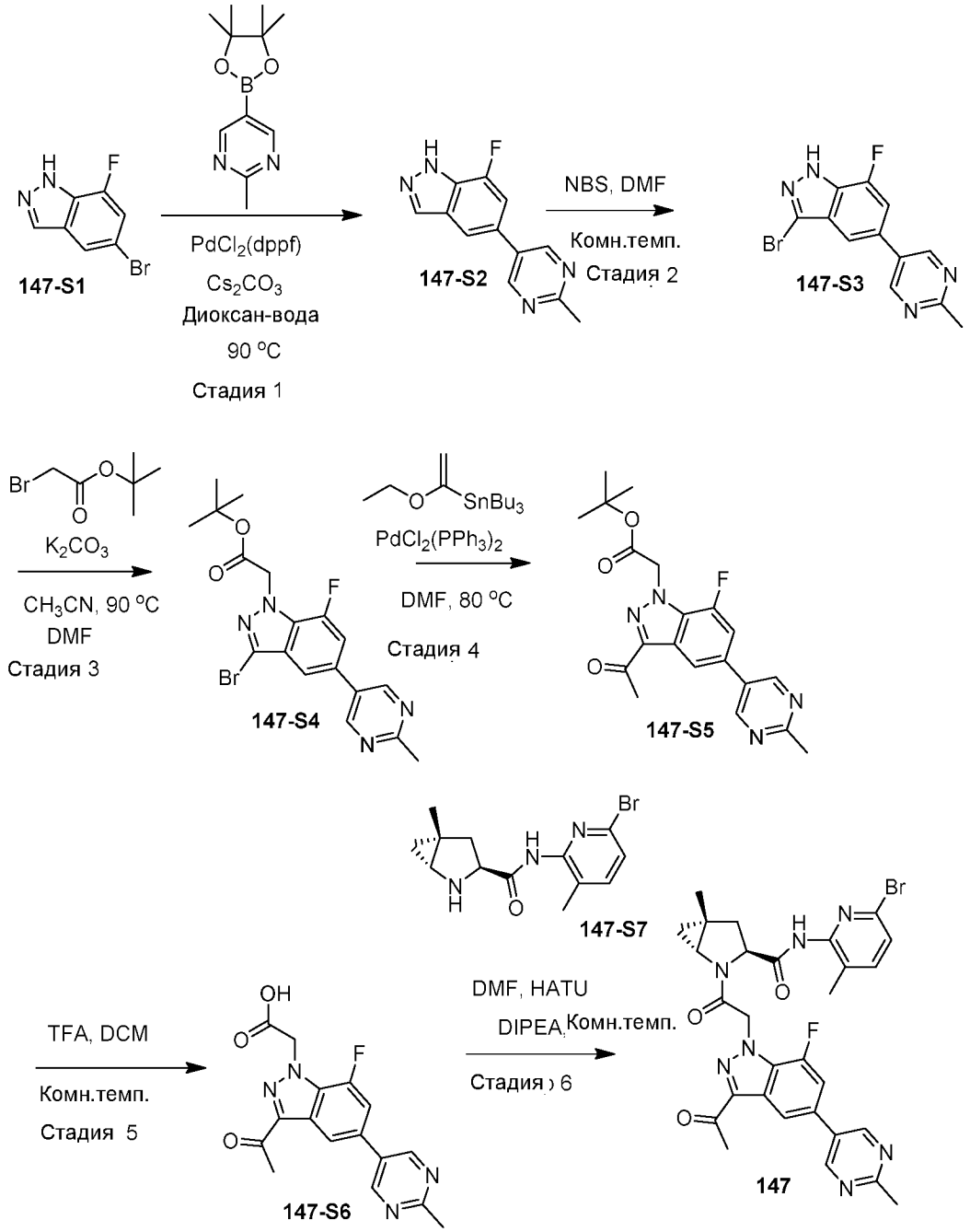
**Стадия 8: *трет*-Бутил 2-(7-(дифторметил)-3-иодо-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (146-S9):** к раствору **146-S8** (85 мг, 0.22 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли $K_2CO_3$ (61 мг, 0.44 ммоль) и *трет*-бутил 2-бромацетат (65 мг, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =100:0 до 4:1) с получением **146-S9** (66 мг, 60.0% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 501 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-(дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (146-S10):** к смеси **146-S9** (66 мг, 0.132 ммоль) в сухом толуоле (8 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (67 мг, 0.185 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь гасили 1 н. водным раствором HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 100:0 до 50:1) с получением **146-S10** (52 мг, 92.8% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 417 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: 2-(3-Ацетил-7-(дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (146-S11):** к смеси **146-S10** (52 мг, 0.13 ммоль) в THF/$H_2O$ (8 мл, 3:1, об./об.) добавляли LiOH·$H_2O$ (12 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь разбавляли водой, промывали эфиром, и водный слой подкисляли водным раствором HCl (1 н.) до pH 5. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM/MeOH (5 мл × 2, 10:1 об./об.). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **146-S11** (36 мг, выход 76.9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 361 $(M+H)^+$.

**Стадия 11: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (146):** к раствору **146-S11** (36 мг, 0.1 ммоль), **146-S12** (45 мг, 0.13 ммоль) и HATU (57 мг, 0.15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (40 мг, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **146** (15 мг, 23.0% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 7.27–7.55 (m, 2H), 5.95 (d, $J$ = 18.0 Гц, 1H), 5.72 (d, $J$ = 17.7 Гц, 1H), 4.35 (dd, $J$ = 9.1, 5.2 Гц, 1H), 3.53–3.58 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.53 - 2.59 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96–2.03 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.02–1.07 (m, 1H), 0.87–0.94 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 652 $(M+H)^+$.

**Схема 58. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (147)**




**Стадия 1: 7-Фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (147-S2)**: смесь 5-бром-7-фтор-1*H*-индазола (0.32 г экв.), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.384 г), карбоната цезия (1.14 г) в диоксане (8 мл) и воде (2.0 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в течение 5 минут. $PdCl_2$(dppf) (0.190 г) добавляли в атмосфере аргона, и сосуд под давлением герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Выпавший в осадок продукт отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии.

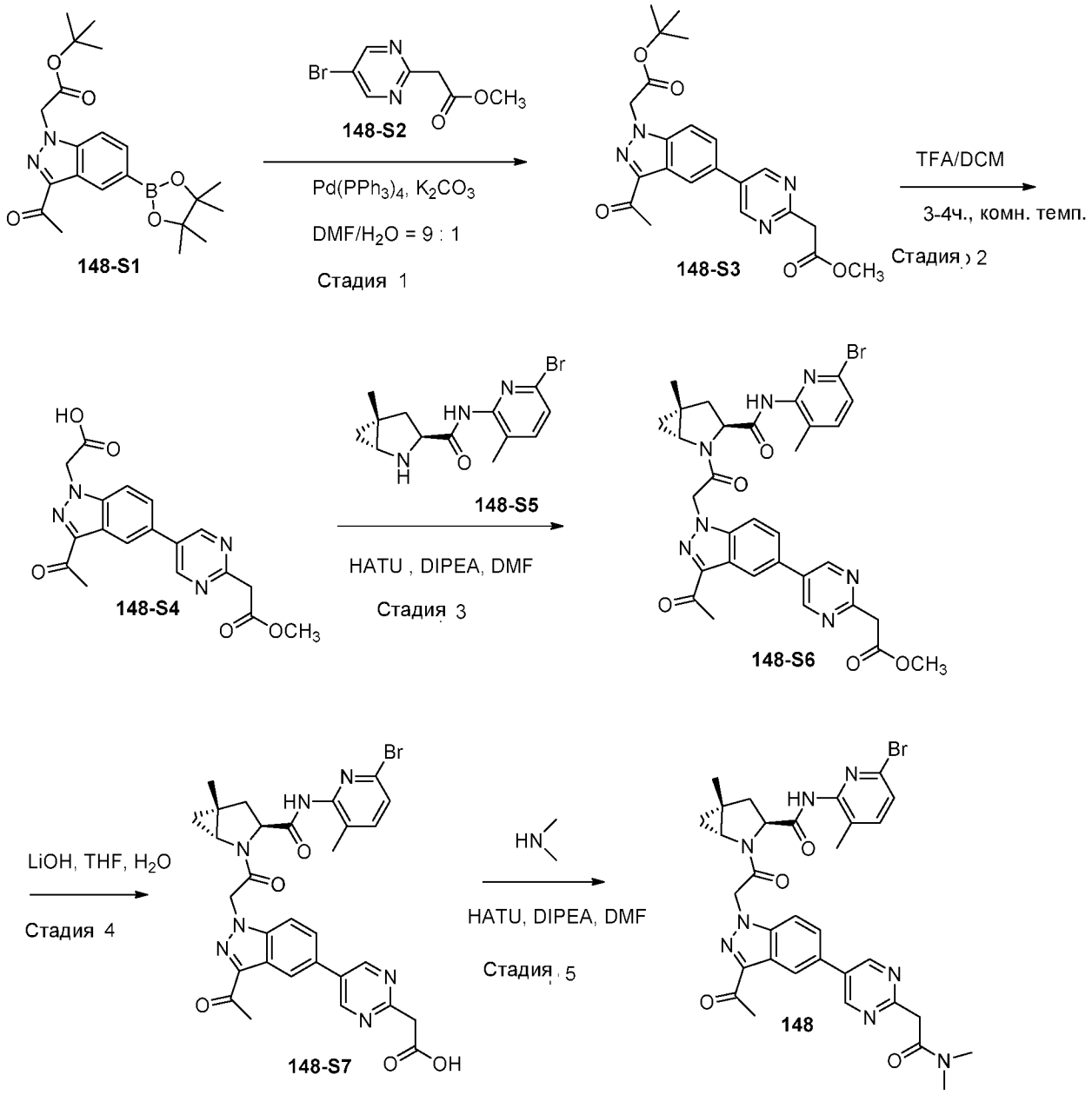
**Стадия 2: 3-Бром-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол (147-S3)**: к перемешанному раствору 7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазола (0.39 г) в DMF (5 мл) добавляли NBS (0.335 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии.

**Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(3-бром-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (147-S4)**: смесь 3-бром-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазола (0.36 г), *трет*-бутил бромацетата (181 мкм) и карбоната калия (0.323 г) в безводном ацетонитриле (5 мл) и DMF (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **147-S4** в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (147-S5)**: раствор *трет*-бутил 2-(3-бром-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (0.25 г, 1 экв.), три-бутил(1-этоксивинил)олова 0.429 г, 2 экв.) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (42 мг, 0.1 экв.) в DMF (3 мл) нагревали при 80°C в течение ночи в атмосфере аргона, затем концентрировали под пониженным давлением и разбавляли $CH_2Cl_2$ и промывали холодной водной HCI (1 н.). Органический слой высушивали ($Na_2SO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **147-S5**.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (147)**: *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (70 мг) перемешивали в $CH_2Cl_2$ (0.5 мл) и TFA (1.5 мл) . После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ), растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли *i*$Pr_2$NEt (95 мкл, 3 экв.) с последующим добавлением (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль (получен путем перемешивания 74 мг *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата в 1 мл TFA и 1 мл $CH_2Cl_2$ в течение 15 минут при комнатной температуре и выпаривания летучих веществ) при 5°C. Медленно добавляли HATU (76 мг, 1.2 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **147** в виде светло-желтого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.84 – 0.91 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.52 – 2.58 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.56 (d, J = 4 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.7 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.26 (s, 1H). $^{19}$F ЯМР (DMSO-$d_6$): δ -131.6.

**Схема 59. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (148)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (148-S3):** к раствору метил 2-(5-бромпиримидин-2-ил)ацетата (**148-S2**, 1 экв.) в DMF/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **148-S1** (1 экв.), $K_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **148-S3**.

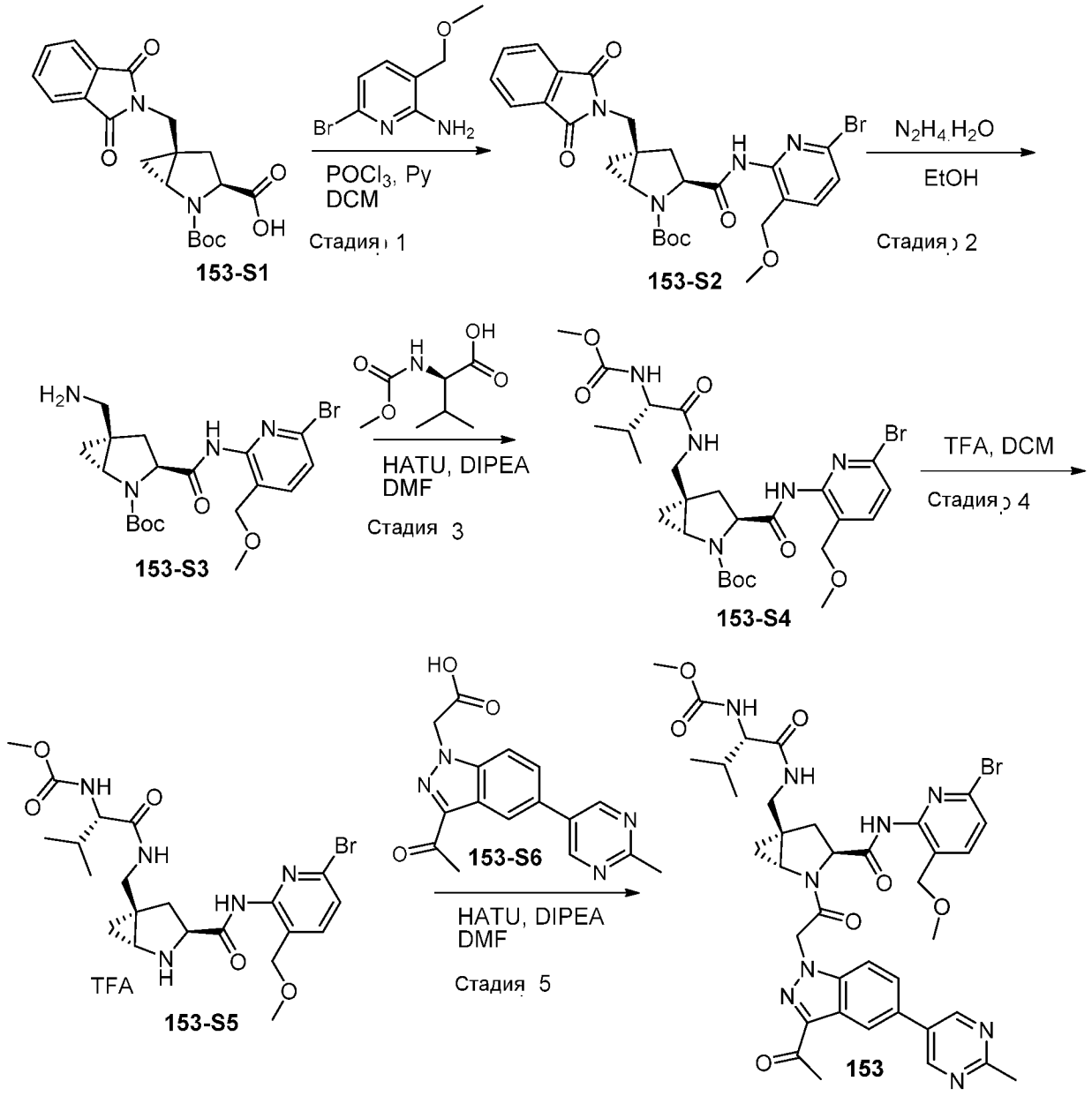
**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (148-S4):** к раствору соединения **148-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 3: Метил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (148-S6):** к раствору соединения **148-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**148-S5**,1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **148-S6**.

**Стадия 4: 2-(5-(3-Ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)уксусная кислота (148-S7):** к раствору метил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетата (**148-S6**, 1 экв.) в THF/$H_2O$ (3:1, 10 об.) добавляли LiOH (2.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток нейтрализовали 2 н. HCl, и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, высушивали и сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (148):** к раствору соединения **148-S7** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли диметиламин гидрохлорид (1.2 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **148**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.98 – 1.06 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.53 – 2.59 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.55 – 3.68 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.37 – 4.47 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.87 (t, *J* = 6.5 Гц, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 10.26 (s, 1H).

**Схема 60: Синтез метил ((*S*)-1-((((1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (153)**




**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (153-S2):** к смеси **153-S1** (290 мг, 0.75 ммоль) и 6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-амина (162 мг, 0.75 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.3 мл, 3.75 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (114.7 мг, 0.75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM дважды. Органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 6:1 до 2:1) с получением **153-S2** (180 мг, 41.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 585 $(M+H)^+$.

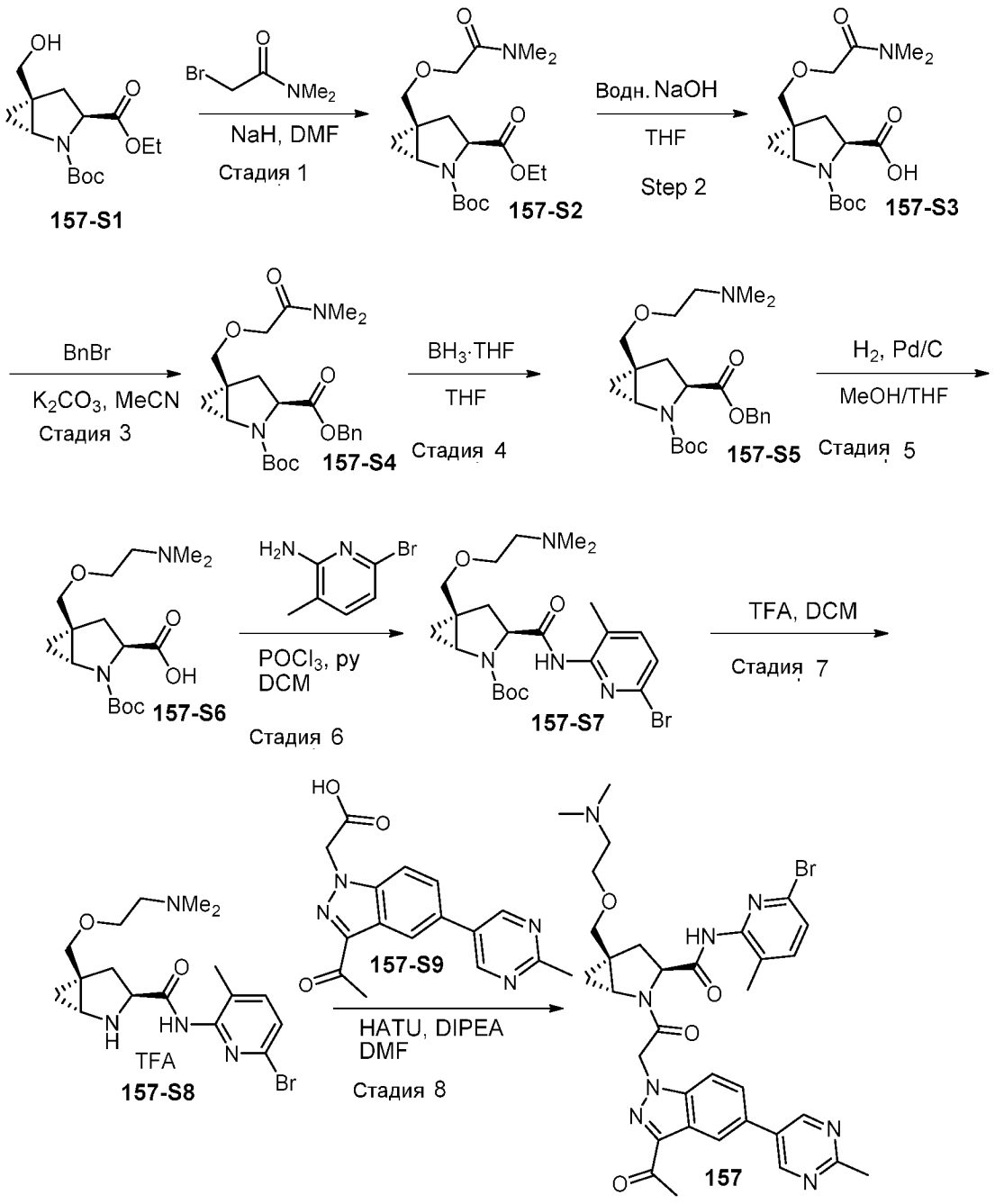
**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 5-(аминометил)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (153-S3):** к раствору **153-S2** (180 мг, 0.31 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидрат гидразина (72.5 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 5:1) с получением **153-S3** (130 мг, 92.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 455/ $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-(((S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (153-S4):** к смеси **153-S3** (30 мг, 0.066 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (13.9 мг, 0.079 ммоль) и HATU (37.6 мг, 0.099 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2:1 до 0:1) с получением **153-S4** (29 мг, 72.0% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 612 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: Метил ((*S*)-1-((((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (153-S5):** к раствору **153-S4** (29 мг, 0.05 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **153-S5** (25.6 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 512 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: Метил ((*S*)-1-((((1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (153):** к смеси **153-S5** (25.6 мг, 0.05 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**153-S6**, 16.1 мг, 0.05 ммоль) и HATU (29.6 мг, 0.08 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **153** (5.2 мг, 12.9% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J$ = 1.1 Гц, 2H), 7.77 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.12 (d, $J$ = 9.1 Гц, 1H), 5.88 (d, $J$ = 17.2 Гц, 1H), 5.61 (d, $J$ = 17.1 Гц, 1H), 4.44–4.39 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.20 -2.17 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (t, $J$ = 5.6 Гц, 1H), 1.08 (s, 1H), 0.94–0.81 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 804 $(M+H)^+$.

**Схема 61: Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (157)**




**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-*трет*-Бутил 3-этил 5-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (157-S2):** к раствору **157-S1** (200 мг, 0.70 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (56 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 1.40 ммоль) при 0°C, и через 5 минут добавляли 2-бром-*N*,*N*-диметилацетамид (232 мг, 1.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разделяли ледяной водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением **157-S2** (110 мг, 42.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 371 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (157-S3):** к раствору **157-S2** (110 мг, 0.30 ммоль) в THF (3 мл)

и воде (3 мл) добавляли NaOH (36 мг, 0.90 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали до половины объема и дважды промывали EtOAc. Смесь подкисляли 2 н. водной HCl до pH 4 и три раза экстрагировали DCM. Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением **157-S3** (85 мг, 83.3% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 343 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*S*)-3-Бензил 2-*трет*-бутил 5-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (157-S4):** к раствору **157-S3** (85 мг, 0.25 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли $K_2CO_3$ (69 мг, 0.50 ммоль) и BnBr (58 мг, 0.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 2:1) с получением **157-S4** (95 мг, 88.0% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 433 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*S*)-3-Бензил 2-*трет*-бутил 5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (157-S5):** к раствору **157-S4** (95 мг, 0.22 ммоль) в THF (5 мл) добавляли $BH_3$·THF (0.66 мл, 0.66 ммоль, 1 М). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали досуха. Оставшийся остаток разбавляли EtOH (8 мл) и $H_2O$ (1 мл), и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 30:1) с получением **157-S5** (90 мг, 97.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 419 $(M+H)^+$.

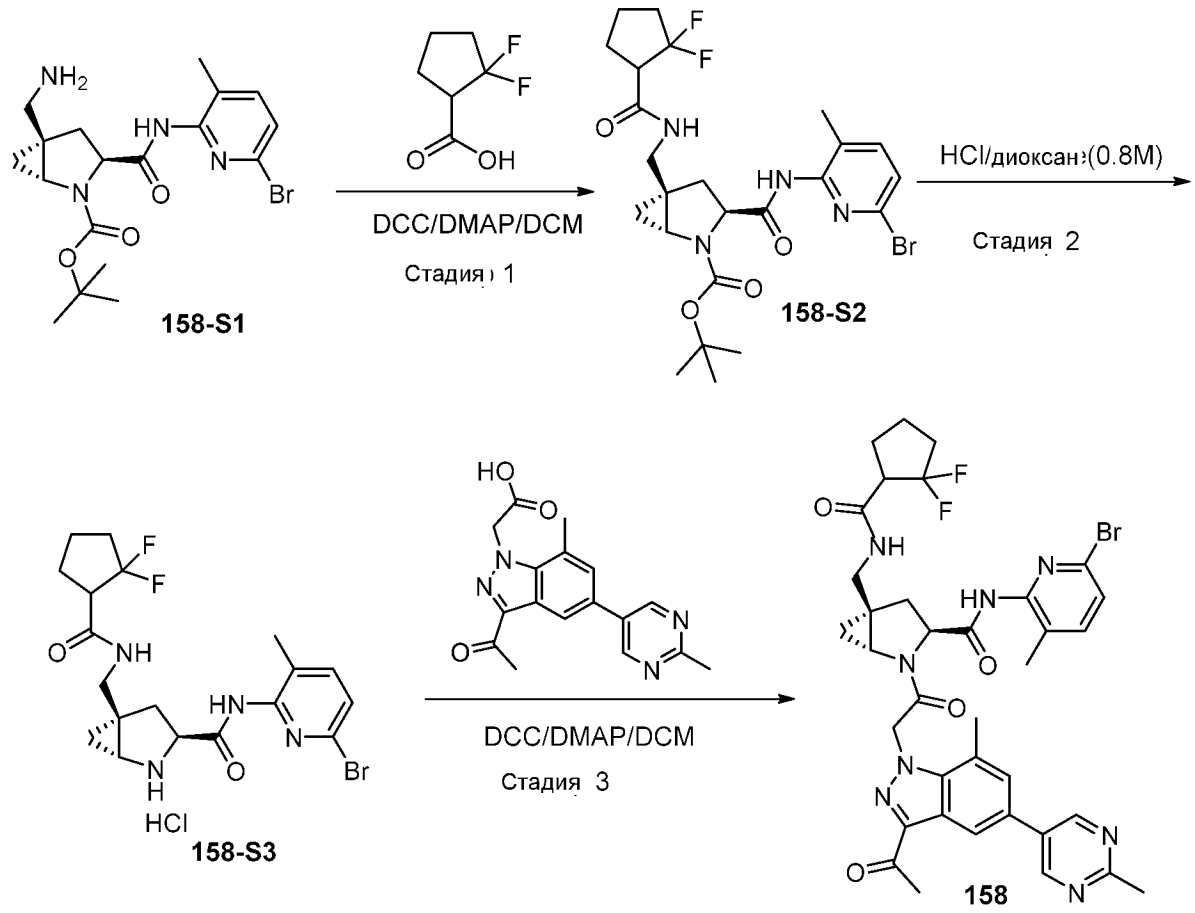
**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (157-S6):** к раствору **157-S5** (90 мг, 0.21 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением **157-S6** (65 мг, 94.3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 329 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (157-S7):** к раствору **157-S6** (65 мг, 0.20 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (23 мг, 0.24 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (24 мг, 1.22 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (0.02 мл, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 50:1) с получением **157-S7** (80 мг, 67.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 497 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (1*R*,3*S*,5*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (157-S8):** к раствору **157-S7** (80 мг, 0.14 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **157-S8** (80 мг, 100.0% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 397 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (157):** к раствору **157-S8** (30 мг, 0.08 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**157-S9**, 28 мг, 0.089 ммоль) и HATU (46 мг, 0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **157** (2.9 мг, 5.3% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.04 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.85–7.77 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.98–3.89 (m, 2H), 3.87–3.76 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 0.91 (m, 1H).ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 689 $(M+H)^+$.

**Схема 62: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентанкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (158)**



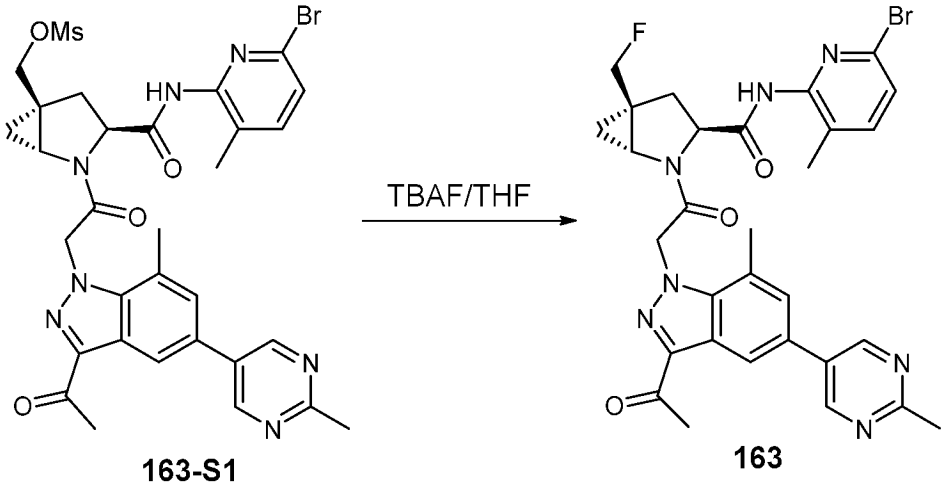

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((2,2-дифторциклопентанкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (158-S2):** к раствору **158-S1** (50 мг, 0.12 ммоль) и 2,2-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (18 мг, 0.12 ммоль) в DCM (3 мл)

добавляли DCC (36 мг, 0.18 ммоль) при 0°C с последующим добавлением DMAP (2 мг, 0.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом, и оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 80:1) с получением **158-S2** (60 мг, 89.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 557 (M+H)+.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентанкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (158-S3):** к раствору **158-S2** (60 мг, 0.11 ммоль) в диоксане (1.5 мл) добавляли HCl/диоксан (2 M, 0.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением **158-S3** (60 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 457 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентанкарбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (158):** к раствору **158-S3** (30 мг, 0.08 ммоль) и 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (27 мг, 0.08 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DCC (25 мг, 0.12 ммоль) при 0°C с последующим добавлением DMAP (2 мг, 0.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха, и оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **158** (10.1 мг, 16.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.61–7.48 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.13–3.00 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.62–2.41 (m, 2H), 2.21–2.06 (m, 6H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.10 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 763 $(M+H)^+$.

**Схема 63: Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (163)**

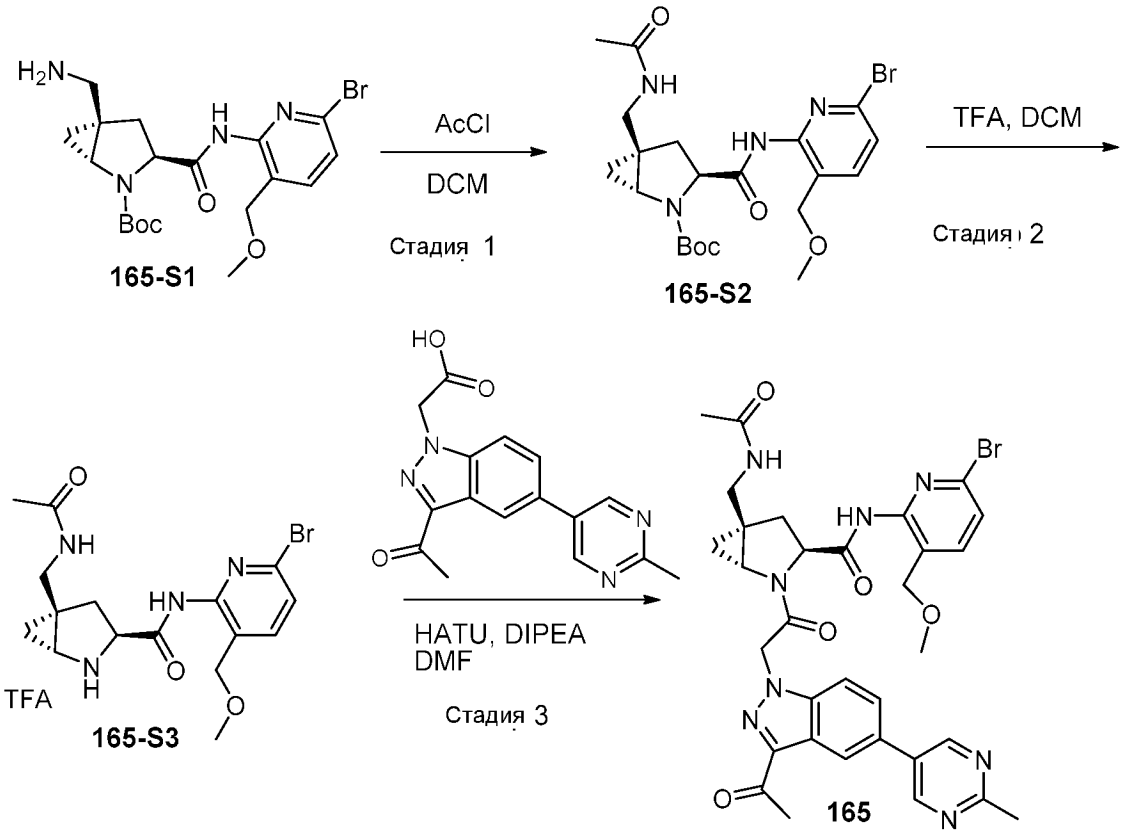



163-S1 163

Раствор **163-S1** (40 мг, 0.056 ммоль) в TBAF/THF (3 мл, 1 M) перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **163** (5 мг, 13.8% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.98 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.59

(s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.69 (s, 4H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 634 $(M+H)^+$.

**Схема 64: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (165)**

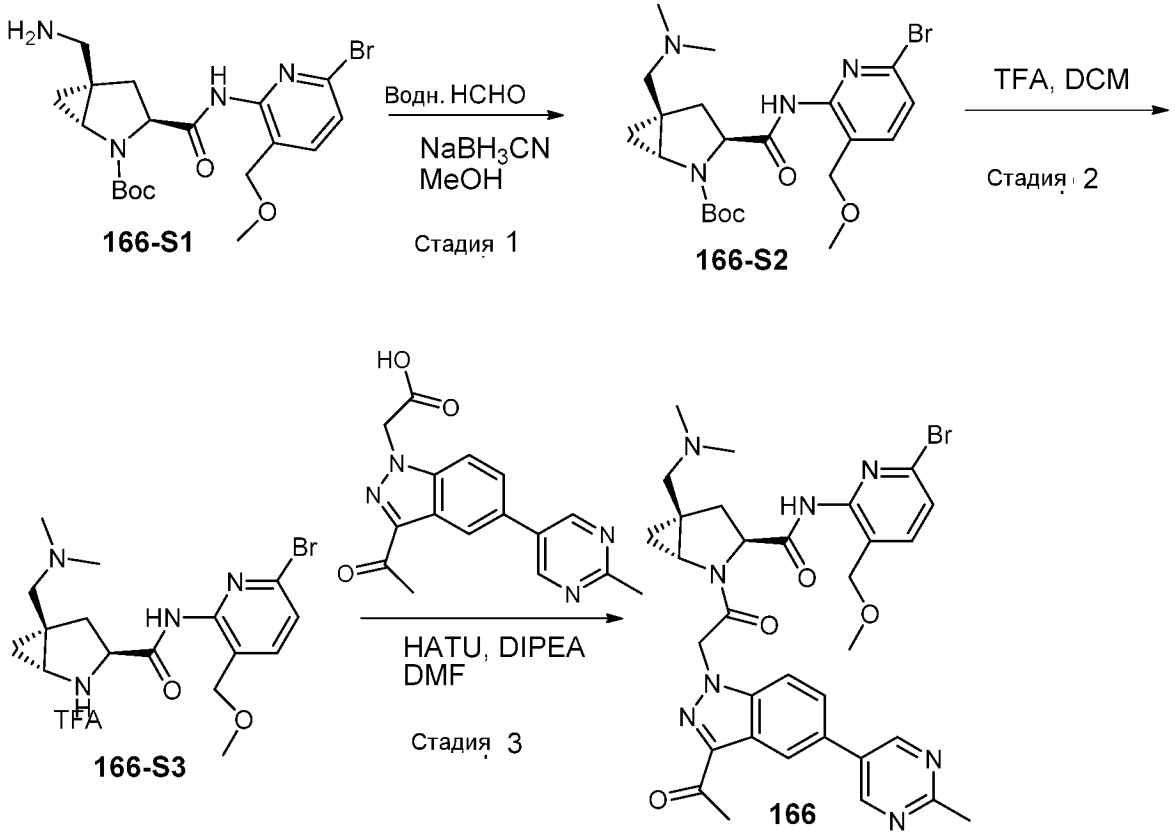



**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 5-(ацетамидометил)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (165-S2):** к смеси **165-S1** (40 мг, 0.088 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.176 ммоль) с последующим добавлением раствора ацетилхлорида (8.3 мг, 0.106 ммоль) в DCM (0.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (4 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 240:1) с получением **165-S2** (40 мг, 91.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 497 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(Ацетамидометил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (165-S3):** к раствору **165-S2** (40 мг, 0.08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **165-S3** (35.6 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 397 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(Ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (165):** к смеси **165-S3** (35.6 мг, 0.09 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (26.9 мг, 0.09 ммоль) и HATU (49.6 мг, 0.13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **165** (15.5 мг, 25.0% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.6 Гц, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47–2.43 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.16-1.14 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 689 $(M+H)^+$.

**Схема 65: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (166)**



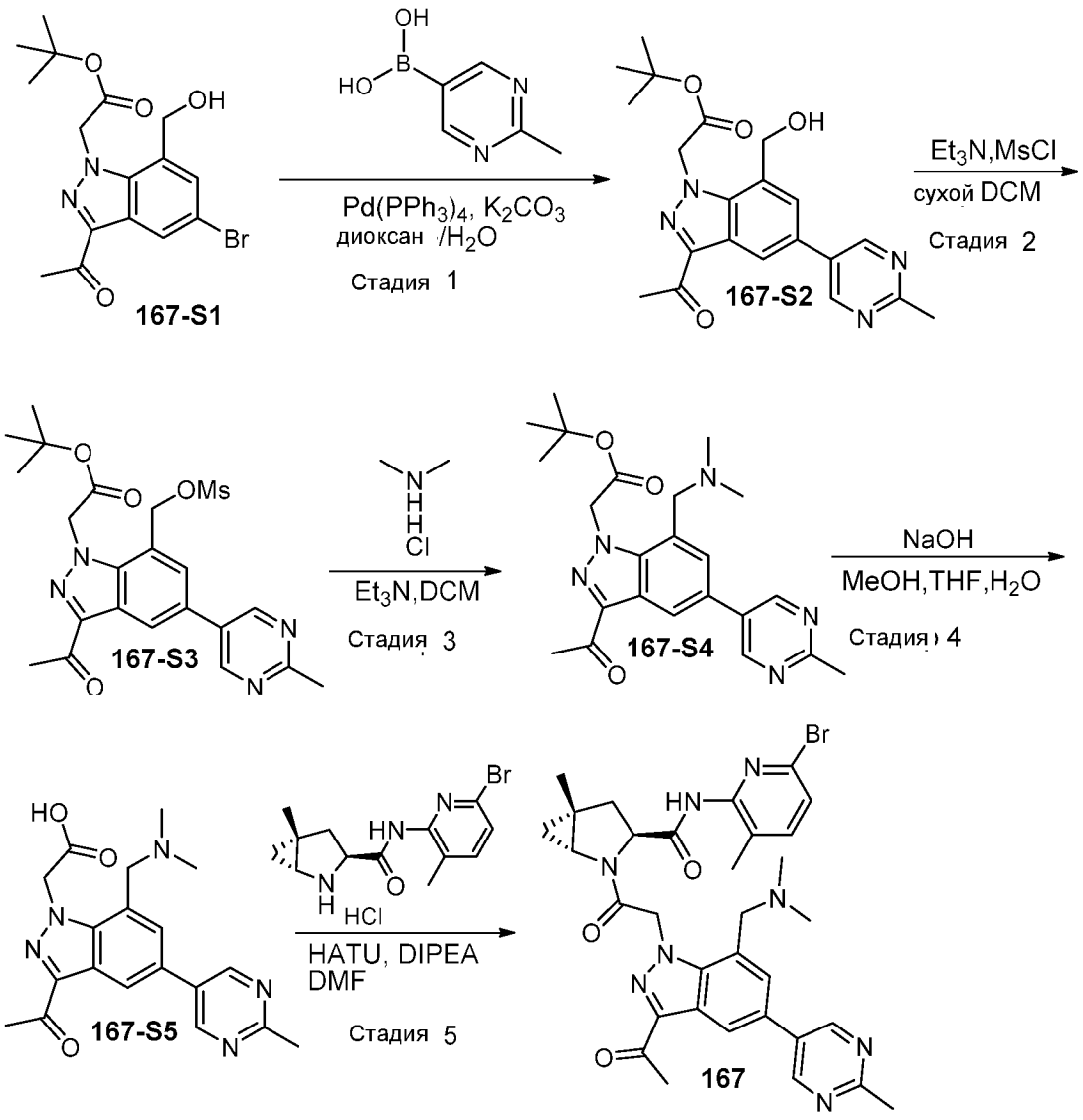

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (166-S2):** к раствору **166-S1** (67 мг, 0.147 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли водный раствор HCHO (13.3 мг, 0.443 ммоль) и $NaBH_3CN$ (18.5 мг, 0.294 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем разбавляли

водой (20 мл) и экстрагировали DCM (5 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 20:1) с получением **166-S2** (60 мг, 84.6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 483 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (166-S3):** к раствору **166-S2** (38.5 мг, 0.08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением **166-S3** (38 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 383 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (166):** к смеси **166-S3** (30.5 мг, 0.08 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (25.3 мг, 0.08 ммоль) и HATU (44.3 мг, 0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **166** (6.5 мг, 12.1% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Гц, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 13.3 Гц, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 675 $(M+H)^+$.

**Схема 66: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (167)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-(гидроксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (167-S2):** к раствору **167-S1** (1.19 г, 3.1 ммоль) в диоксане/$H_2O$ (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (358 мг, 0.31 ммоль), $K_2CO_3$ (1.28 г, 9.3 ммоль) и 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (470 мг, 3.4 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc = 5:1) с получением **167-S2** (400 мг, 32.5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 397 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-((метилсульфонилокси)метил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (167-S3):** к раствору **167-S2** (200 мг, 0.51 ммоль) в сухом DCM (8 мл) добавляли $Et_3N$ (128 мг, 1.26 ммоль) с последующим добавлением по каплям MsCl (88 мг,0.77 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением **167-S3** (220 мг, 90.8% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.ЖХ/МС (ЭРИ) m/z:

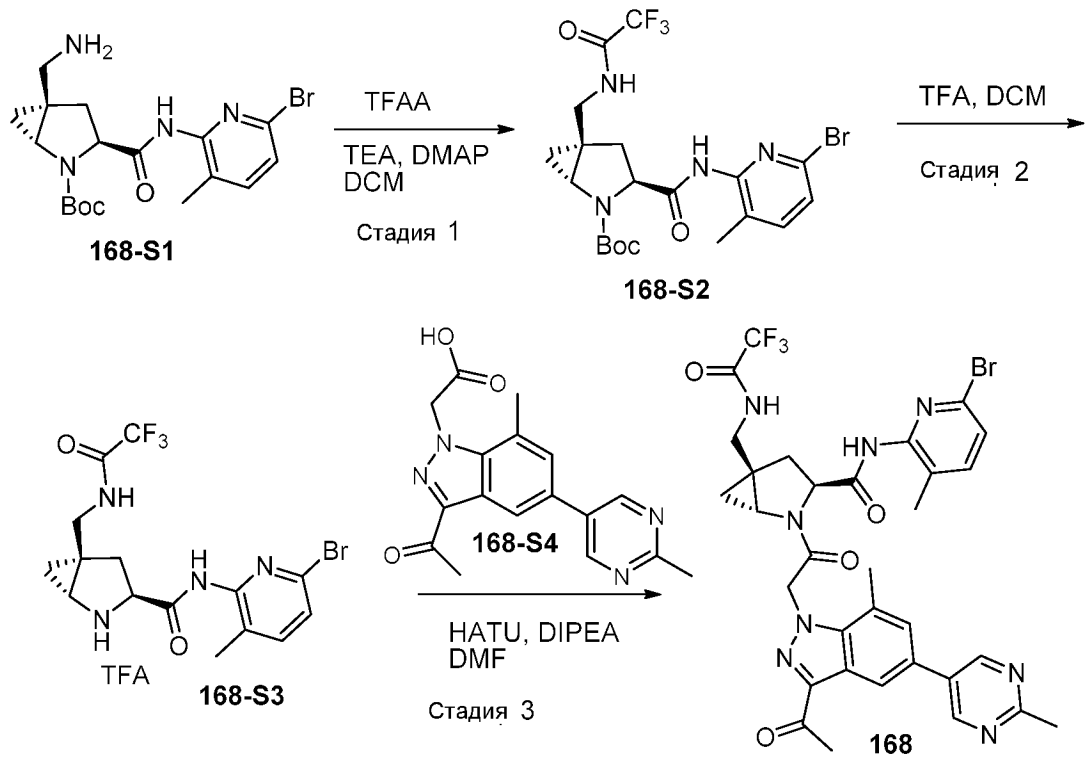
475 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (167-S4):** к раствору **167-S3** (110 мг, 0.3 ммоль) в сухом DCM (8 мл) добавляли $Et_3N$ (90 мг, 0.9 ммоль) и диметиламин гидрохлорид (60 мг, 0.54 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь разделяли DCM и $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 5:1) с получением **167-S4** (62 мг, 48.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 424 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: 2-(3-Ацетил-7-(метоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (167-S5):** к раствору **167-S4** (62 мг, 0.15 ммоль) в MeOH/THF/$H_2O$ (2:1:1, 4 мл) добавляли NaOH (18 мг, 0.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром дважды. Водный слой доводили до pH 5 с помощью 10% водного раствора HCl и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **167-S5** (50 мг, 90.6% выход) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 368 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (167):** к раствору **167-S5** (30 мг, 0.08 ммоль) и (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (28 мг, 0.08 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (42 мг, 0.32 ммоль) и HATU (61 мг, 0.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя MeCN/водой) с получением **167** (10 мг, 18.9% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.46 (d, $J$ = 1.6 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 6.49 (d, $J$ = 17.3 Гц, 1H), 5.82 (d, $J$ = 17.1 Гц, 1H), 4.43 (dd, $J$ = 9.0, 5.5 Гц, 1H), 3.79 (d, $J$ = 12.8 Гц, 1H), 3.46–3.54 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54–2.58 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.97–2.02 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.96 - 1.04 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 661 $(M+H)^+$.

**Схема 67: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (168)**



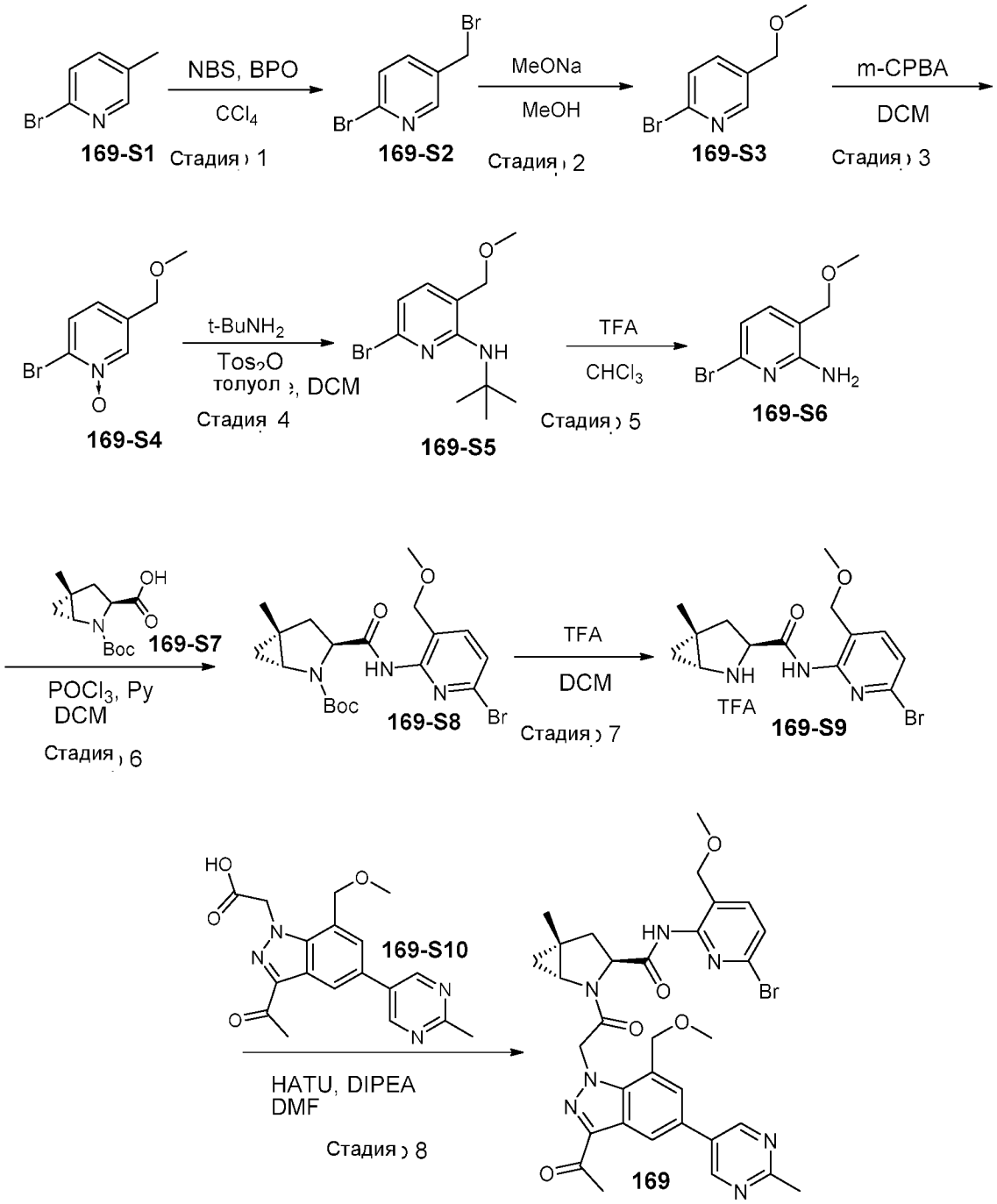

**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (168-S2):** к смеси **168-S1** (40 мг, 0.094 ммоль), $Et_3N$ (23 мг, 0.24 ммоль) и DMAP (1 мг, каталитическое количество) в сухом DCM (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (40 мг, 0.19 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли DCM, промывали рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=10:1 до 5:1 до 4:1) с получением **168-S2** (35 мг, 71.5% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 521 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 3-(6-Бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-[(2,2,2-трифторацетиламино)-метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (168-S3):** к раствору **168-S2** (35 мг, 0.067 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением **168-S3** (28 мг, 99.5% выход) в виде светлого масла, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 421 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-индазол-1-ил]ацетил}-5-[(2,2,2-трифторацетиламино)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (6-бром-3-метилпиридин-2-ил)амид (168):** к смеси **168-S3** (28 мг, 0.067 ммоль), **168-S4** (22 мг, 0.067 ммоль) и HATU (38 мг, 0.10 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (26 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **168** (5.5 мг, 11.3% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.0 Гц, 2H), 7.44 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 6.00 (d, $J$ = 20.0 Гц, 1H),

5.71 (d, $J$ = 20.0 Гц, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.64 (d, $J$ = 8.0 Гц, 3H), 2.54 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.07 (d, $J$ = 12.0 Гц, 3H), 1.27–1.04 (m, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 727 $(M+H)^+$.

**Схема 68: Синтез 2-{2-[3-ацетил-7-метоксиметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (6-бром-3-метоксиметил-пиридин-2-ил)-амида (169)**




**Стадия 1: 2-Бром-5-бромметилпиридин (169-S2):** к раствору **169-S1** (5.0 г, 29.1 ммоль) в $CCl_4$ (40 мл) добавляли NBS (5.22 г, 29.1 ммоль) и BPO (350 мг, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере

азота в течение 2 часов. Смесь разбавляли DCM, промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 120:1) с получением **169-S2** (3.81 г, 52.6% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 250 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-Бром-5-метоксиметилпиридин (169-S3):** к раствору **169-S2** (3.81 г, 15.3 ммоль) в MeOH (38 мл) добавляли MeONa (4.1 мл, 30% масс. в MeOH) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =100:1) с получением **169-S3** (2.7 г, 87.8% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 202 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 2-Бром-5-метоксиметилпиридин-1-оксид (169-S4):** к раствору **169-S3** (2.7 г, 13.4 ммоль) в DCM (23 мл) добавляли *m*-CPBA (3.47 г, 20.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли DCM, промывали 1 н. водным раствором NaOH и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH = 40:1) с получением **169-S4** (2.5 г, 86.2% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 218 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (6-Бром-3-метоксиметилпиридин-2-ил)-*трет*-бутиламин (169-S5):** к раствору **169-S4** (1.0 г, 4.6 ммоль) в DCM/толуоле (20 мл, об./об. = 5/2) добавляли *трет*-бутиламин (2.42 г, 33.2 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора *p*-толуолсульфонового ангидрида (4.96 г, 15.2 ммоль) в DCM/толуоле (240 мл, об./об. = 5/2) в течение 4 ч при −15°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =400:1) с получением **169-S5** (425 мг, 34.0% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 273 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 6-Бром-3-метоксиметилпиридин-2-иламин (169-S6):** к раствору **169-S5** (214 мг, 0.78 ммоль) в хлороформе (3 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 минут в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали досуха и разбавляли DCM. Смесь промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =6:1) с получением **169-S6** (65 мг, 38.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 217 $(M+H)^+$.

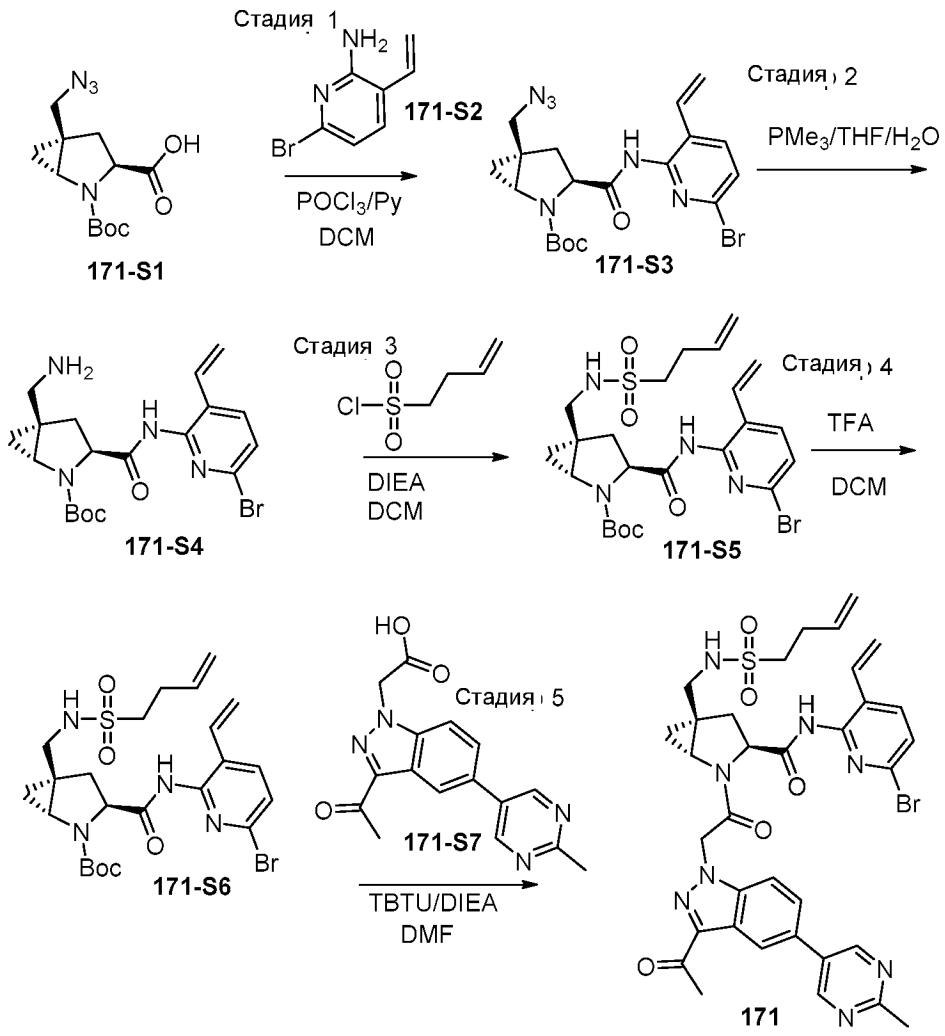
**Стадия 6: 3-(6-Бром-3-метоксиметилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (169-S8):** к смеси **169-S6** (40 мг, 0.18 ммоль) и **169-S7** (45 мг, 0.186 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.08 мл, 0.93 ммоль) и $POCl_3$ (0.02 мл, 0.186 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли DCM, промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc =3:1) с получением **169-S8** (38 мг, 46.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 440 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: 5-Метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (6-бром-3-метоксиметилпиридин-2-ил)амид (169-S9):** к раствору **169-S8** (38 мг, 0.086 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под

пониженным давлением с получением **169-S9** (29 мг, 99.5% выход) в виде светлого масла, которое переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 340 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: 2-{2-[3-Ацетил-7-метоксиметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (6-бром-3-метоксиметилпиридин-2-ил)амид (169):** к смеси **169-S9** (29 мг, 0.086 ммоль), **169-S10** (40 мг, 0.11 ммоль) и HATU (49 мг, 0.13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (33 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **169** (5.3 мг, 9.1% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.49 (d, $J$ = 2.0 Гц, 1H), 7.86 (d, $J$ = 1.5 Гц, 1H), 7.76 (d, $J$ = 8.0 Гц, 1H), 7.54 (d, $J$ = 12.0 Гц, 1H), 6.00 (d, $J$ = 16.0 Гц, 1H), 5.73 (d, $J$ = 20.0 Гц, 1H), 4.84 (d, $J$ = 12.0 Гц, 1H), 4.66 (d, $J$ = 12.0 Гц, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.15 (d, $J$ = 4.0 Гц, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.34–3.33 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.58–2.53 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.04–0.99 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 676 $(M+H)^+$.

**Схема 69: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (171)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(азидометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (171-S3):** к смеси **171-S1** (135 мг, 0.479 ммоль) и **171-S2** (95.3 мг, 0.479 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (0.193 мл, 2.4 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.045 мл, 0.48 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали DCM. После промывки рассолом, органический слой высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(азидометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **171-S3** (0.23 г) в виде пены. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(аминометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (171-S4)**: *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(азидометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**171-S3**, 0.23 г) обрабатывали триметилфосфатом (1.0 M в THF, 0.958 мл, 0.958 ммоль) в THF (10 мл) в присутствии воды (0.017 мл, 0.958 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали водным $NaHCO_3$ и рассолом, и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(аминометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-

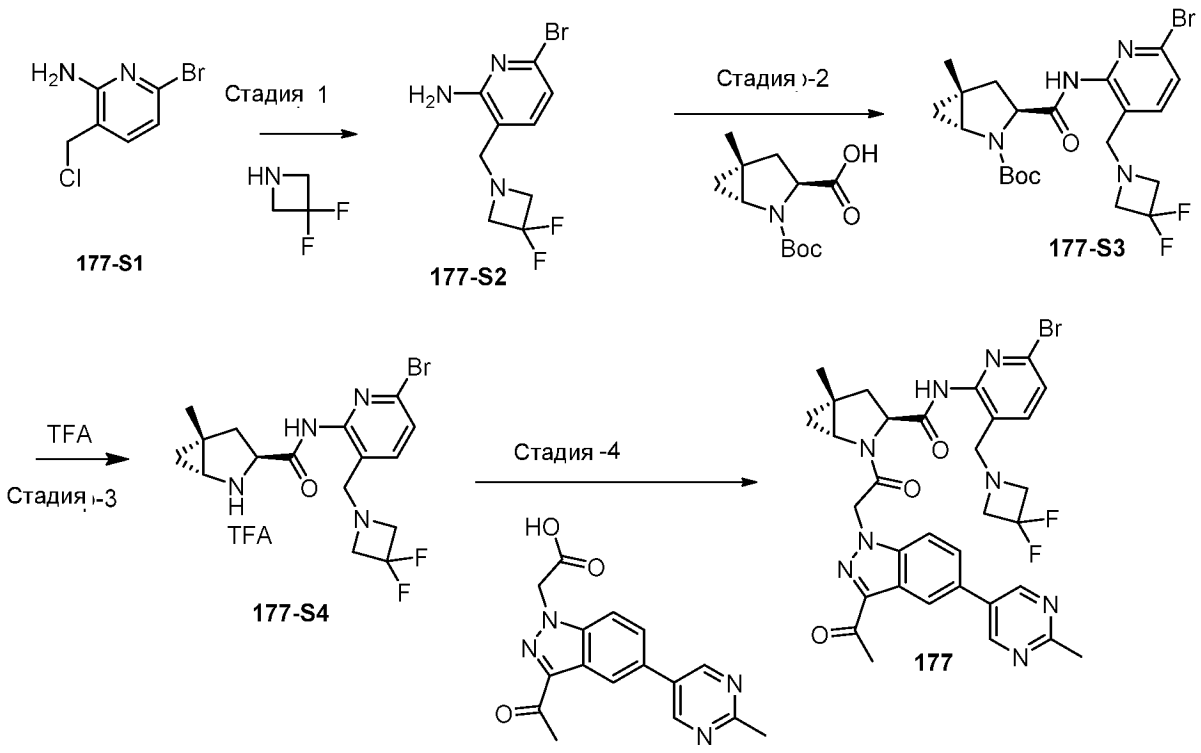
азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **171-S4** (0.221 г) в виде бледно-желтого сиропа. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 3: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (171-S5):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(аминометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**171-S4,** 0.221 г) обрабатывали бут-3-ен-1-сульфонил хлоридом (46.5 мг, 0.30 ммоль) в DCM (5 мл) в присутствии DIEA (0.066 мл, 0.378 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли водный $NaHCO_3$, и органический слой промывали рассолом и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **171-S5** (0.158 г) в виде бледно-желтого сиропа. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (171-S6):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**171-S5**, 19.8 мг) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток дважды совыпаривали с толуолом (5 мл) с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли **171-S6**. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (171):** к смеси (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соли (**171-S6**, 0.0356 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**171-S7**, 11 мг) в DMF (1.0 мл) добавляли TBTU (23 мг) с последующим добавлением DIEA (0.031 мл) с перемешиванием. После завершения реакции добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) с образованием осадка, который собирали фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**171**) (17 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 6.44 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Гц, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 6.5, 10.2, 16.8 Гц, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 3.1 Гц, 2H), 5.28 (d, *J* = 11.1 Гц, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.6, 13.7 Гц, 1H), 3.52 (dd, *J* = 2.8, 5.7 Гц, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 3H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (q, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.27 (dd, *J* = 8.4, 13.9 Гц, 1H), 1.44 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 1.12 (dd, *J* = 2.8, 5.9 Гц, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.85 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 747.

**Схема 70. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (177)**




**Стадия 1: 6-Бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-амин (177-S2):** к перемешанному раствору 6-бром-3-(хлорметил)пиридин-2-амина (204 мг, 1 экв.) и триэтиламина (0.4 мг, 3 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (230 мг, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакцию разбавляли DCM (25 мл) и подщелачивали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **177-S2** (96 мг, 40%).

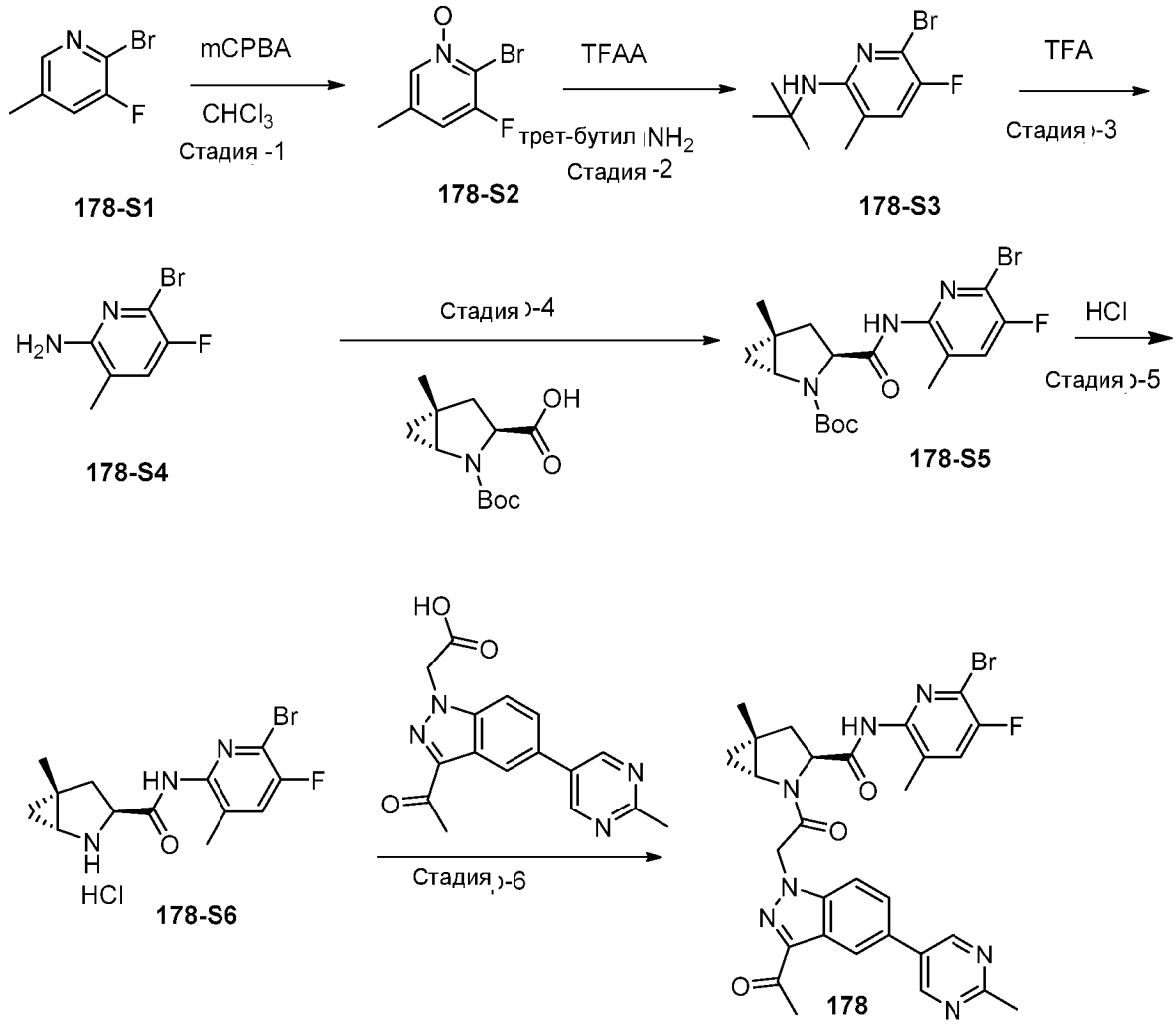
**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (177-S3):** $POCl_3$ (0.04 мл, 2 экв.) добавляли по каплям при 0-5°C в атмосфере аргона к перемешанному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (83 мг, 1 экв.) и **177-S2** (96 мг, 1 экв.) в DCM (10 мл) и пиридине (0.1 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакцию разбавляли DCM (15 мл) и подщелачивали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1 x 15 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **177-S3** (147 мг, 85%).

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (TFA соль) (177-S4):** к раствору **177-S3** (147 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **177-S4**.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (177):** к

раствору **177-S4** (135 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (100 мг, 1.05 экв.) и DIPEA (0.26, 5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (146 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH =10:1) с получением **177** (25 мг, 12%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.42 (d, 1H, J=8.2 Гц), 5.87 (d, 1H, J= 17.5 Гц), 5.52 (d, 1H, J=17.5 Гц), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.22-3.56 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.91-0.99 (m, 3H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –97.89 (2F).

**Схема 71. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (178)**




**Стадия 1: 2-Бром-3-фтор-5-метил-(1-оксиданил)-пиридин (178-S2):** к перемешанному раствору 2-бром-3-фтор-5-метилпиридина (**178-S1**, 10 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (200 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (24 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали насыщенным

водным раствором $NaHCO_3$ ((100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% $CH_3OH$ в DCM, градиент) с получением **178-S2** (9.4 г, 87%).

**Стадия 2: 6-Бром-*N*-(*трет*-бутил)-5-фтор-3-метилпиридин-2-амин (178-S3):** к перемешанному раствору **178-S2** (3.2 г, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-амина (8.1 мл, 5 экв.) в DCM (100 мл) при 0−5 °C медленно добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (TFAA, 2.7 мл, 1.1 экв.) в DCM (20 мл) по каплям, используя капельную воронку, на протяжении 40 минут в атмосфере аргона при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа и контролировали с помощью ЖХ/МС. (Если реакция не была завершена через 1 час добавляли раствор TFAA (2.5 мл, 1 экв.) в DCM (20 мл) на протяжении от 15 до 20 минут и добавляли 2-метилпропан-2-амин (1.6 мл, 1 экв., добавляли однократно)). Реакцию разбавляли DCM (60 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (80 мл). Органический слой промывали рассолом (80 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя гексанами/EtOAc=3:1) с получением **178-S3**.

**Стадия 3: 6-Бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амин (178-S4):** TFA (20 мл) добавляли к твердому **178-S3**, и реакционную смесь нагревали при 70°C до завершения реакции. Реакцию концентрировали досуха, и остаток растворяли в DCM (35 мл), промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл x 2) и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением **178-S4** (838 мг, 26%).

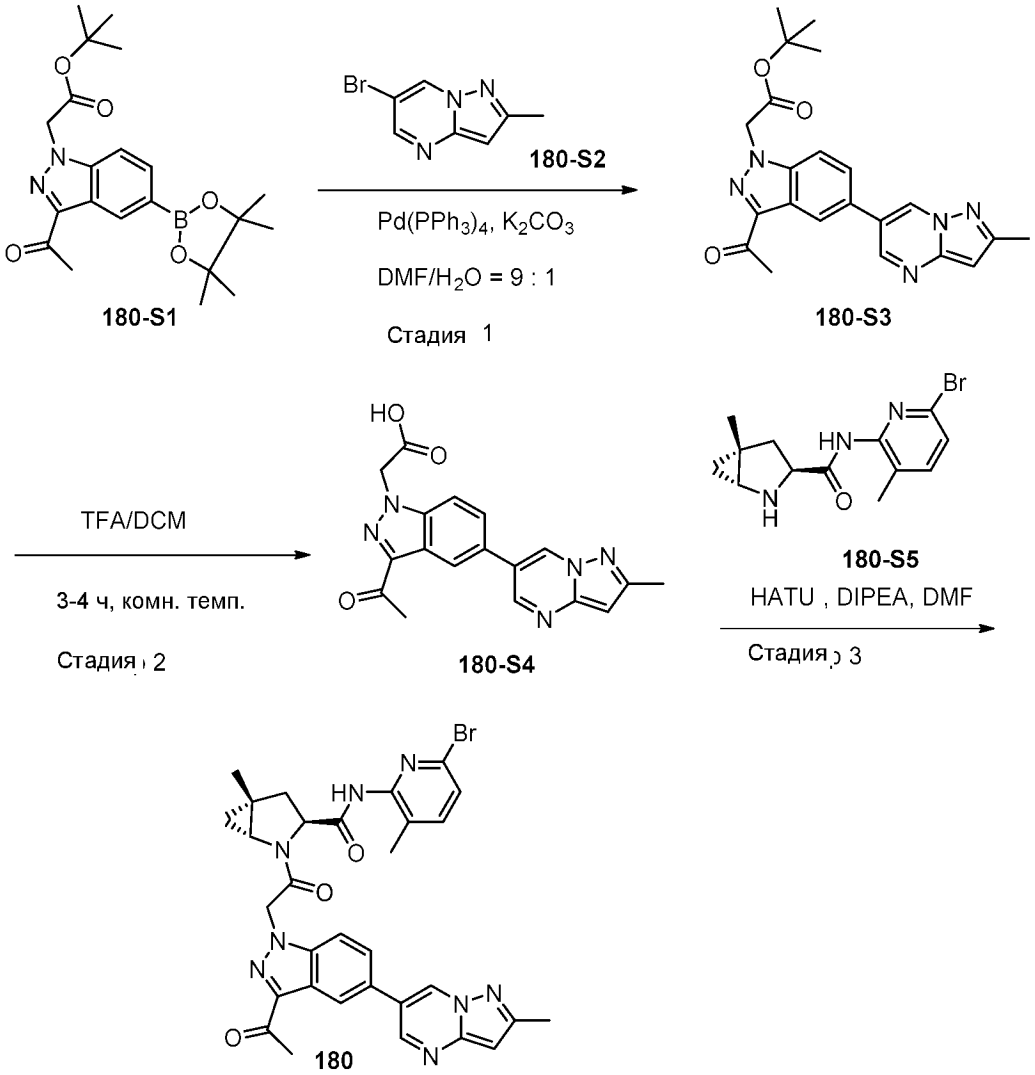
**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (178-S5):** $POCl_3$ (0.1 мл, 2 экв.) добавляли по каплям к раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (121 мг, 1 экв.) и **178-S4** (101 мг, 1 экв.) в DCM (8 мл) и пиридине (0.2 мл, 5 экв.) и охлаждали при 0-5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакцию разбавляли DCM (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1 x мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **178-S5** (131 мг, 62%).

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (178-S6):** к раствору **178-S5** (131 мг) добавляли 4 н. HCl в диоксане (8 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **178-S6**.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (178):** к раствору **178-S6** (137 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (115 мг, 1.2 экв.) и DIPEA (0.3 мл, 5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (141 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=10:1) с получением **178** (79 мг, 41%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, J=17.4 Гц), 5.59 (d, 1H, J=17.4 Гц), 4.37 - 4.42 (m, 1H), 3.58 (d, 1H, J=5.4Гц), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H),

2.54-2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ –118.95 (s, 1F).

**Схема 72. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (180)**

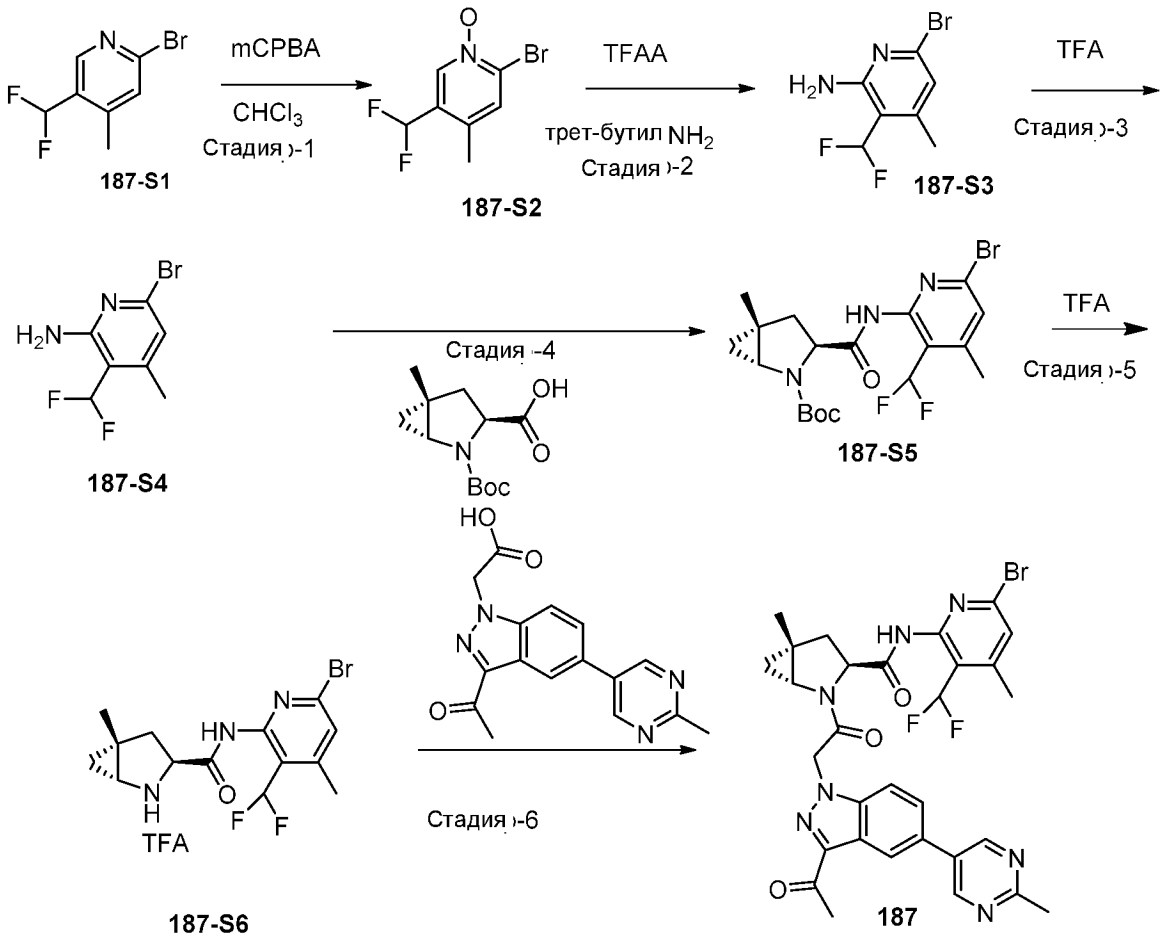



**Стадия 1: *трет*-бутил 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (180-S3):** к раствору 6-бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина (**180-S2**, 1 экв.) в DMF/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **180-S1** (1 экв.), $K_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/ MeOH) с получением соединения **180-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (180-S4):** к раствору соединения **180-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (180):** к раствору соединения **180-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **180.** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.98 – 1.09 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.06 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.52 – 2.59 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.56 – 3.63 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.1, 9.3 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 10.26 (s, 1H).

**Схема 73. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (187)**




**Стадия 1: 2-Бром-5-(дифторметил)-4-метил-1-оксиданил)пиридин (187-S2):** к перемешанному раствору 2-бром-5-(дифторметил)-4-метилпиридина (**187-S1**, 1 г, 1 экв.) в $CHCl_3$ (150 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (2.1 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C до завершения реакции. Реакционную смесь

охлаждали и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (60 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% $CH_3OH$ в DCM, градиент) с получением **187-S2** (851 мг, 80%).

**Стадия 2: 6-Бром-*N*-(*трет*-бутил)-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-амин (187-S3):** к перемешанному раствору **187-S2** (222 мг, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-амина (0.49 мл, 5 экв.) в DCM (100 мл) добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (0.3 мл, 2 экв.) в DCM (5 мл) при 0-5°C по каплям в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 часов, затем реакцию нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% EtOAc в гексанах) с получением **187-S3** (130 мг, 48%).

**Стадия 3: 6-Бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-амин (187-S4):** TFA (8 мл) добавляли к твердому **187-S3** (130 мг), и реакционную смесь нагревали при 70°C до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в DCM (15 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением **187-S4** (92 мг, 87%).

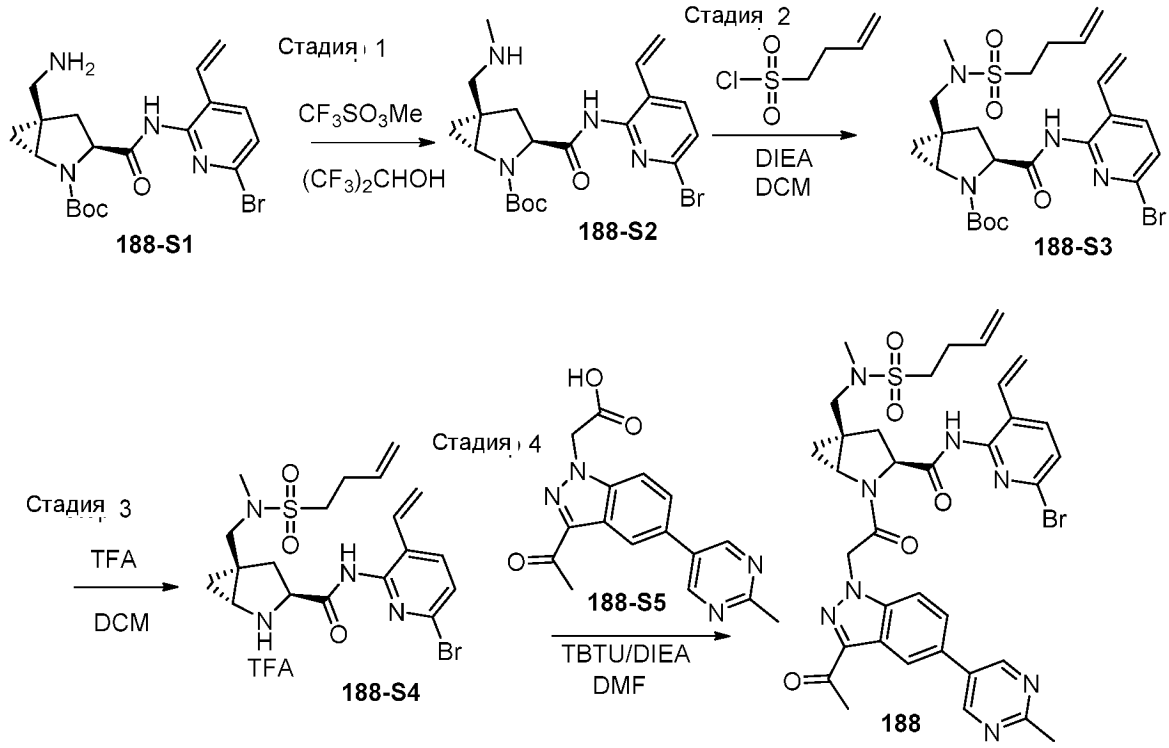
**Стадия 4: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (187-S5):** $POCl_3$ добавляли по каплям (0.05 мл, 2 экв.) при 0-5°C в атмосфере аргона к перемешанному раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (94 мг, 1 экв.) и **187-S4** (92 мг, 1 экв.) в DCM (10 мл) и пиридине (0.1 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакцию разбавляли DCM (20 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Водный слой экстрагировали DCM (1 x 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением **187-S5** (109 мг, 61%).

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (TFA соль) (187-S6):** к раствору **S5** (109 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением **187-S6** (65 мг).

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (187):** к раствору **187-S6** (65 мг, 1 экв.), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (44 мг, 1.05 экв.) и DIPEA (0.12 мл, 5 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (64 мг, 1.2 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (3x20 мл), высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=10:1) с получением **187** (67 мг, 27%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.70 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.87 (S, br, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.93 (d, 1H, *J*=18.2Гц), 5.61 (d, 1H, *J*=18.2 Гц), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66

(s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 1.99-2.06 (M, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.93-1.05 (m, 2H); $^{19}$F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$) δ −112.35(1F), -113.24 (1F).

**Схема 74. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (188)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (188-S2)**: *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-(аминометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**188-S1**, 0.104 г, 0.238 ммоль) обрабатывали метил трифлатом (0.032 мл, 0.286 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем EtOAc добавляли для разбавления реакции. Смесь промывали $NaHCO_3$ и рассолом и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли с получением *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **188-S2**. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

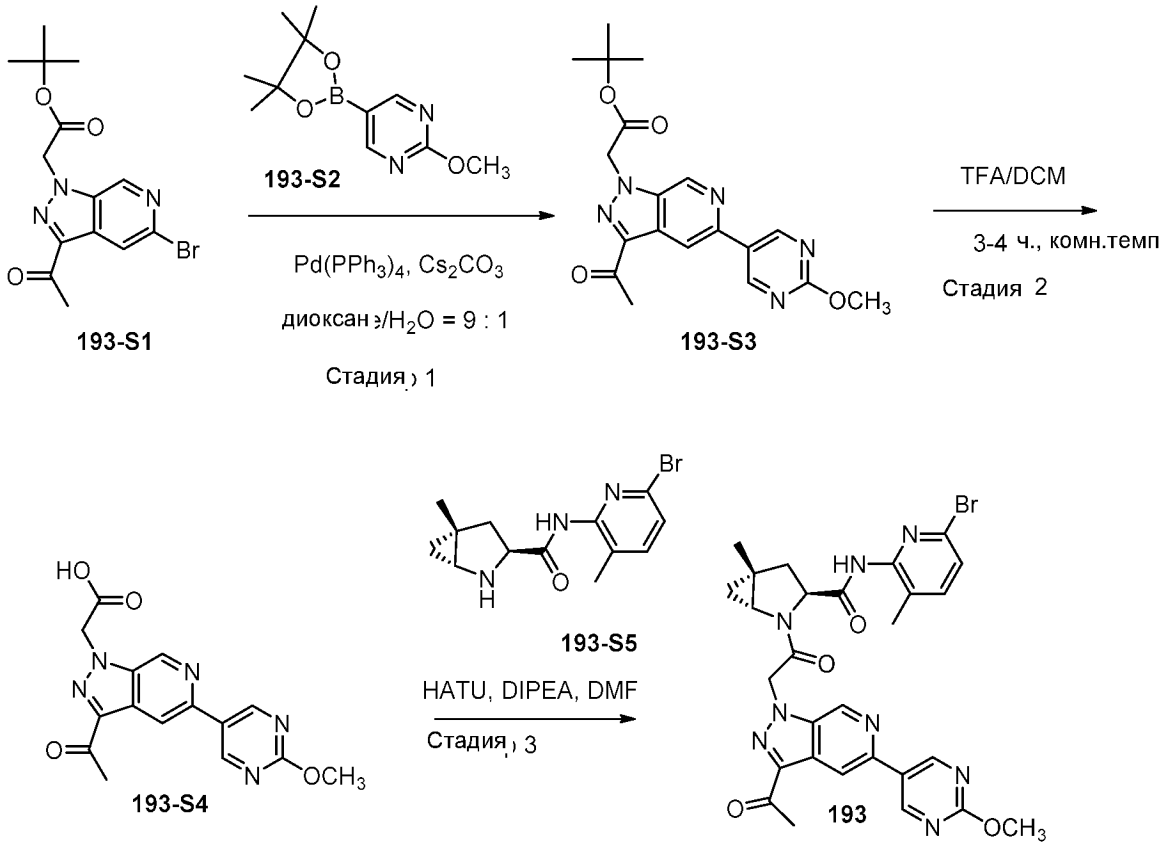
**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (188-S3):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-((метиламино)аминометил)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат **188-S2** обрабатывали бут-3-ен-1-сульфонил хлоридом (44 мг, 0.286 ммоль) в DCM (5 мл) в присутствии DIEA (0.062 мл, 0.357 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли водный $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением смеси, содержащий *трет*-бутил

(1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат **188-S3**. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (188-S4):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат **188-S3** в DCM (3 мл) обрабатывали TFA (3 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл) дважды с получением смеси (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **188-S4**. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((N-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (188):** к смеси (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((*N*-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **188-S4** и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (**188-S5**, 74 мг) в DMF (3.0 мл), добавляли TBTU (115 мг) с последующим добавлением DIEA (0.414 мл) с перемешиванием. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((N-метилбут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**188**, 25.5 мг) в виде белого порошка. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.44 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Гц, 1H), 5.91 – 5.70 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.27 (d, *J* = 11.0 Гц, 1H), 5.19 – 5.02 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.48 (dd, *J* = 6.8, 13.0 Гц, 3H), 3.01 (d, *J* = 18.8 Гц, 5H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (q, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.31 (t, *J* = 11.4 Гц, 1H), 1.48 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 1.06 (dd, *J* = 2.7, 6.0 Гц, 1H). ЖХ (метод A): tR = 2.01 мин. ЖХ/МС (EI) m/z: [M + H]+ 761.

**Схема 75. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (193)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с замещенным пиримидином в положении $R^{32}$ с использованием сложного эфира бороновой кислоты в реакции перекрестного сочетания Сузуки. Специалист в данной области поймет, что указанный выше сложный эфир бороновой кислоты может быть заменен другими сложными эфирами бороновой кислоты или бороновыми кислотами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что показанное А-кольцо может быть заменено другими А-кольцами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры сложных эфиров бороновой кислоты, которые может использовать специалист в данной области, включают 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин.

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (193-S3):** к раствору 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (**193-S2**, 1 экв.) в диоксане/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **193-S1** (1 экв.), $Cs_2CO_3$ (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **193-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусная кислота (193-S4):** к раствору соединения **193-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха.

Полученное вещество переносили далее без дополнительной очистки и сразу использовали на следующей стадии синтеза.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (193):** к раствору соединения **193-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**193-S5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и затем концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **193**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 1.02 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 1.10 (dd, J = 2.4, 5.3 Гц, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.01 – 2.10 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 9.3, 13.3 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.58 – 3.65 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.35 – 4.52 (m, 1H), 5.72 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 9.22 – 9.30 (m, 3H), 10.27 (s, 1H).

**(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (194):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.98 – 1.04 (m, 1H), 1.06 – 1.11 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.98 – 2.09 (m, 4H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.55 – 3.65 (m, 1H), 4.38 – 4.46 (m, 1H), 5.69 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид (199):** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.89 – 0.98 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.93 – 2.02 (m, 4H), 2.47 – 2.51 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.47 – 3.54 (m, 1H), 4.27 – 4.40 (m, 1H), 5.57 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 10.19 (s, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.91-0.93 (m, 1H), 1.20 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 1.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.39 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.66 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.18 (d, J = 4 Гц, 1H), 4.84 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.21 (d, J = 16.8 Гц, 1H), 5.32 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.29 (s, 2H).

**((2S,4R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8 Гц, 1H), 5.29-5.16 (dd, J = 16 Гц, 2H), 4.81 (t, J = 8 Гц, 1H), 4.03-3.95 (q, J = 12 Гц, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.51– 2.45 (m, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 537 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.63 (d, J = 8Гц, 1H), 7.43-7.45 (d, J = 7.2Гц, 1H), 5.67-5.71 (d, J = 16.8Гц, 1H), 5.44-5.48 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 3.57-3.58

(m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.98-1.05 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 657 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 3H), 5.45-5.48 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.34-5.39 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.28-2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.08-1.11 (m, 1H), 0.97-.099 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 619/621 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-1Н-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.81 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 4.41-4.42 (m, 1H), 3.55 (t, J = 3.9 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.03-2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 656$(M+H)^+$.

**(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-Ацетил-2-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 4H), 5.54 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 5.23 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.04-2.05 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 615/617 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.56 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 5.36 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.95 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 602/604 $(M+H)^+$.

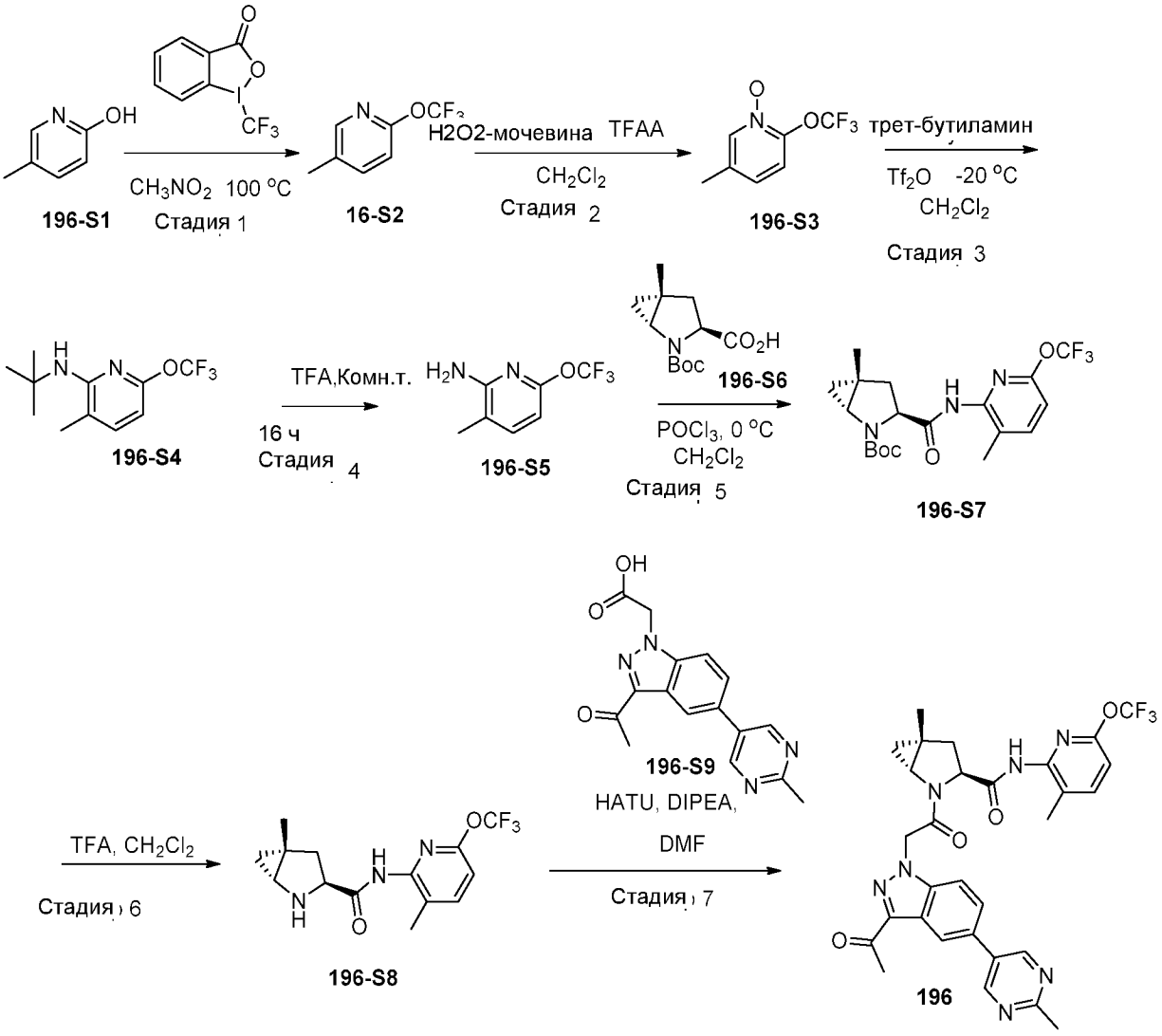
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-6-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.25-8.27 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 17.8, 9.7 Гц, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.27 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.56-3.57 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 619/621 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-{2-[1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-ил] ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (d, *J* = 4.9 Гц, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 1H), 0.88 – 0.83 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 602/604 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-({2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}амино)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.64 – 8.60 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H),

4.60 – 4.51 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 – 1.04 (m, 1H), 0.98 – 0.95 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 695 $(M+H)^+$.

**Схема 76. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (196)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с трифторметильной группой на B-кольце с использованием реагента Togni для получения синтетического B-кольцевого промежуточного соединения. Специалист в данной области поймет, что другие B-кольца с трифторметильной функциональностью могут быть использованы для получения дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что другие A-кольца могут быть связаны с C- и B-кольцами, показанными выше, с получением соединений по настоящему изобретению.

**Стадия 1: 5-Метил-2-(трифторметокси)пиридин (196-S2):** в высушенный стакан загружали 5-метил-пиридин-2-ол (0.518 г) и реагент Togni (0.5 г) в нитрометане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов в присутствии воздуха. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, реакцию

разбавляли водой и несколько раз экстрагировали $CH_2Cl_2$. Объединенный органический слой высушивали ($Na_2SO_4$) и концентрировали с получением **196-S2**, которое переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию синтеза.

**Стадия 2: 2-Трифторметокси-2-метил-пиридин-*N*-оксид (196-S3)**: сырой 5-метил-2-(трифторметокси)пиридин (**196-S2**) в $CH_2Cl_2$ охлаждали на бане со льдом и добавляли твердый комплекс пероксида водорода с мочевиной (0.688 г) с последующим добавлением по каплям TFAA (1.7 мл). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество комплекса пероксида водорода с мочевиной (0.688 г) и TFAA (1.7 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли $CH_2Cl_2$. Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором метабисульфита натрия, и высушивали ($Na_2SO_4$). Органический слой фильтровали и концентрировали с получением **196-S3**, которое переносили далее без дополнительной очистки и использовали как есть на следующей стадии.

**Стадия 3. *N*-(*трет*-Бутил)-3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-амин (196-S4):** к раствору **196-S3** (0.46 г) при -20°C в $CH_2Cl_2$ (10 мл) добавляли *трет*-бутиламин (1.25 мл) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (1.2 мл). После перемешивания в течение 1 часа при -20°C, реакционную смесь гасили добавлением воды. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным раствором $K_2CO_3$, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексаны) с получением **196-S4** в виде бесцветной жидкости.

**Стадия 4. 3-Метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-амин, TFA соль (196-S5)**: раствор **196-S4** (50 мг) в TFA (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию (**196-S5**).

**Стадия 5: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*R*)-5-метил-3-((3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (196-S7)**: к ледяному раствору **196-S5** (50 мг) и (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (**196-S6**, 53 мг) в $CH_2Cl_2$ (1.5 мл) добавляли пиридин (82 мкл) с последующим добавлением медленно по каплям $POCl_3$ (20 мкл) при 5°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали $CH_2Cl_2$ (10 мл). Объединенные органические слои высушивали ($Na_2SO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% EtOAc в гексанах) с получением **196-S7**.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*R*)-5-Метил-*N*-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (196-S8):** соединение **196-S7** (11 мг) перемешивали в TFA (0.25 мл) и $CH_2Cl_2$ (0.25 мл) в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали досуха под пониженным давлением, и оставшийся остаток переносили далее без дополнительной очистки на следующую стадию синтеза.

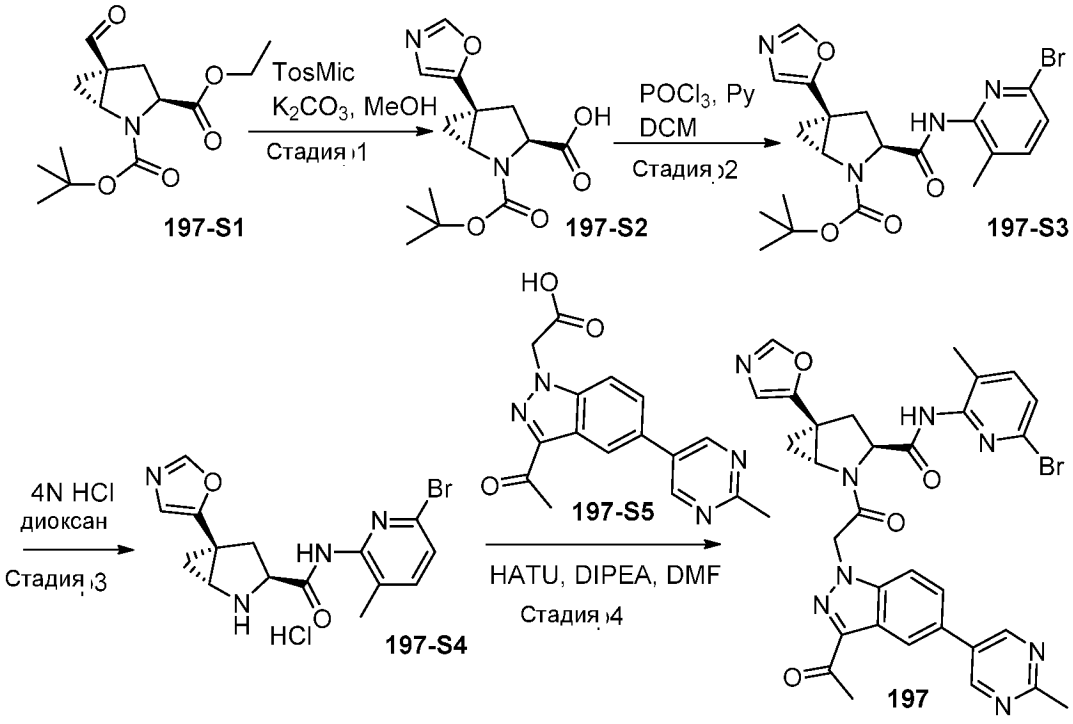
**Стадия 7: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-*N*-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (196):** к раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (12 мг) в DMF (0.5 мл) добавляли *i*$Pr_2$NEt (35 мкл, 5 экв.) с последующим добавлением **196-S7** (с предыдущей стадии) при 5°C. Медленно добавляли HATU

(16 мг, 1.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в $CH_2Cl_2$. Органический слой промывали 1% водным раствором LiOH и водой и высушивали ($Na_2SO_4$). После фильтрования фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2.5% MeOH в $CH_2Cl_2$) с получением **196** в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.77 – 0.96 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 8.8, 13.6 Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 – 2.77 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Гц, 1H), 4.88 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.53 – 7.66 (m, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.90 (s, 2H). $^{19}$F-ЯМР (Хлороформ-*d*): δ -56.6.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.84 – 0.90 (m, 1H), 1.16 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 1.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.35 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.66 (brs, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.11 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.35 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.42 (d, J = 17.7 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.89 (s, 2H). $^{19}$F ($CDCl_3$): δ -56.5.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.88 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Гц, 1H), 1.16 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67 (d, J = 14 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.65 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.48 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.57 (brs, 1H), 8.89 (s, 2H). $^{19}$ F: δ -67.6.

**Схема 77. Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (197)**



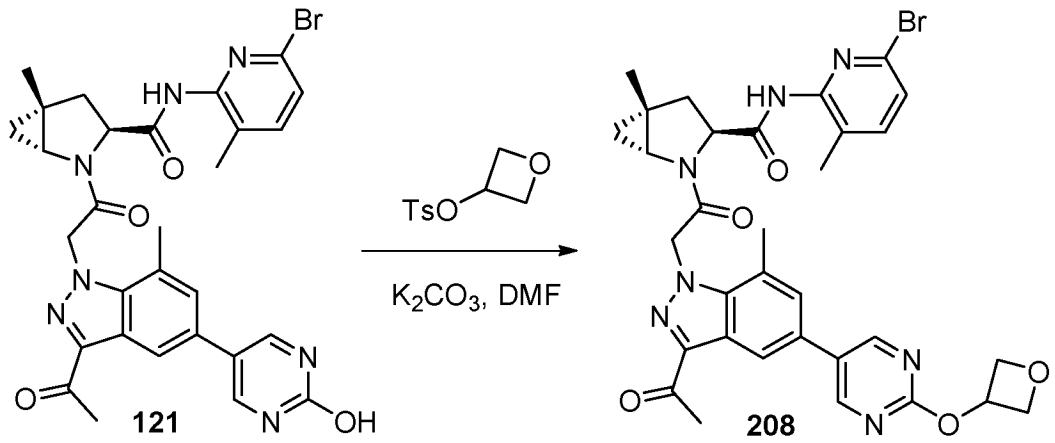
**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (197-S2):** к раствору 2-(*трет*-бутил) 3-этил (1*R*,3*S*,5*S*)-5-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (**197-S1**, 142 мг, 0.50 ммоль) и *p*-толуолсульфонилметил изоцианида (146.4 мг, 0.75 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли твердый $K_2CO_3$ (1.50 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выпаривали летучие вещества. Остаток загружали на слой силикагеля и очищали с получением **197-S2** (72 мг).

**Стадия 2: *трет*-Бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (197-S3):** (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (**197-S1**, 72 мг, 0.24 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (**197-S2**, 46 мг, 0.24 ммоль) растворяли в безводном DCM (6.0 мл) в предварительно высушенной колбе. Колбу охлаждали на бане со льдом, и добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию гасили водой (15 мл). Слой DCM отбирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный раствор DCM промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением **197-S3** (59.3 мг).

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (197-S4):** *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (**197-S3**, 59.3 мг, 0.13 ммоль) переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ), растворитель удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток **197-S4** переносили далее без дополнительной очистки.

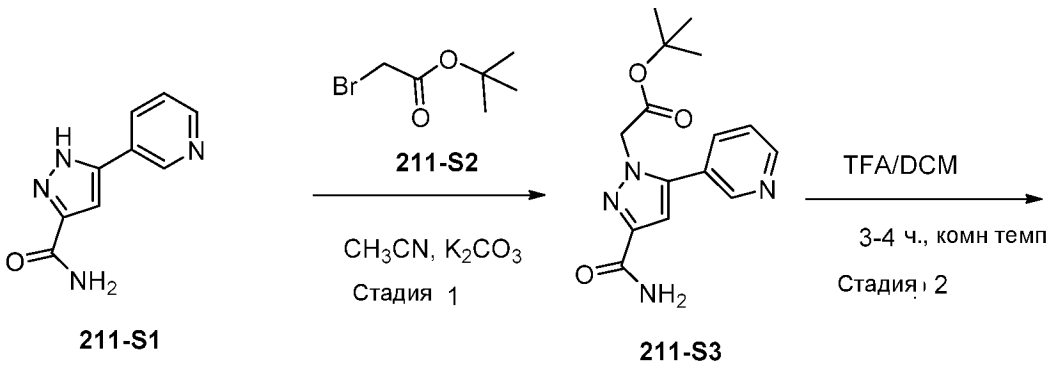
**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (197):** к раствору (1*R*,3*S*,5*S*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (**197-S4**, 0.13 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**197-S5**, 40 мг, 0.1 3 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли HATU (1.5 экв., 0.20 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (5.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 10% карбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы последовательно промывали водой и рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением **197** (29.2 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): (главный ротамер) δ 1.71 (d, *J* = 4.6 Гц, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.82 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Гц, 1H), 4.20 (t, *J* = 4.6 Гц, 1H), 4.60 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.38 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.55 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z:* $[M + H]^+$ 655.07, 657.16.

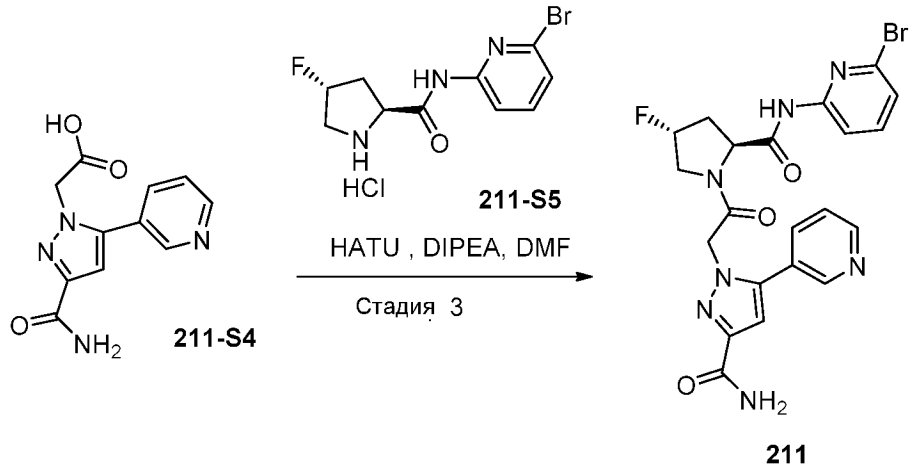
**Схема 78. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-(оксетан-3-илокси)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (208)**




К раствору **121** (1 экв.) в DMF (10 об.) добавляли карбонат калия (3 экв.) и оксетан-3-ил 4-метилбензолсульфонат (2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой, и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением **208**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.02 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 5.41 - 5.38 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 4H), 4.34 - 4.32 (m, 1H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.64 - 2.63 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

**Схема 79. Синтез 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамида (211)**





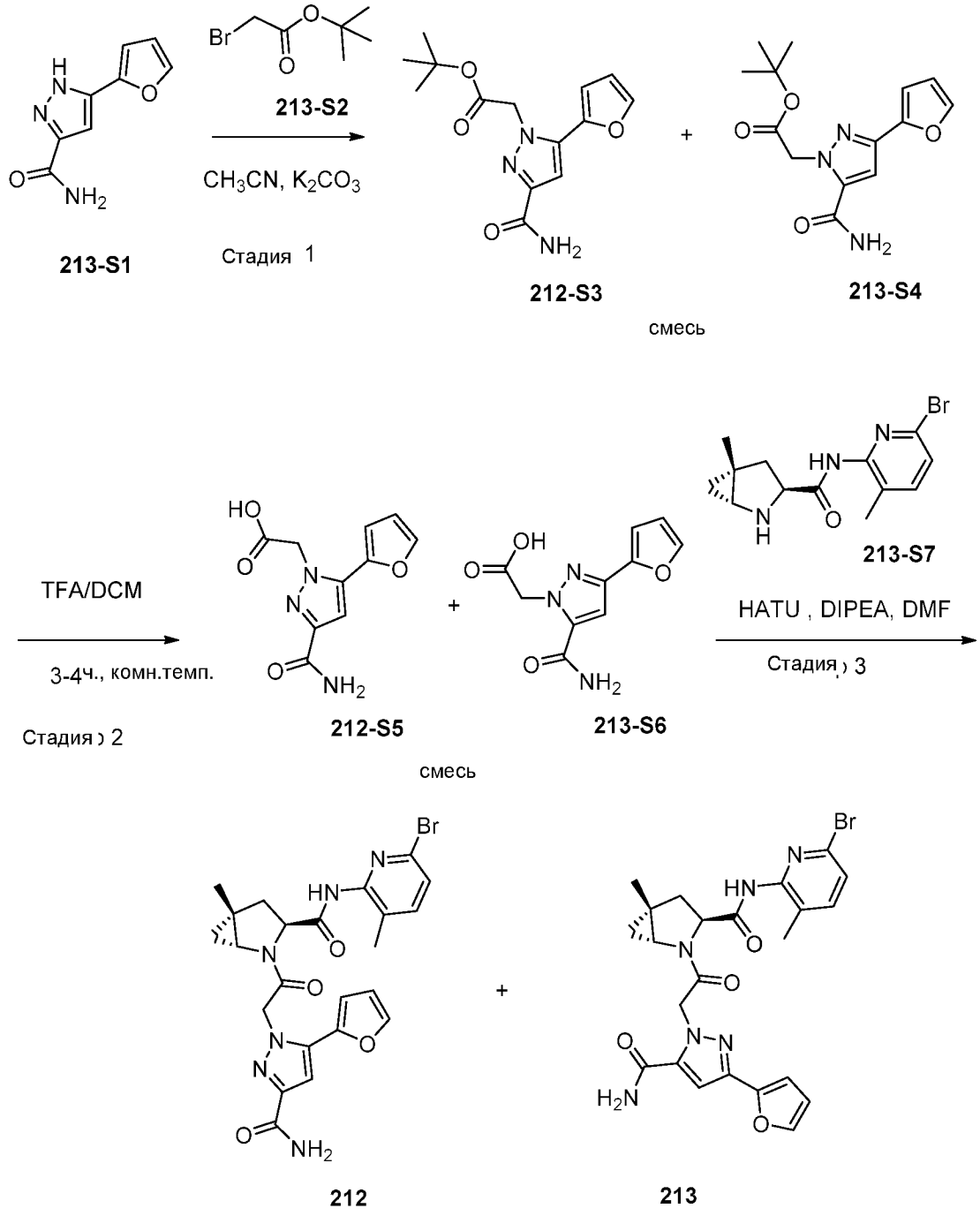

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (211-S3):** к раствору 5-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамида (**211-S1**, 1 экв.) в $CH_3CN$ (10 об.) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (**211-S2**, 1.1 экв.) и карбонат калия (1.1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали $CH_3CN$. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/EtOAc) с получением соединения **211-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота (211-S4):** к раствору соединения **211-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество (**211-S4**) переносили далее на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки.

**Стадия 3: 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (211):** к раствору соединения **211-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (2*S*,4*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **211**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 2.02 – 2.24 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 3.73 – 3.89 (m, 1H), 4.00 – 4.17 (dd, *J* = 12.9, 21.3 Гц, 1H), 4.62 – 4.71 (t, *J* = 8.3 Гц, 1H), 5.03 – 5.13 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.34 – 5.58 (m, 2H), 6.81 – 6.92 (d, *J* = 2.7 Гц, 1H), 7.26 – 7.31 (s, 1H), 7.33 – 7.37 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.46 – 7.57 (m, 2H), 7.71 – 7.78 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.84 – 7.89 (m, 1H), 8.03 – 8.12 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 8.57 – 8.75 (m, 2H), 10.18 – 11.70 (s, 1H).

**Схема 80. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (212) и (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-**

**метилпиридин-2-ил)-2-(2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (213)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат и *трет*-бутил 2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (212-S3 и 213-S4):** к раствору 5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (**213-S1**, 1 экв.) в $CH_3CN$ (10 об.) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (**213-S2**, 1.1 экв.) и карбонат калия (1.1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали $CH_3CN$. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (элюируя EtOAc/DCM) с получением смеси соединений **212-S3** и **213-S4**. Эту смесь переносили далее как смесь без дополнительной очистки.

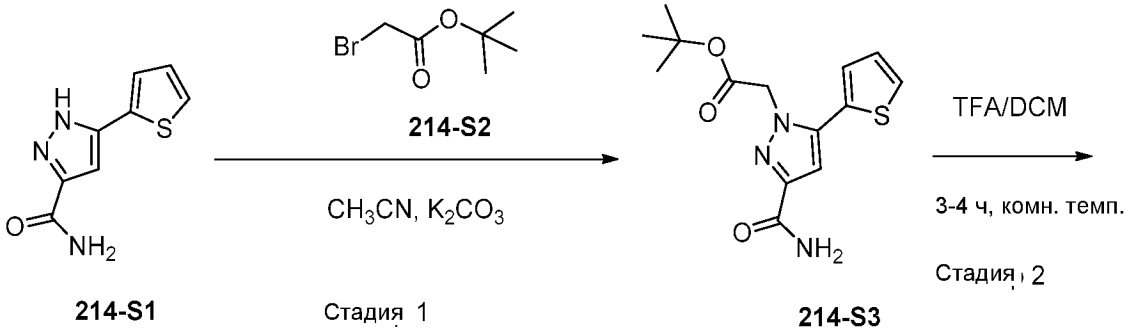
**Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота и 2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота (212-S5 и 213-S6):** к раствору соединения **212-S3** и **213-S4** (1 экв., смесь) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество (смесь **212-S5** и **213-S6**) переносили далее как смесь без дополнительной очистки.

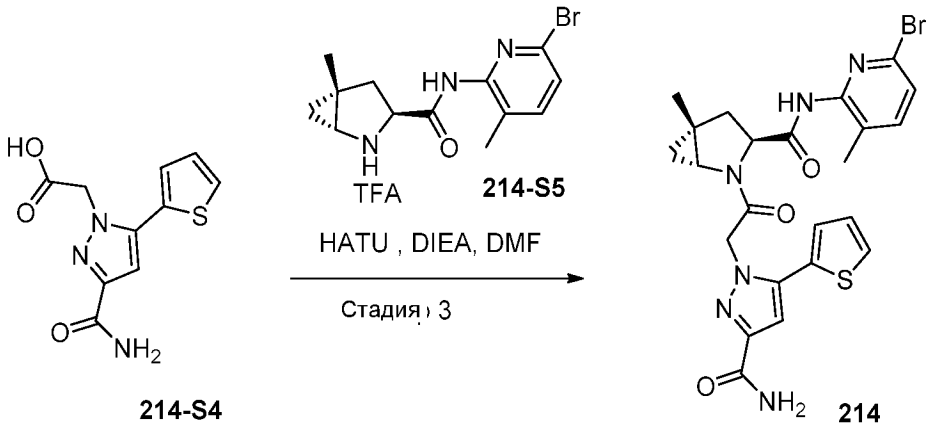
**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (212) и (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (213):** к раствору соединения **212-S5** и **213-S6** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**213-S7**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединений **212 и 213**.

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (212)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.87 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Гц, 1H), 0.99 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 1.21 – 1.34 (m, 4H), 1.94 – 2.08 (m, 4H), 3.51 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Гц, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.5, 9.2 Гц, 1H), 5.38 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 6.60 (dd, *J* = 1.8, 3.5 Гц, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.4 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 10.28 (s, 1H).

**(1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (213)**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.83 – 0.93 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.20 – 1.32 (m, 4H), 1.98 – 2.10 (m, 4H), 3.37 – 3.43 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.0, 9.2 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 5.69 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 6.58 (dd, *J* = 1.7, 3.4 Гц, 1H), 6.69 (t, *J* = 3.9 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.42 – 7.50 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

**Схема 81. Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (214)**



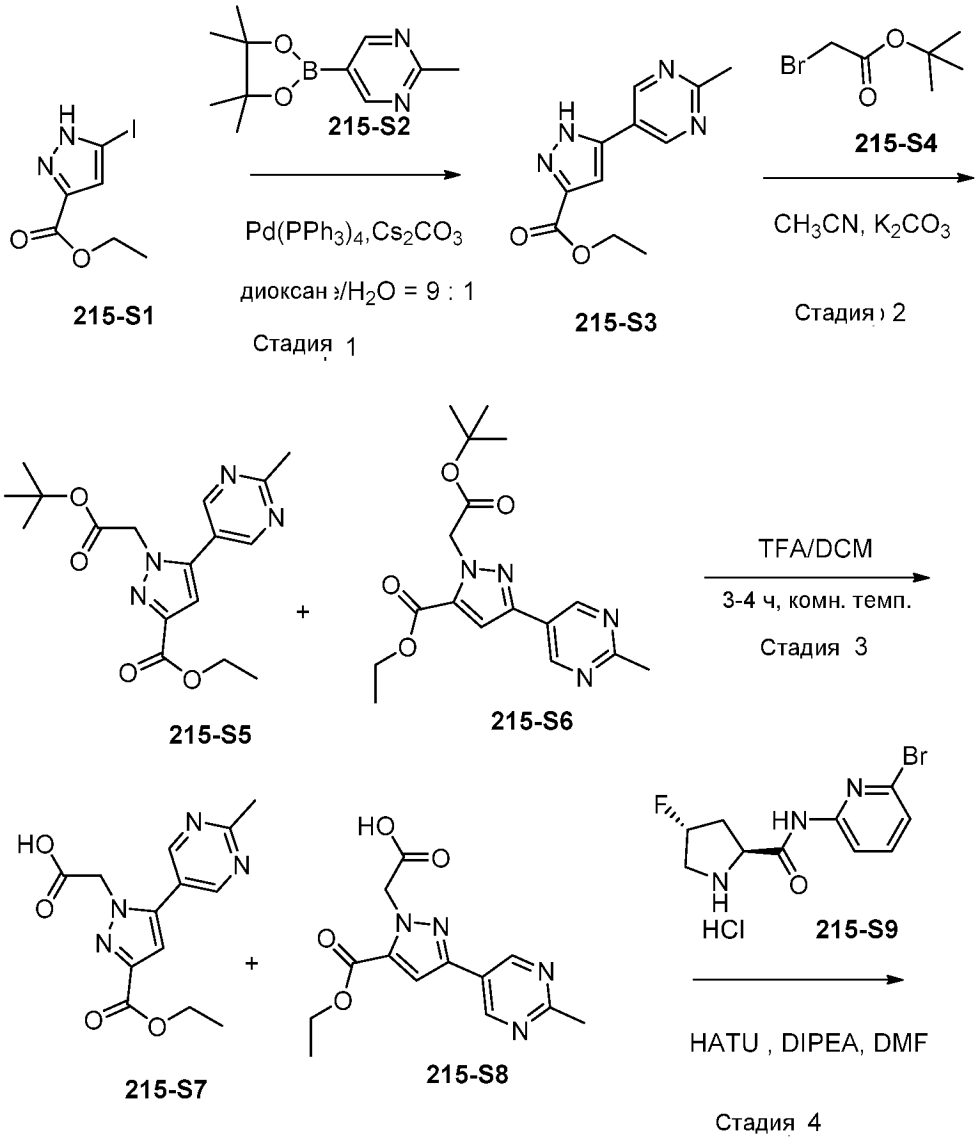


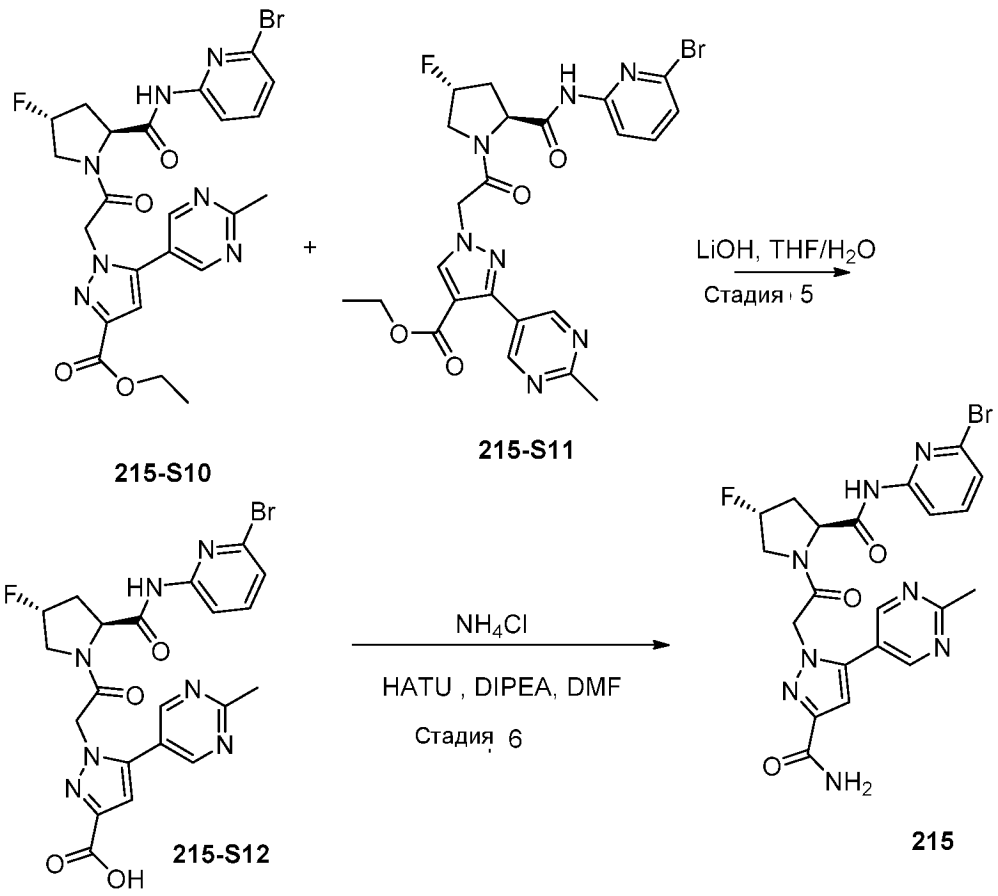

**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (214-S3):** к раствору 5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамида (**214-S1**, 1 экв.) в $CH_3CN$ (10 об.) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (**214-S2**, 1.1 экв.) и карбонат калия (1.1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали $CH_3CN$. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/EtOAc) с получением соединения **214-S3**.

**Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота (214-S4):** к раствору соединения **214-S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество (**214-S4**) использовали сразу на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (214):** к раствору соединения **214-S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**214-S5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **214**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.77 (dd, $J$ = 2.3, 5.3 Гц, 1H), 0.93 (t, $J$ = 5.4 Гц, 1H), 1.09 – 1.32 (m, 4H), 1.98 – 2.05 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 3.47 (dd, $J$ = 2.3, 5.6 Гц, 1H), 4.38 (dd, $J$ = 5.5, 9.2 Гц, 1H), 5.24 (d, $J$ = 17.4 Гц, 1H), 5.44 (d, $J$ = 17.4 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.13 (dd, $J$ = 3.7, 5.1 Гц, 1H), 7.24 – 7.33 (m, 2H), 7.46 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 7.9 Гц, 1H), 7.70 (dd, $J$ = 1.1, 5.1 Гц, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Схема 82. Синтез 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамида (215)**


215-S2
215-S1
Pd(PPh3)4,Cs2CO3
диоксан :/H2O = 9 : 1
Стадия 1
215-S3
215-S4
CH3CN, K2CO3
Стадия 2
215-S5
215-S6
TFA/DCM
3-4 ч, комн. темп.
Стадия 3
215-S7
215-S8
215-S9
HCl
HATU , DIPEA, DMF
Стадия 4




215-S10

215-S11

215-S12

215

**Стадия 1: Этил 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (215-S3):** к раствору этил 5-иодо-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**215-S1**, 1 экв.) в диоксане/$H_2O$ (9:1, 10 об.) добавляли соединение **215-S2** (1 экв.), $Cs_2CO_3$ (3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **215-S3**.

**Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат и этил 1-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (215-S5 и 215-S6):** к раствору этил 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**215-S3**, 1 экв.) в $CH_3CN$ (10 об.) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (**215-S2**, 1.1 экв.) и карбонат калия (1.1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали $CH_3CN$. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/EtOAc) с получением смеси соединений **215-S5** и **215-S6**. Смесь переносили далее без дополнительной очистки.

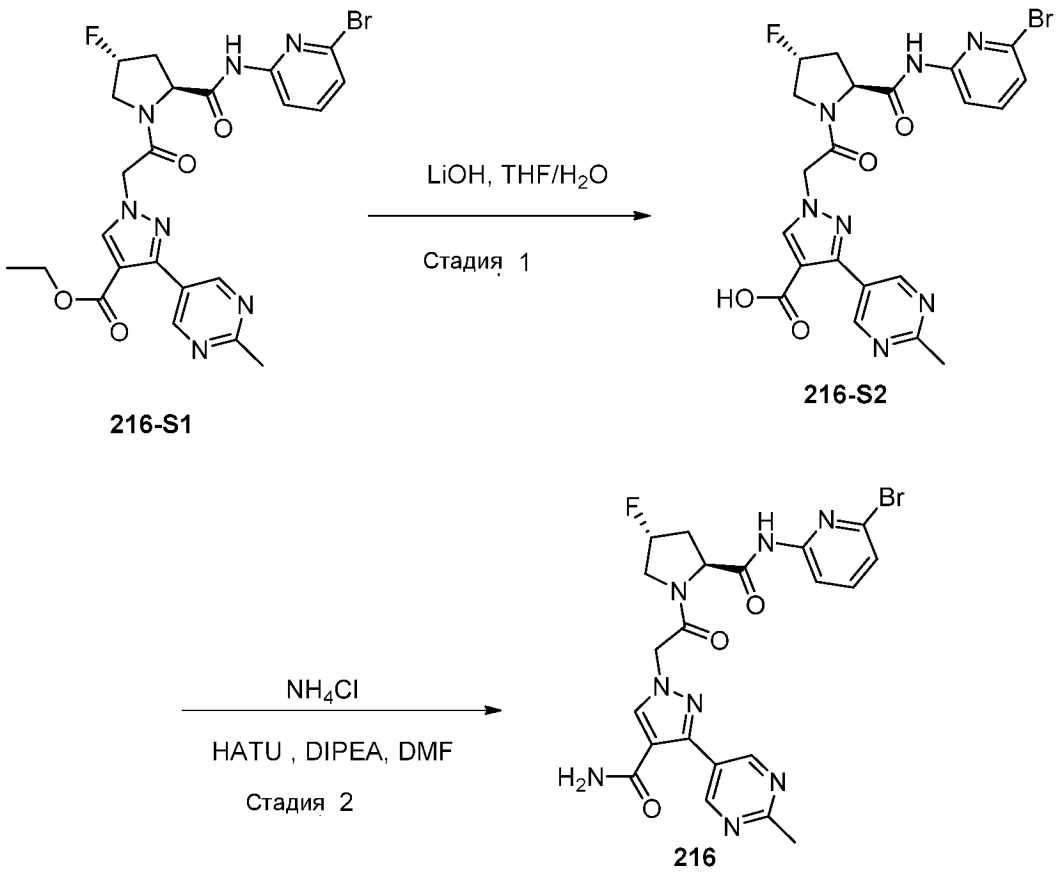
**Стадия 3: 2-(3-(Этоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота и 2-(5-(этоксикарбонил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота (215-S7 и 215-S8):** к раствору соединений **215-S5** и **215-S6** (1 экв., смесь) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Полученное вещество (смесь **215-S7** и **215-S8**) переносили далее без дополнительной очистки.

**Стадия 4: Этил 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (215-S10)** и **Этил 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат (215-S11):** к раствору соединений **215-S7** и **215-S8** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли (2*S*,4*R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**215-S9**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением отдельных чистых соединений **215-S10** и **215-S11**.

**Стадия 5: 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (215-S12):** к раствору этил 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**215-S10**, 1 экв.) в THF/$H_2O$ (3:1, 10 об.) добавляли LiOH (2.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ. Оставшуюся воду нейтрализовали, используя 2 н. HCl, затем твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **215-S12**.

**Стадия 6: 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид (215):** к раствору соединения **215-S12** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли $NH_4Cl$ (3 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **215**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 2.03 – 2.23 (m, 1H), 2.52 – 2.58 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.81 – 3.98 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 21.9 Гц, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.36 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 5.41 – 5.57 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.97 – 8.06 (m, 2H), 9.00 (d, *J* = 3.7 Гц, 2H), 10.98 (s, 1H).

**Схема 83. Синтез 1-(2-((2*S*,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (216)**

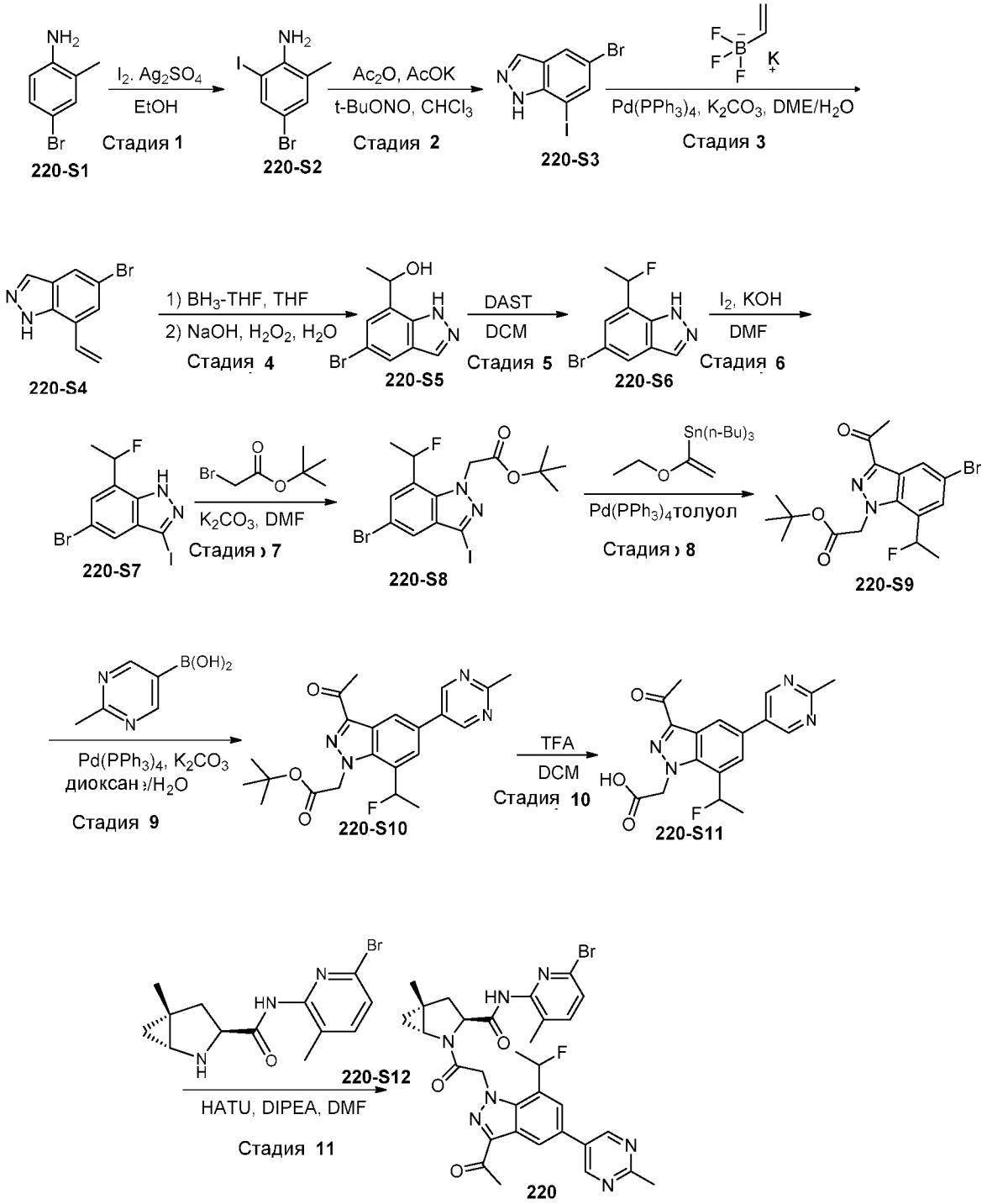



**216-S1** **216-S2** **216**

**Стадия 1: 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота (216-S2):** к раствору этил 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (**216-S1**, 1 экв.) в THF/$H_2O$ (3:1, 10 об.) добавляли LiOH (2.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ. Оставшуюся воду нейтрализовали, используя 2 н. HCl, затем твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **216-S2**.

**Стадия 2: 1-(2-((2*S*,4*R*)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (216):** к раствору соединения **216-S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере аргона добавляли $NH_4Cl$ (3 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH) с получением соединения **216**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 1.92 – 2.12 (m, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.1 Гц, 3H), 3.64 – 3.83 (m, 1H), 3.94 – 4.08 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.5 Гц, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 5.31 – 5.50 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.19 – 7.29 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.62 – 7.71 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 2H), 10.94 (s, 1H).

**Схема 84: Синтез (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-(1-фторэтил)-5-(2- метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (220)**




**Стадия 1: 4-Бром-2-иодо-6-метиланилин (220-S2):** к раствору соединения **220-S1** (5 г, 26.88 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли $I_2$ (6.828 г, 26.88 ммоль) и $Ag_2SO_4$ (8.382 г, 26.88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, с

получением соединения **220-S2** (6.31 г, 75.5%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 312 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-Бром-7-иодо-1*H*-индазол (220-3):** к раствору соединения **220-S2** (6.31 г, 20.29 ммоль) и ацетата калия (2.386 г, 24.35 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл) добавляли уксусный ангидрид (6.209 г, 60.87 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 60°C и добавляли *трет*-бутил нитрит (10.3 г, 0.1 моль), и реакцию перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и 6 н. HCl (об./об. = 1:1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь подщелачивали 10 н. водным раствором NaOH и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (100: 1 до 8: 1), с получением соединения **220-S3** (3.73 г, 57.1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 323 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 5-Бром-7-винил-1*H*-индазол (220-S4):** к раствору соединения **220-S3** (1.9 г, 5.92 ммоль) в DME/$H_2O$ (40 мл, об./об.=3/1) добавляли трифтор(винил)борат калия (0.793 г, 5.92 ммоль), $K_2CO_3$ (0.980 г, 7.10 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.684 г, 0.59 ммоль). Смесь дегазировали в атмосфере $N_2$ три раза и перемешивали при 85°C в атмосфере $N_2$ в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (100: 1 до 8: 1) с получением соединения **220-S4** (0.78 г, 59.4%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 223 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: 1-(5-Бром-1*H*-индазол-7-ил)этанол (220-S5):** к раствору соединения **220-S4** (0.78 г, 3.51 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли $BH_3$-THF (1.13 мл, 1 M в THF) по каплям при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 3 н. водный раствор NaOH с последующим добавлением 30% $H_2O_2$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (100:1 до 6:1), с получением соединения **220-S5** (170 мг, 20.1%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 242 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 5-Бром-7-(1-фторэтил)-1*H*-индазол (220-S6):** к раствору соединения **220-S5** (0.16 г, 0.66 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли DAST (0.22 г, 1.33 ммоль) по каплям при -70°C в атмосфере $N_2$. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили водным раствором $NaHCO_3$ при 0°C и разбавляли DCM. Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (100:1 до 6:1), с получением соединения **220-S6** (70 мг, 43.5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 244 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 5-Бром-7-(1-фторэтил)-3-иодо-1*H*-индазол (220-S7):** к раствору соединения **220-S6** (70 мг, 0.29 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли KOH (40 мг, 0.72 ммоль) с последующим добавлением $I_2$ (110 мг, 0.43 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили водным раствором $Na_2S_2O_3$, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали

рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (80:1 до 6:1), с получением соединения **220-S7** (80 мг, 75.5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 370 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: *трет*-Бутил 2-(5-бром-7-(1-фторэтил)-3-иодо-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (220-S8):** к раствору соединения **220-S7** (80 мг, 0.22 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли $K_2CO_3$ (75 мг, 0.54 ммоль) и *трет*-бутил 2-бромацетат (46 мг, 0.24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли $H_2O$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (100:1 до 20:1), с получением соединения **220-S8** (50 мг, 47.7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 485 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-7-(1-фторэтил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (220-S9):** к раствору соединения **220-S8** (50 мг, 0.10 ммоль) в сухом толуоле (3 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (45 мг, 0.12 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг, 0.01 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере $N_2$ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0.5 М водной HCl, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (80:1 до 8:1), с получением соединения **220-S9** (30 мг, 73.2% выход) в виде молочно-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 399 $(M+H)^+$.

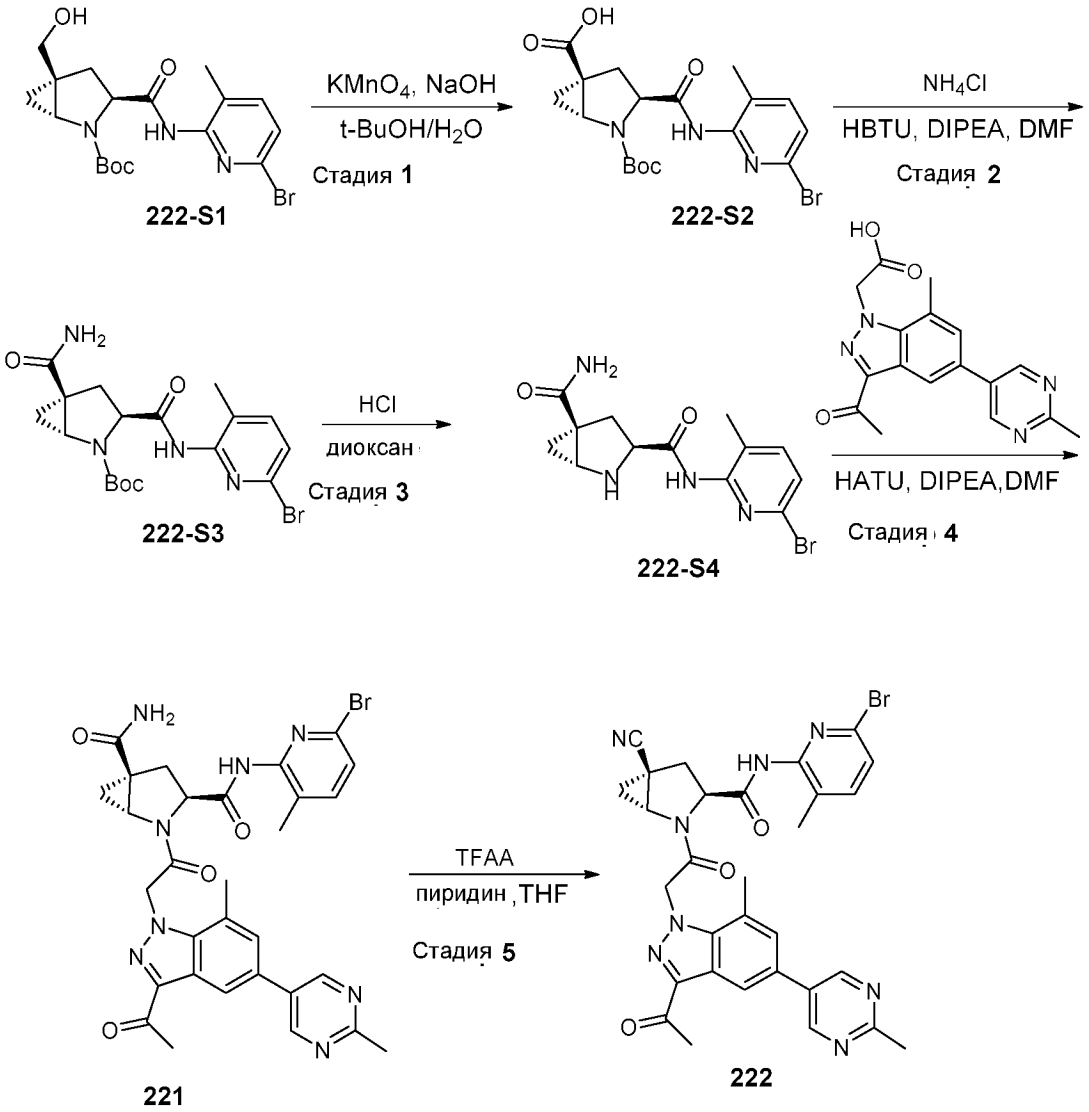
**Стадия 9: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (220-S10):** в круглодонную колбу загружали соединение **220-S9** (30 мг, 0.075 ммоль), 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (11 мг, 0.083 ммоль), $K_2CO_3$ (26 мг, 0.19 ммоль) в диоксане/$H_2O$ (2 мл, об./об. = 5:1). К смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (9 мг, 0.008 ммоль) в атмосфере $N_2$, и реакцию перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (50:1 до 3:1), с получением соединения **220-S10** (18 мг, 58.1% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 413 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: 2-(3-Ацетил-7-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (220-S11):** к раствору соединения **220-S10** (18 мг, 0.044 моль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Растворитель удаляли, и остаток промывали эфиром и высушивали под вакуумом с получением соединения **220-S11** (10 мг, 64.3% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 357 $(M+H)^+$.

**Стадия 11: (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (220):** к смеси соединения **220-S11** (9 мг, 0.025 ммоль) и соединения **220-S12** (10 мг, 0.032 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (15 мг, 0.12 ммоль) с последующим добавлением HATU (24 мг, 0.064 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ с получением **220** (2 мг, 12.5%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.03 (s, 2H), 8.68 – 8.62 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.44 – 6.05 (m, 1H), 6.03 – 5.78 (m, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 1.6 Гц, 3H), 2.63 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 1H), 1.03 – 0.97 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 648 $(M+H)^+$.

**Схема 85: Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*3-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,5-дикарбоксамида (221) и (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (222)**




**Стадия 1: (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-карбоновая кислота (222-S2):** к смеси соединения **222-S1** (380 мг, 0.89 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) добавляли водный NaOH (3.12 мл, 1 M, 3.12 ммоль) с последующим добавлением перманганата

калия (281 мг, 1.78 ммоль), растворенного в воде (20 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при 30°C в течение ночи, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток подкисляли 2 н. водной HCl и экстрагировали DCM/*i*-PrOH (3/1, об./об.) дважды. Объединенные органические слои высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH= 50/1) с получением соединения **222-S2** (220 мг, 57.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 440/442 $(M+H)^+$.

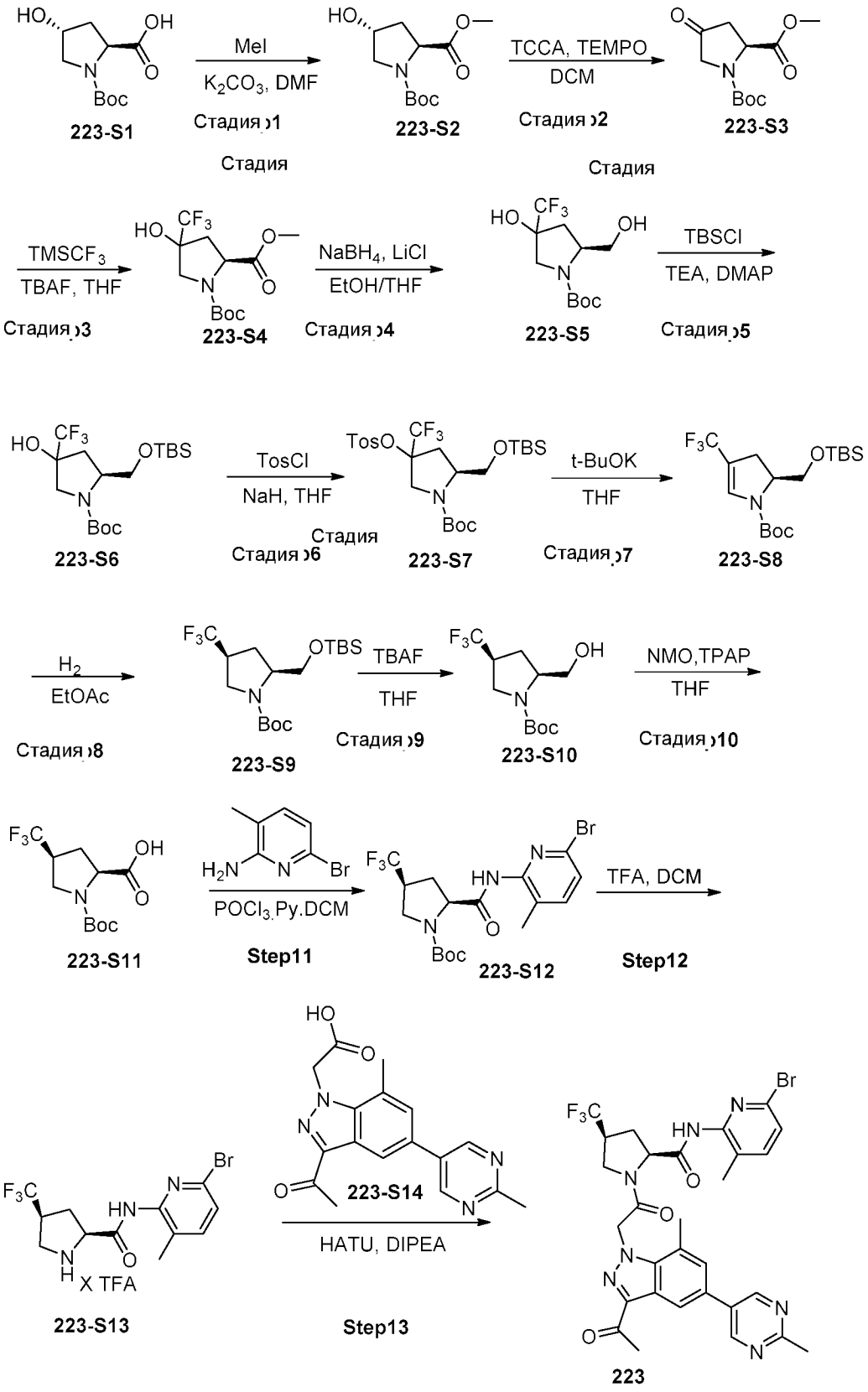
**Стадия 2: (1*R*,3*S*,5*S*)-*трет*-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-карбамоил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (222-S3):** к смеси соединения **222-S2** (220 мг, 0.50 ммоль) и хлорида аммония (53 мг, 2.50 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HBTU (379 мг, 1.0 ммоль) и DIPEA (0.16 мл, 1.0 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH = 60/1) с получением соединения **222-S3** (200 мг, 90.1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 439/441 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*S*)-$N^3$-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,5-дикарбоксамид (222-4):** к раствору соединения **222-S3** (80 мг, 0.18 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения **222-S4** (80 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 339/341 $(M+H)^+$

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-$N^3$-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,5-дикарбоксамид (221):** к раствору соединения **222-S4** (80 мг, 0.18 ммоль), 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусной кислоты (59 мг, 0.18 ммоль) и HATU (138 мг, 0.36 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.12 мл, 0.73 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH = 60/1) с получением **221** (30 мг, 25.6% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.67– 2.80 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 0.85-0.89 (m, 2H).ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645/647 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (222):** к раствору **221** (20 мг, 0.03 ммоль) и пиридина (4.9 мг, 0.06 ммоль) в сухом THF (3 мл) добавляли TFAA (31.5 мг, 0.25 ммоль). Реакцию перемешивали при 60°C в течение 12 часов и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением **222** (3.5 мг, 17.5% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 2.67– 2.80 (m, 9H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.85-0.89 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z:627/629 $(M+H)^+$.

**Схема 86: Синтез (2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамида (223)**




**Стадия 1: (2*S*,4*R*)-1-*трет*-Бутил 2-метил 4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (223-S2):** к раствору соединения **223-S1** (10 г, 43.7 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли $K_2CO_3$ (18.1 г, 131.3 ммоль) с последующим

добавлением MeI (9.31 г, 65.6 ммоль) при 0°C, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 5:1 до 2:1) с получением соединения **223-S2** (10.1 г, 94.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 246 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (*S*)-1-*трет*-Бутил 2-метил 4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (223-S3):** к раствору соединения **223-S2** (10 г, 41.2 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли TCCA (10.04 г, 43.2 ммоль) с последующим добавлением TEMPO (64.3 мг, 0.41 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, фильтрат промывали насыщенным раствором карбоната калия и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **223-S3** (8 г, 80.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 244 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (2*S*)-1-*трет*-Бутил 2-метил 4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (223-S4):** к раствору соединения **223-S3** (6 г, 24.7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли $TMSCF_3$ (5.26 г, 37.0 ммоль) с последующим добавлением TBAF (0.15 мл, 0.15 ммоль, 1 моль/л в THF) при 0°C, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водным раствором $NH_4Cl$ и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20: 1) с получением соединения **223-S4** (4.4 г, 56.8% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 314 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (2*S*)-*трет*-Бутил 4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S5):** к раствору соединения **223-S4** (4.4 г, 14.1 ммоль) в THF (56 мл) добавляли LiCl (1.31 г, 30.91 ммоль) и NaBH4 (1.33 г, 35.1 ммоль) с последующим добавлением по каплям EtOH (112 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали при 0°C и подкисляли до pH=4 с 10% водным раствором лимонной кислоты. Смесь экстрагировали DCM и промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 15:1) с получением соединения **223-S5** (3.4 г, 85.0% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 286 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (2*S*)-*трет*-Бутил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S6):** к раствору соединения **223-S5** (3.4 г, 11.9 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TEA (1.2 г, 11.9 ммоль) и TBDMSCl (2.15 г, 14.28 ммоль) при 0°C, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере $N_2$. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 60:1) с получением соединения **223-S6** (4.2 г, 88.3% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 400 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (2*S*)-*трет*-Бутил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(тозилокси)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S7):** к раствору соединения **223-S6** (4 г, 10.0 ммоль) в THF (40

мл) добавляли NaH (802 мг,20.0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли тозилхлорид (3.82 г, 20.0 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере $N_2$. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NH_4Cl$, и смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 80:1) с получением соединения **223-S7** (4.9 г, 88.5%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 554 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (*S*)-*трет*-Бутил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (223-S8):** к раствору соединения **223-S7** (4.2 г, 7.59 ммоль) в THF (40 мл) добавляли *t*-BuOK (1.70 г, 15.19 ммоль) при -78°C, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере $N_2$. Реакцию гасили холодной водой, и смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 80:1) с получением соединения **223-S8** (1.6 г, 55.3% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 382 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (2*S*,4*S*)-*трет*-Бутил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S9):** к раствору соединения **223-S8** (300 мг, 0.78 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли Pd/C (15 мг, 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере баллоного $H_2$ при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **223-S9** (280 мг, 93.3%) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 384 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: (2*S*,4*S*)-*трет*-Бутил 2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S10):** к раствору соединения **223-S9** (280 мг, 0.73 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBAF (1 моль/л в THF) (3.65 мл, 3.65 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **223-S10** (200 мг, 96.6% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 270 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: (2*S*,4*S*)-1-(*трет*-Бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновая кислота (223-S11):** к раствору соединения **223-S10** (200 мг, 0.72 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NMO (842 мг, 7.20 ммоль) и TPAP (25.2 мг, 0.073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:CH+OH = 50:1) с получением соединения **223-S11** (150 мг, 71.4%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 284 $(M+H)^+$.

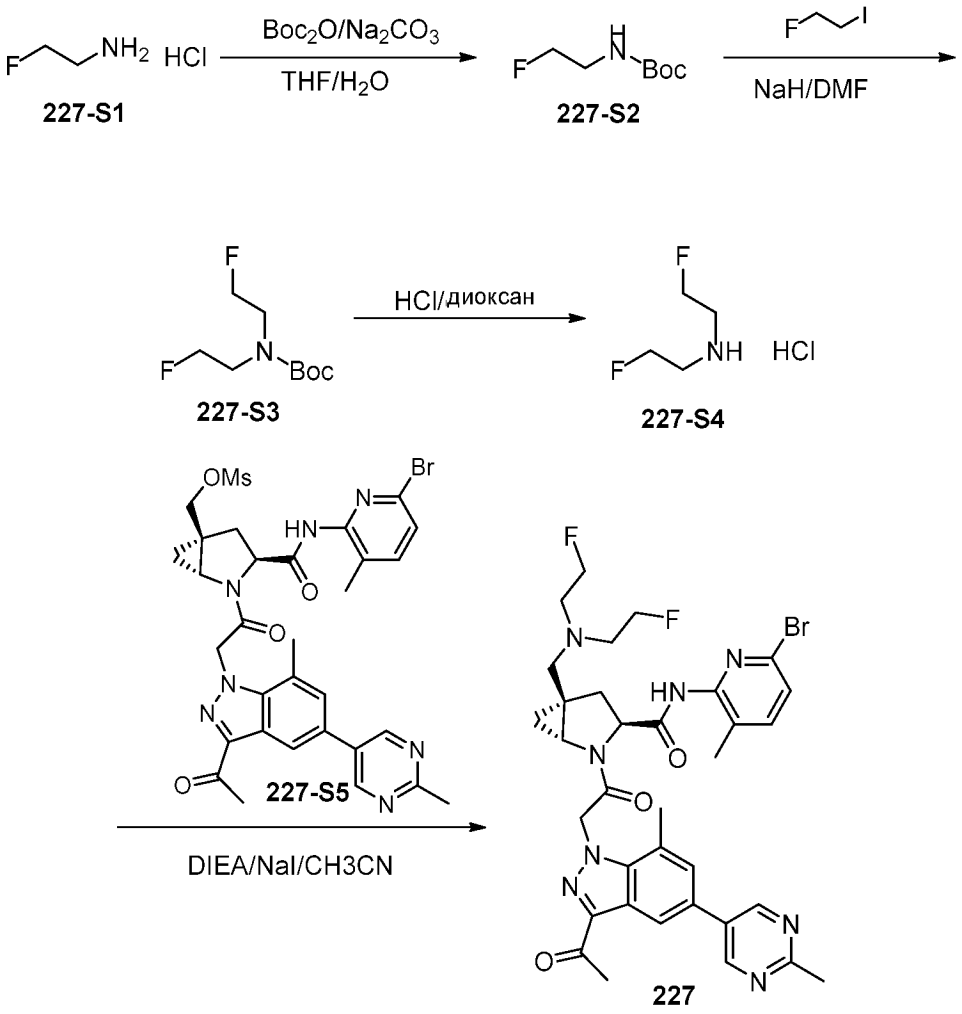
**Стадия 11: (2S,4S)-*трет*-Бутил 2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (223-S12):** к раствору соединения **223-S11** (50 мг, 0.18 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (33.3 мг, 0.18 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (71.1 мг, 0.90 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (27.54 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали

досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH = 50/1) с получением соединения **223-S12** (45 мг, 57.0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 452/454 $(M+H)^+$.

**Стадия 12: (2*S*,4*S*)-*N*-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид, TFA соль (223-S13):** к раствору соединения **223-S12** (45 мг, 0.10 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и затем концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **223-S13** (50 мг, 100.0% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 352/354 $(M+H)^+$.

**Стадия 13: (2*S*,4*S*)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (223):** к раствору соединения **223-S13** (50 мг, 0.10 ммоль), соединения **223-S14** (32.4 мг, 0.10 ммоль) и HATU (76.0 мг, 0.20 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.07 мл, 0.40 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **233** (5.2 мг, 7.9% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (d, *J* = 3.4 Гц, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.72 (t, *J* = 8.3 Гц, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 10.4 Гц, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.74 (s, 7H), 2.67 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.8 Гц, 1H), 2.08 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z:658/660 $(M+H)^+$.

**Схема 87: Синтез (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((бис(2-фторэтил)амино)метил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (227)**




**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-фторэтилкарбамат (227-S2):** к раствору **227-S1** (500 мг, 5.03 ммоль) в THF (5 мл)/$H_2O$ (5 мл) добавляли $NaHCO_3$ (1.69 г, 20.1 ммоль) и $Boc_2O$ (1.31 г, 6.03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали $H_2O$ раствором и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc =20:1 до 10:1) с получением соединения **227-S2** (400 мг, 48.8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 108(M-56+H)$^+$.

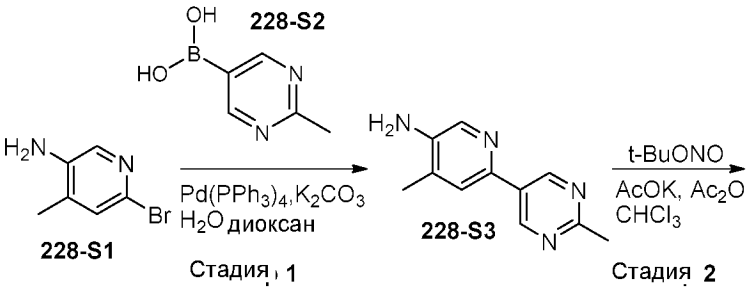
**Стадия 2: *трет*-Бутил бис(2-фторэтил)карбамат (227-S3):** к раствору **227-S2** (200 мг, 1.23 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (59 мг, 1.47 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли 1-фтор-2-иодоэтан (235 мг, 1.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли $H_2O$ при 0°C, экстрагировали EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc =30:1 до 20:1) с получением соединения **227-S3** (130 мг, 50.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 154(M-56+H)$^+$.

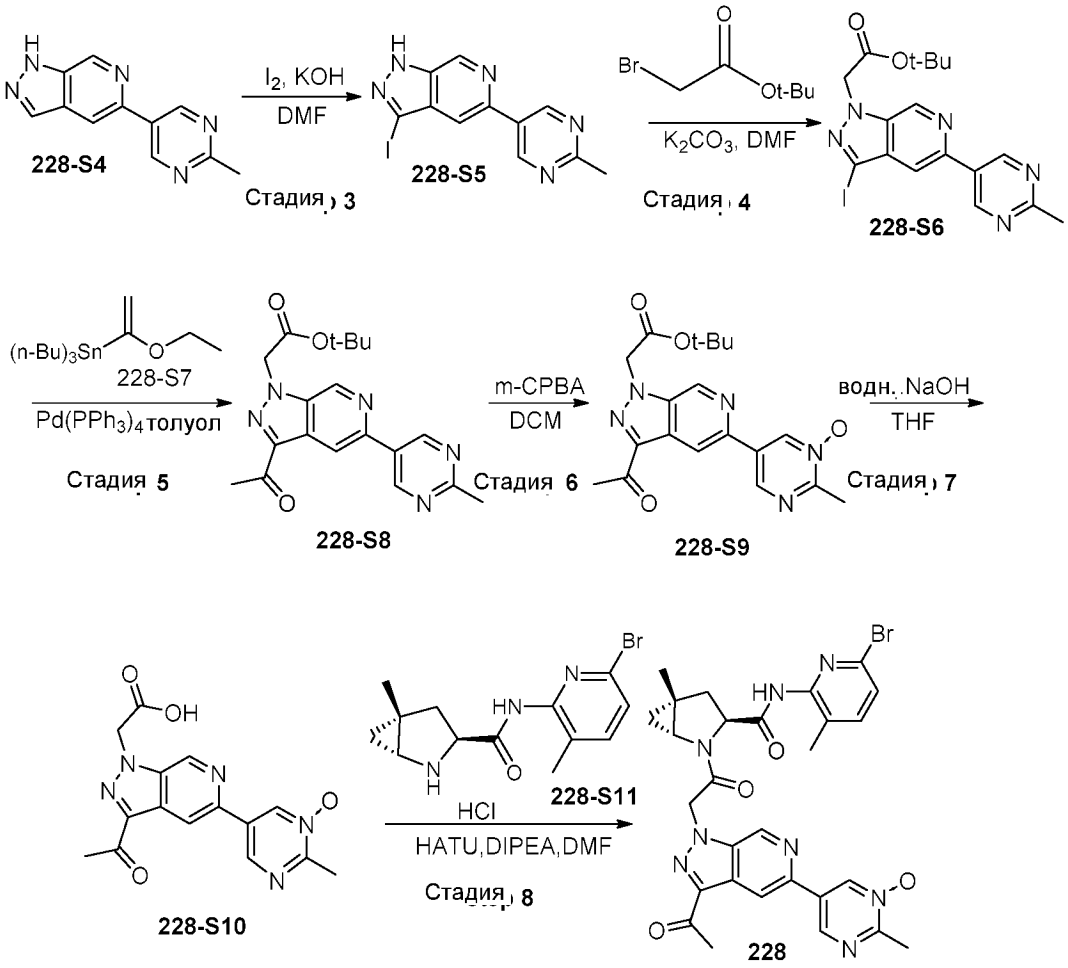
**Стадия 3: Бис(2-фторэтил)амин (227-S4):** к раствору соединения **227-S3** (130 мг, 0.62 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 М), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **227-S4** (120 мг, 100%) в виде белого твердого

вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 110 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-((бис(2-фторэтил)амино)метил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (227):** к раствору соединения **227-S5** (30 мг, 0.05 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.21 ммоль), NaI (8 мг, 0.05 ммоль) и соединение **227-S4** (120 мг, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разделяли EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH = 20/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **227** (1.3 мг, 3.6%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (s, 2H), 8.39 (d, *J* = 1.0 Гц, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.10 – 2.87 (m, 5H), 2.74 (s, 7H), 2.67 (s, 3H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.90 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z:723/725 $(M+H)^+$.

**Схема 88: Синтез 5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксида (228)**






**Стадия 1: 4-Метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)пиридин-3-амин (228-S3):** к смеси соединения **228-S1** (1.6 г, 8.6 ммоль), (2-метилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (2.14 г, 15.5 ммоль) и карбоната калия (3.0 г, 21.5 ммоль) в диоксане (18 мл) и воде (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.99 г, 0.86 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере $N_2$. Смесь охлаждали и фильтровали, и фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой высушивали $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который был перекристаллизован из EtOAc с получением соединения **228-S3** (750 мг, 43.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 201 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин (228-S4):** к смеси соединения **228-S3** (750 мг,3.55 ммоль) и ацетата калия (107 мг, 1.09 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (869 мг,8.51 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и затем нагревали до 60°C. Добавляли *трет*-бутилнитрит (831 мг, 8.05 ммоль) по каплям, и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который был перекристаллизован из EtOAc с получением соединения **228-S4** (300 мг, 40.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 212 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 3-Иодо-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин (228-S5):** к смеси соединения **228-S4** (300 мг, 1.42 ммоль) в DMF добавляли KOH (179 мг, 3.20 ммоль) и $I_2$ (541 мг, 2.13 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Смесь гасили 5% водным раствором $Na_2S_2O_3$ (10

мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением соединения **228-S5** (350 мг, 73.1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 338 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: *трет*-Бутил 2-(3-иодо-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (228-S6):** к смеси соединения **228-S5** (350 мг, 1.04 ммоль), *трет*-бутил 2-бромацетата (304 мг, 1.56 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли $K_2CO_3$ (287 мг, 2.08 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 5:1 до 1:1) с получением соединения **228-S6** (350 мг, 82.2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 452 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: *трет*-Бутил 2-(3-иодо-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (228-S8):** к смеси соединения **228-S6** (350 мг, 0.78 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (72 мг, 0.062 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (336 мг, 0.93 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили 0.5 н. гидрохлоридом (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 5:1 до 1:1) с получением соединения **228-S8** (270 мг, 94.3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 368 $(M+H)^+$.

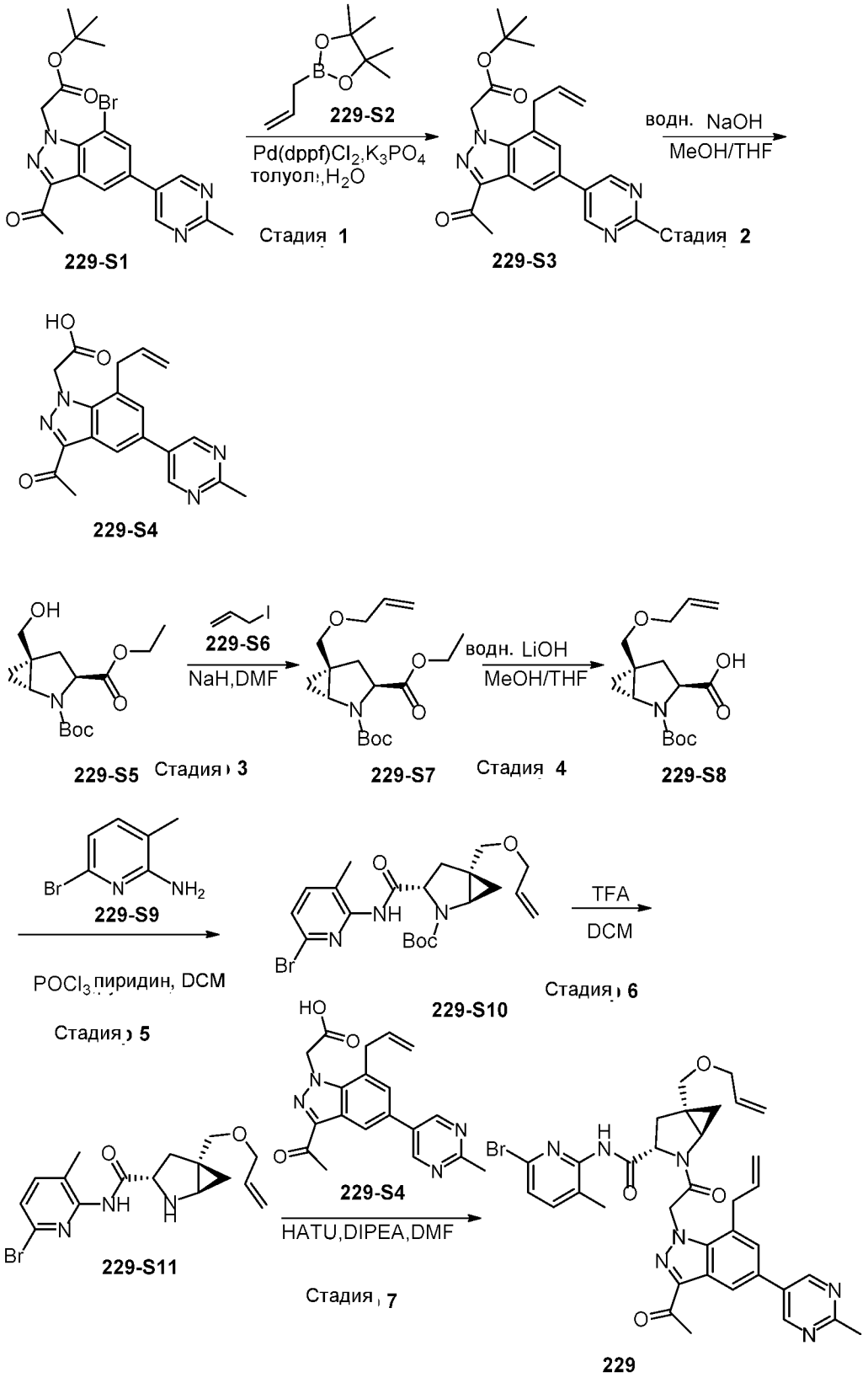
**Стадия 6: 5-(3-Ацетил-1-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (228-S9):** к раствору соединения **228-S8** (270 мг, 0.73 ммоль) добавляли *m*-CPBA (165 мг, 0.96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем гасили 5% раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM:MeOH=100:0 до 80:1) с получением соединения **228-S9** (110 мг, 39.3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 384$(M+H)^+$.

**Стадия 7: 5-(3-Ацетил-1-(карбоксиметил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (228-S10):** раствор NaOH (34 мг, 0.86 ммоль) в 1 мл воды добавляли к раствору соединения **228-S9** (110 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток переносили в эфир (20 мл) и дополнительное количество воды (10 мл). Органическую фазу отделяли, и водную фазу разбавляли EtOAc и затем подкисляли 1 н. HCl до приблизительно pH=5. Органическую фазу промывали рассолом и высушивали, концентрировали с получением соединения **228-S10** (80 мг, 84.2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 328 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: 5-(3-Ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (228):** к раствору соединения **228-S10** (80 мг, 0.244 ммоль), соединения **228-S11** (75 мг, 0.244 ммоль) и HATU (139 мг, 0.366 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (127 мг, 0.976 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию разбавляли EtOAc, промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **228** (14 мг, 9.3%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 9.32 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 9.17 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H),

7.63 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.07 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.43 (dd, J = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.53 – 2.57 (m, 1H), 2.05 – 2.11 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.07 – 1.13 (m, 1H), 0.98 – 1.04 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 619/621$(M+H)^+$.

**Схема 89: Синтез (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аллилоксиметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (229)**




**Стадия 1:** ***трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (229-3):** к смеси соединения **229-S1** (267 мг, 0.6 ммоль) и соединения **229-S2** (222 мг, 1.32 ммоль) в толуоле (10 мл) и $H_2O$

(2 мл) добавляли $K_3PO_4$ (382 мг, 1.8 ммоль) с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2$ (44 мг, 0.06 ммоль). Реакцию перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере $N_2$. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc =20:1 до 2:1) с получением соединения **229-S3** (194 мг, 79.5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 407$(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (229-S4):** к смеси соединения **229-S3** (130 мг, 0.32 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1) добавляли водный раствор NaOH (39 мг, 0.96 ммоль в 2 мл воды). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали эфиром. Водный слой отбирали и подкисляли водным раствором HCl (1 н.) до приблизительно pH=5. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM/MeOH (20 мл x 2, 10:1, об./об.), и объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **229-S4** (73 мг, 65.2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 351$(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-*трет*-Бутил 3-этил 5-(аллилоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (229-S7):** к смеси соединения **229-S5** (1.37 г, 4.8 ммоль) в сухом DMF (20 мл) добавляли NaH (384 мг, 9.6 ммоль) при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем добавляли соединение **229-S6** (3.24 г, 19.2 ммоль) при 0°C порциями. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и смесь гасили насыщенным водным раствором $NH_4Cl$. Реакцию экстрагировали DCM, и органический слой высушивали и концентрировали с получением сырого соединения **229-S7** (1.56 г, 99.9% выход) в виде бесцветного масла, которое переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 348$(M+Na)^+$.

**Стадия 4: (1*R*,3*S*,5*S*)-5-(Аллилоксиметил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (229-S8):** к смеси соединения **229-S7** (1.56 г, 4.8 ммоль) в MeOH/THF (20 мл, 1:1) добавляли водный раствор NaOH (384 мг, 9.6 ммоль в 10 мл воды). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем разбавляли водой (20 мл). Реакцию экстрагировали эфиром, и водный слой отбирали и подкисляли водным раствором HCl (1 н.) до pH приблизительно 5. Смесь экстрагировали DCM/MeOH (20 мл x 2, 10:1, об./об.), и объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **229-S8** (630 мг, 44.0%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 320$(M+Na)^+$.

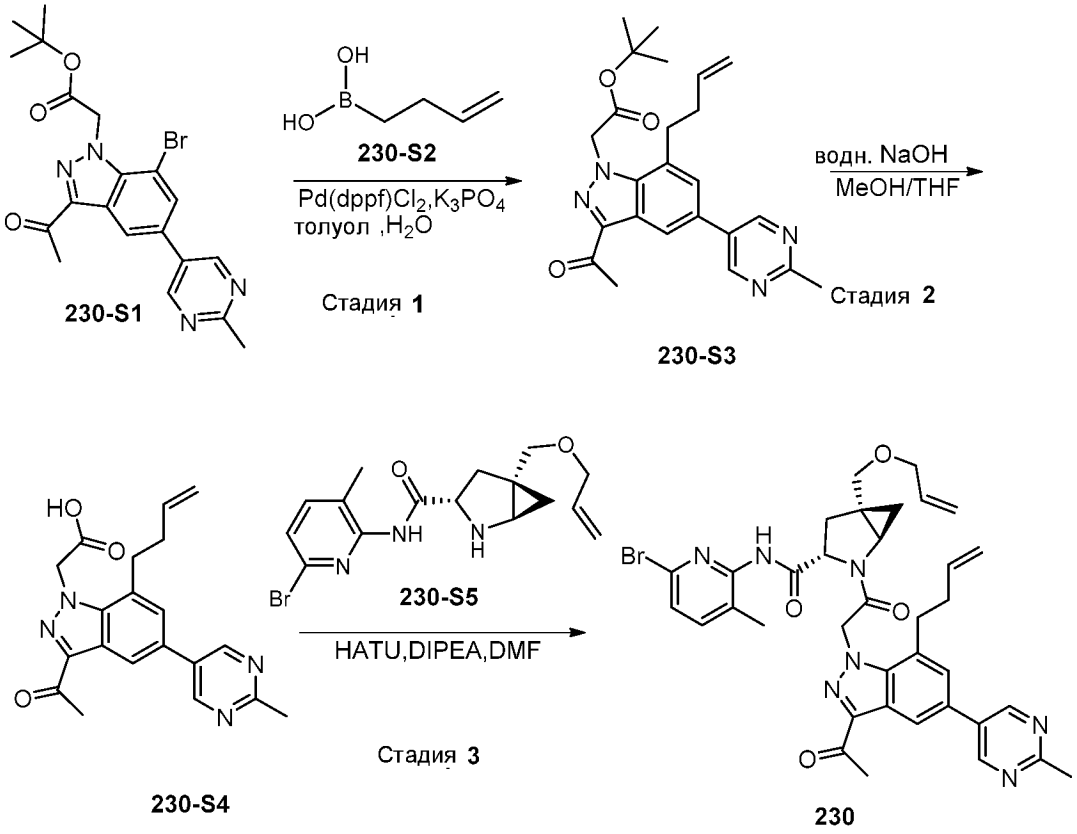
**Стадия 5: (1*R*,3*S*,5*S*)-*трет*-Бутил 5-(аллилоксиметил)-3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (229-S10):** к раствору соединения **229-S8** (210 мг, 0.71 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (133 мг, 0.71 ммоль) в сухом DCM (6 мл) добавляли пиридин (280 мг, 3.55 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (120 мг, 0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем гасили ледяной водой и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc = 12:1) с получением соединения **229-S10** (150 мг, 67.2%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 466/468 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1*R*,3*S*,5*S*)-5-(Аллилоксиметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (229-S11):** к раствору соединения **229-S10** (150 мг, 0.32 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл)

при комнатной температуре в атмосфере $N_2$. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и смесь концентрировали с получением соединения **229-S11** (100 мг, 85.5%) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 366$(M+H)^+$.

**Стадия 7: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аллилоксиметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (229):** к раствору соединения **229-S11** (100 мг, 0.21 ммоль), соединения **229-S4** (73 мг, 0.21 ммоль) и HATU (160 мг, 0.42 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (110 мг, 0.84 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя DCM:MeOH =100:0 до 80:1) с получением соединения **229** (130 мг, 88.4%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.40 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.17 – 6.26 (m, 1H), 5.86 - 5.97 (m, 2H), 5.65 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.3, 1.9 Гц, 1H), 5.18 (t, *J* = 9.9 Гц, 2H), 4.91 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.48 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Гц, 1H), 4.07 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Гц, 1H), 3.99 (dd, *J* = 13.2, 5.3 Гц, 1H), 3.78 – 3.86 (m, 1H), 3.67 – 3.75 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 10.6 Гц, 1H), 3.47 (d, *J* = 10.7 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H),2.24 – 2.35 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.17 – 1.21 (m, 1H), 1.03 – 1.08 (m, 1H).ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 698/700 $(M+H)^+$.

**Схема 90: Синтез (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)метилсульфонил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (230)**

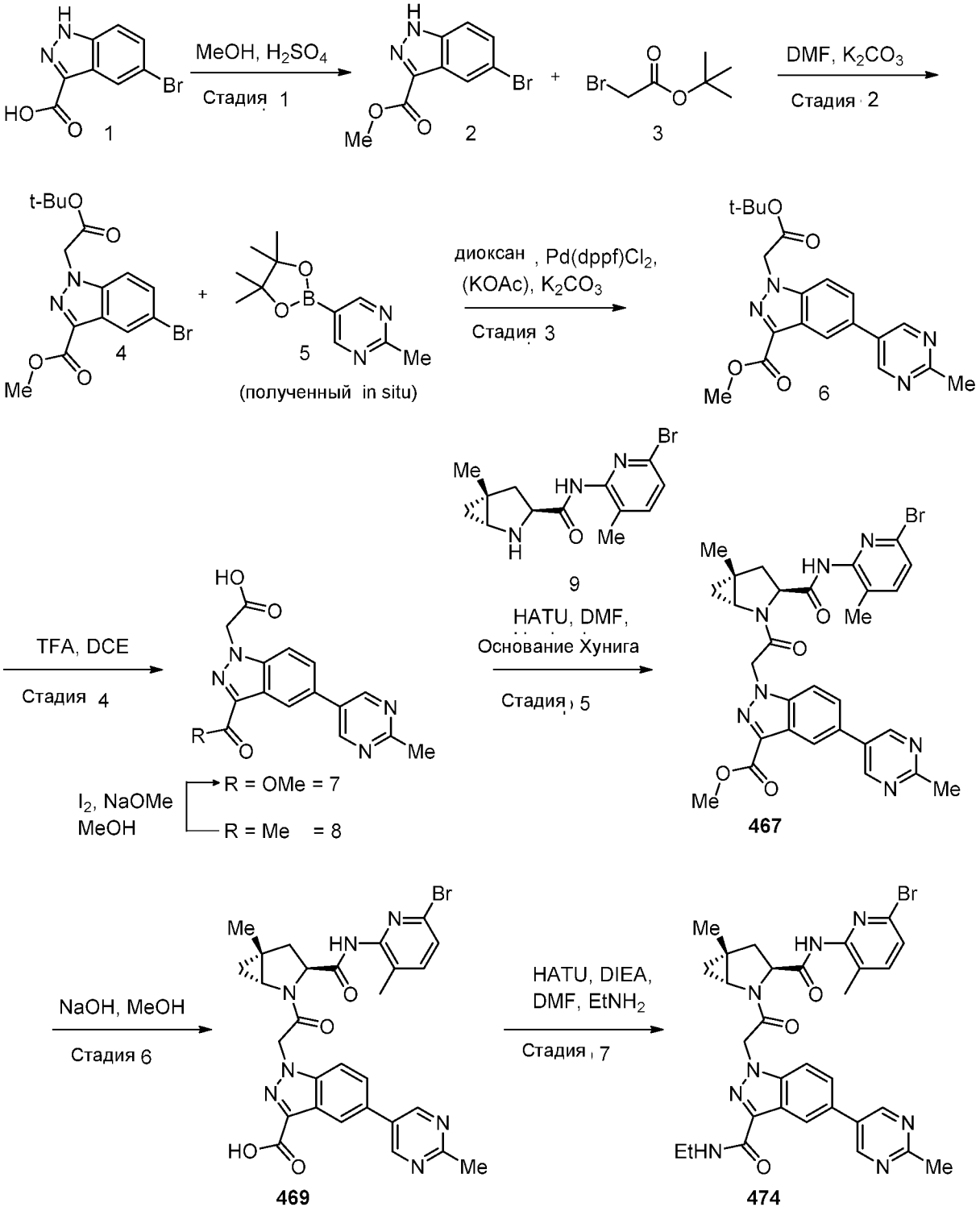


**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-(бут-3-енил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (230-3):** к смеси соединения **230-S1** (444 мг, 1 ммоль) и соединения **230-S2** (200 мг, 2 ммоль) в толуоле (15 мл) и $H_2O$ (3 мл) добавляли $K_3PO_4$ (637 мг, 3 ммоль) с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2$ (74 мг, 0.1 ммоль). Реакцию перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере $N_2$, затем смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:ацетон = 20:1 до 12:1) с получением соединения **230-S3** (354 мг, 84.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 421$(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-(3-Ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (230-S4):** к смеси соединения **230-S3** (354 мг, 0.843 ммоль) в MeOH/THF (12 мл, 1:1) добавляли 3 мл водного раствора NaOH (101 мг, 2.53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали эфиром. Водный слой отбирали и подкисляли водным раствором HCl (1 н.) до pH приблизительно 5. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM/MeOH (20 мл x 2, 10:1, об./об.). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **230-S4** (280 мг, 90.9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 365$(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-(3-Ацетил-7-(бут-3-енил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аллилоксиметил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (230):** к раствору соединения **230-S4** (210 мг, 0.44 ммоль), соединения **230-S5** (160 мг, 0.44 ммоль) и HATU (334 мг, 0.88 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (286 мг, 2.2 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM:MeOH =100:0 до 80:1) с получением соединения **230** (250 мг, 79.9%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 8.95 –9.10 (m, 2H), 8.36 – 8.40 (m, 1H), 7.56 – 7.64 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.19 – 6.32 (m, 1H), 5.84 – 6.00 (m, 2H), 5.63 – 5.75 (m, 1H), 5.26 – 5.35 (m, 1H), 5.06 – 5.18 (m, 2H), 4.87 - 4.98 (m, 1H), 4.44 – 4.51 (m, 1H), 3.93 – 4.06 (m, 3H), 3.72 – 3.81 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.5 Гц, 1H), 3.46 – 3.51 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.19 – 2.36 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.63 – 1.70 (m, 1H), 1.41 – 1.50 (m, 1H), 1.16 – 1.25 (m, 1H), 0.92 - 1.06 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 712/714 $(M+H)^+$.

**Схема 91. Синтез метил 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилата (467), 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоновой кислоты (469), и метил 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилата (474)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений, где карбоновая кислота в положении $R^6$ функционализируется посредством сочетания с амином с использованием HATU. Специалист в данной области поймет, что этиламин может быть заменен другими аминами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры амина включают метиламин, 2,2,2-трифторэтиламин, изобутиламин, пропиламин, бутиламин,

пентиламин, циклопропилметанамин, циклобутилметанамин, 2,2-диметил-1-пропиламин, этилендиамин, $N^1$-метилэтан-1,2-диамин, (2-аминоэтил)диметиламин, аминоциклопропан, изопропиламин, аллиламин, пропаргиламин, 1-циклопропилэтанамин, 2-циклопропилпропан-2-амин, 2-метилпент-3-ин-2-амин и бут-3-ин-2-амин.

**Стадия 1: Метил 5-бром-1H-индазол-3-карбоксилат (2):** к перемешиваемой суспензии 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (5.0 г, 21 ммоль, 1 экв.) в метаноле (84 мл, 2.0 моль, 100 экв.) добавляли серную кислоту (10 г, 100 ммоль, 5 экв.). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи, в этот момент ЖХ-МС показала количественное превращение в целевой продукт. Смесь затем концентрировали до остатка, который переносили в EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). Водный слой нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и затем экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната, рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта **2** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

**Стадия 2: Метил 5-бром-1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]индазол-3-карбоксилат (4):** к раствору метил 5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (0.60 г, 2.4 ммоль, 1 экв.) в диметил-формамиде (23 мл, 0.1 M, 39 об.) при комнатной температуре добавляли трет-бутил 2-бромацетат (0.51 г, 0.38 мл, 2.6 ммоль, 1.1 экв.) и карбонат калия (0.36 г, 2.6 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь затем концентрировали, разбавляли DCM, фильтровали через слой целита и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 0 - 100% EtOAc в гексанах, градиент) с получением **4**.

**Стадия 3: Метил 1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилат (6):** 5-бром-2-метилпиримидин (250 мг, 1.44 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборон (0.385 г, 1.52 ммоль, 1.05 экв.), ацетат калия (0.425 г, 4.34 ммоль, 3 экв.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладий (1:1) (0.106 г, 0.144 ммоль, 0.1 экв.) объединяли в герметичном реакционном сосуде, который был откачан и заполнен газообразным аргоном. Смесь затем разбавляли 1,4-диоксаном (5.0 мл, 0.29 M, 20 об.) и нагревали до 90°C в течение 3 часов, в этот момент ЖХ-МС показала превращение в целевой боронат. К этой смеси добавляли карбонат калия (0.665 г, 4.81 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением метил 5-бром-1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]индазол-3-карбоксилата (0.592 г, 1.60 ммоль, 1 экв.) и воды (0.3 мл). Оранжевую смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 2 часов, в этот момент ЖХ-МС показала превращение с пиком с массой, соответствующей целевому продукту. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой. Водный слой однократно экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические экстракты промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0 - 100% EtOAc в гексанах с 15 CV с получением **6** в виде бесцветного твердого вещества.

**Стадия 4: [3-(Метоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусная кислота (7):** к перемешиваемому раствору метил 1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилата (250 мг, 0.654 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (6.54 мл, 0.1 M, 26 об.) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1.00 мл, 13.1 ммоль, 20 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом азеотропно с толуолом (2 x 15 мл) и DCM

(2 x 15 мл) с получением **7** в виде желтого твердого вещества. Этот материал переносили без дополнительной очистки.

В качестве альтернативы, [3-(метоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусную кислоту (**7**) получали следующим образом: молекулярный иод (14 г, 56 ммоль, 3.5 экв.) переносили в метанол (160 мл, 0.1 М, 32 об.) и добавляли [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусную кислоту (5.0 г, 16 ммоль, 1 экв.). Далее добавляли метоксид натрия (5.0 г, 97 ммоль, 6 экв.) в виде раствора в MeOH (30 мл). Полученную в результате кашицу энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали и затем переносили в смесь 3:1 ацетонитрила и 2-пропанола (100 мл). Смесь подкисляли 1 М HCl, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 3:1 смесью ацетонитрила и 2-пропанола (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта **7** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Этот материал переносили без дополнительной очистки.

**Стадия 5: Метил 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилат (467):** к перемешиваемому раствору [3-(метоксикарбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (0.019 г, 0.058 ммоль, 1 экв.) и (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (0.022 г, 0.070 ммоль, 1.2 экв.) в диметилформамиде (0.58 мл, 0.1 М, 30 об.) последовательно добавляли (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат) (0.055 г, 0.15 ммоль, 2.5 экв.) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (0.023 г, 0.18 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, в этот момент ЖХ-МС показала количественное превращение с пиком, соответствующим целевому продукту. Реакционный раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и концентрировали с получением метил 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилата (**467**) в виде белой пленки. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.89 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 4.0 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 4.6 Гц, 2H).

**Стадия 6: 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоновая кислота (469):** гидроксид натрия (0.23 мл, 0.23 ммоль, 10 экв.) (1 М водн.) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксилата (15 мг, 0.023 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1.0 мл, 0.023 М, 69 об.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего смесь превратилась в раствор, и ЖХ-МС показала отсутствие исходного материала. Раствор сразу очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоновой кислоты (**469**) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 13.18 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* =

17.2 Гц, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.0 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 17.6, 4.2 Гц, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 4.1 Гц, 2H).

**Стадия 7: 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид (474):** к перемешиваемому раствору 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоновой кислоты (21 мг, 0.035 ммоль) в диметилформамиде (1.5 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат N-оксид (0.026 г, 0.069 ммоль) и диизопропилэтиламин (0.024 мл, 0.139 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем добавляли этиламин (0.17 мл, 0.35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов, в этот момент ЖХ-МС показала превращение с пиком с желаемой массой. Раствор фильтровали и сразу очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамида (10 мг, 0.016 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Гц, 1H), 3.51 (dt, *J* = 14.4, 6.3 Гц, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Гц, 1H), 2.16 (d, *J* = 13.7 Гц, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.07 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.95 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 3H), 7.79 (q, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.07 (s, 1H), 0.94 (s, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.76 (d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.14 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Гц, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.42 (s, 3H),1.07 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 0.96 (s, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(2-метилпропил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.03 (s, 2H), 8.55 (d, *J* = 1.4 Гц, 1H), 8.41 (t, *J* = 6.3 Гц, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (hept, *J* = 6.7 Гц, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 7H), 0.95 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-пропилиндазол-3-карбоксамид**: $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.9 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Гц, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H),

3.48 – 3.34 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.70 (h, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.11 – 0.92 (m, 5H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-бутил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 3H), 3.23 (dt, *J* = 34.7, 6.7 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.66 (p, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.11 – 0.90 (m, 6H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-пентилиндазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.46 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.42 (d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.07 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 4H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(циклопропилметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид**: $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.4, 5.2 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 1H), 3.36 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.15 (q, *J* = 6.4, 5.4 Гц, 1H), 1.08 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 0.96 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 0.61 – 0.51 (m, 2H), 0.34 (q, *J* = 5.1 Гц, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(циклобутилметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 8.37 (dd, *J* = 12.1, 6.1 Гц, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Гц, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.78 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 0.95 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(2,2-диметилпропил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.23 (t, *J* = 6.6 Гц, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.30 (d, *J* = 5.5 Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.7, 5.3 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.02 (s, 8H), 1.00 – 0.90 (m, 2H).

**N-(2-аминоэтил)-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.4, 5.4 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 1.00 – 0.91 (m, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-[2-(метиламино)этил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.03 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Гц, 1H), 3.77 (t, *J* = 5.5 Гц, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 5.5 Гц, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.1 Гц, 6H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 0.97 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-[2-(диметиламино)этил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.04 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.64 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Гц, 1H), 3.81 (t, *J* = 5.9 Гц, 2H), 3.55 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Гц, 1H), 3.30 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.97 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.45 (d, *J* = 4.6 Гц, 2H), 7.86 – 7.73 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Гц, 1H), 3.55 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.91 (td, *J* = 11.2, 4.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 9.6, 3.7 Гц, 1H), 2.05 (d, *J* = 13.6 Гц, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.68 (tt, *J* = 7.1, 2.2 Гц, 4H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-изопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.76 (s, 0H), 5.50 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 4.19 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Гц, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 12.4 Гц, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Гц, 6H), 1.06 – 0.94 (m, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-(проп-2-ен-1-ил)индазол-3-карбоксамид**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.56 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.00 – 5.73 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.19 (dt, *J* = 17.2, 1.8 Гц, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.57 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Гц, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.05 – 0.93 (m, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.81 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.84 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Гц, 1H), 4.08 (dt, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 2H), 3.58 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 3.08 (t, *J* = 2.5 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.05 – 0.93 (m, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(1-циклопропилэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 1.4 Гц, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.64

(d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.5, 3.7 Гц, 1H), 5.77 (s, 0H), 5.52 (dd, *J* = 17.3, 3.9 Гц, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 3.58 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.50 (q, *J* = 8.1 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.31, (s, 3H), 1.32 – 1.25 (m, 3H), 1.26 – 1.08 (m, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 2H), 0.49 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.29 (ddt, *J* = 29.4, 9.4, 4.5 Гц, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(2-метилбут-3-ин-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Гц, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 2H).

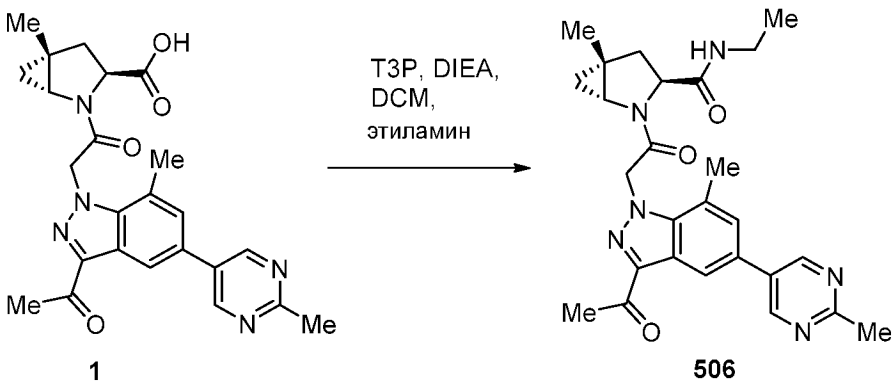
**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид**: $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.51 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.58 (t, *J* = 4.0 Гц, 1H), 3.18 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (dq, *J* = 10.8, 6.2 Гц, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 0.45 – 0.37 (m, 4H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-(втор-бутил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.46 (t, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.84 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.50 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 4.01 (p, *J* = 7.1 Гц, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.19 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Гц, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 2H), 0.89 (td, *J* = 7.4, 2.2 Гц, 3H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-трет-бутил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.46 (t, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.50 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.05 – 0.98 (m, 2H).

**1-{2-[(1R,3S,5R)-3-[(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-2-оксоэтил}-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.73 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Гц, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 2H).

**Схема 92. Синтез (1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-этил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (506)**




**1** **506**

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений, где карбоновая кислота на С-кольце функционализируется посредством связывания с амином с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты (Т3Р). Специалист в данной области поймет, что этиламин может быть заменен другими аминами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры аминов включают пропиламин, бутиламин, ариламин, циклопропилметанамин, 2,2-диметил-1-пропиламин, изобутиламин, метиламин, 1,3-пропандиамин, диметиламинопропиламин, амиламин, бензиламин, гексиламин, гептиламин, октиламин и 2-фенилэтиламин.

К перемешиваемому раствору **1** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°С в атмосфере азота добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIEA) (3 экв.) и пропанфосфоновой кислоты ангидрид (Т3Р) (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 минут. Этиламин добавляли к реакционной смеси при 0°С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и сразу очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения **506.** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.80 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Гц, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 0.85 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-пропил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.79 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.00 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Гц, 1H), 1.38 (h, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-бутил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.03 (q, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Гц, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-пентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$Н ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H),

7.77 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.37 (p, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 7H), 1.01 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(циклопропилметил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.06 (s, 2H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.87 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 9H), 2.43 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Гц, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.89 (dq, *J* = 6.2, 3.7 Гц, 2H), 0.38 (dt, *J* = 8.6, 2.8 Гц, 2H), 0.16 (p, *J* = 3.9, 3.3 Гц, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(2,2-диметилпропил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.71 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.1, 6.7 Гц, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Гц, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 9H), 2.42 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.1, 4.9 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.94 – 0.72 (m, 2H), 0.80 (s, 8H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(2-метилпропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.80 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 2.86 (h, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 9H), 2.41 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.91 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Гц, 1H), 1.66 (hept, *J* = 6.7 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.94 – 0.77 (m, 7H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N,5-диметил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8.97 (s, 2H), 8.41 – 8.35 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.78 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.30 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Гц, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 12H), 2.51 (dd, *J* = 13.4, 9.2 Гц, 1H), 2.09 (dd, *J* = 13.3, 5.4 Гц, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.91 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(3-аминопропил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 5.88 (dd, *J* = 17.2, 12.1 Гц, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Гц, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.31 (m, 1H) 3.11 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 2.68 (d, *J* = 14.6 Гц, 7H), 2.40 (dt, *J* = 16.3, 8.3 Гц, 1H), 1.91 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Гц, 1H), 1.62 (t, *J* = 6.9 Гц, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.99 (p, *J* = 5.1 Гц, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[3-(метиламино)пропил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.88 (s, 2H), 5.89 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 3.51 (t, *J* = 3.9 Гц, 1H), 3.11 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.58 – 2.61 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (dd, *J* = 13.1, 4.9 Гц, 1H), 1.60 (p, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[3-(диметиламино)пропил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 5.87 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Гц, 1H), 3.49 (dd, *J* = 5.4, 2.7 Гц, 1H), 3.07 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.70 (d, *J* = 15.4 Гц, 3H), 2.66 (d, *J* = 15.4 Гц, 3H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.92 (dd, *J* = 13.1, 4.7 Гц, 1H), 1.51 (p, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-пропил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Гц, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H), 3.01 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Гц, 1H), 1.39 (h, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.03 – 0.85 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-бутил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.80 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Гц, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H), 3.05 (q, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.68 (d, *J* = 14.0 Гц, 6H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.91 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Гц, 1H), 1.36 (p, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 5H), 0.98 (dt, *J* = 7.6, 5.0 Гц, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-пентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.80 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Гц, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H), 3.04 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.91 (dd, *J* = 13.1, 4.5 Гц, 1H), 1.37 (td, *J* = 13.0, 11.7, 6.0 Гц, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 7H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 6.8 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(2,2-диметилпропил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.69 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Гц, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Гц, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 2H), 0.80 (s, 9H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-бензил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.06 (s, 2H), 8.48 – 8.39 (m, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.39 – 7.16 (m, 5H), 5.88 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.56 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.51 (t, *J* = 4.1 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.97 (dd, *J* = 13.2, 4.5 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 3.9 Гц, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-гексил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.1, 4.9 Гц, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 6H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-гептил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H),

7.76 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Гц, 1H), 1.36 (q, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (m, 8H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-октил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) 2.39 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.0, 4.9 Гц, 1H), 1.35 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (m, 10H), 1.01 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.83 (dt, *J* = 13.1, 5.9 Гц, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-нонил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.28 – 1.16 (m, 12H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.83 (q, *J* = 7.8, 7.0 Гц, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-децил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.28 – 1.16 (m, 14H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.83 (q, *J* = 7.8, 7.0 Гц, 4H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(2-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 25.8, 7.1 Гц, 5H), 5.96 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 11H), 2.35 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.81 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.99 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.84 (dd, *J* = 5.1, 2.3 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(3-фенилпропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.01 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Гц, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.05 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 11H), 2.41 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Гц, 1H), 1.64 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Гц, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.86 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(4-фенилбутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.01 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.79 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.06 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 11H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Гц, 1H), 1.52 (tt, *J* = 8.4, 4.7 Гц, 2H), 1.39 (p, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.85 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(5-фенилпентил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.01 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 – 7.09 (m, 5H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.02 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.71 – 2.53 (m, 11H), 2.37 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.87 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Гц, 1H), 1.52 (p, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.40 (p, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.00 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.85 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(6-фенилгексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.02 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.01 (q, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 11H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.50 (t, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.35 (s, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 7H), 1.00 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.85 (dd, *J* = 5.0, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-бензил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (d, *J* = 1.7 Гц, 2H), 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 5.78 – 5.65 (m, 1H), 4.28 (m, 3H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.3, 4.8 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.91 – 0.85 (m, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(2-метоксифенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.19 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 – 6.86 (m, 4H), 6.81 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 9H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (dd, *J* = 13.3, 4.8 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(3-метоксифенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.43 – 8.31 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.39 – 4.17 (m, 3H), 3.54 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.36 – 8.25 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 5.98 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.83 (s, 6H), 4.23 (dd, *J* = 22.3, 5.1 Гц, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Гц, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 9H), 2.43 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.93 (dd, *J* = 13.1, 4.9 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 18.3 Гц, 0H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.87 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[(1S)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 6.02 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.87 (p, *J* = 7.1 Гц, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.69

(s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (dd, *J* = 13.1, 9.0 Гц, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Гц, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.86 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 4H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.0 Гц, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Гц, 1H), 1.40 – 1.14 (m, 6H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.87 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(2-фторфенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H) 4.39 – 4.24 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.89 (dd, *J* = 5.4, 2.3 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(3-фторфенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.46 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (td, *J* = 8.5, 6.3 Гц, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.03 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.89 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-[(4-фторфенил)метил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.44 – 8.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.26 (dd, *J* = 7.9, 5.4 Гц, 3H), 3.52 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[(2-метилфенил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.24 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 – 7.02 (m, 4H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.69 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (dd, *J* = 13.1, 9.2 Гц, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[(3-метилфенил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.01 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Гц, 3H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.32 – 4.16 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-[(4-метилфенил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.08 (q, *J* = 8.0 Гц, 4H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.52 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Гц, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.88 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиримидин-2-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.79 – 8.69 (m, 2H), 8.41 – 8.30 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.69 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (dd, *J* = 13.2, 9.1 Гц, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 0.93 – 0.82 (m, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиримидин-4-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.06 (m,3H), 8.59 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.3 Гц, 1H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 9H), 2.43 – 2.39 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 0.93 – 0.91 (m, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиримидин-5-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (d, *J* = 2.9 Гц, 3H), 8.64 (s, 2H), 8.53 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.9 Гц, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Гц, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.3, 5.4 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.90 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиридин-2-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.60 – 8.51 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.9 Гц, 2H), 4.31 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Гц, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 1.99 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.91 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиридин-3-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.56 (dd, *J* = 6.6, 4.0 Гц, 3H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Гц, 1H), 5.97 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Гц, 2H), 4.26 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.90 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиридин-4-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 8.74 – 8.59 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Гц, 2H), 4.30 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Гц, 1H), 3.55 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Гц, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 9H), 2.48 (s, 0H), 1.97 (dd, *J* = 13.2, 5.5 Гц, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 0.93 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-(пиридазин-3-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Гц, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.65 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Гц, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 5.98 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Гц, 2H), 4.29 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Гц, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Гц, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 5.5 Гц, 1H), 0.90 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Гц, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-изопентил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.81 (t, J = 5.56 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 17.36 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.08 Гц, 1H), 4.16 (q, J = 4.76 Гц, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 5H), 0.99 - 0.98 (m, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 6H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.07 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.04 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.36 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.24 Гц, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 5H), 0.80 (t, J = 3.76 Гц, 6H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-3,3-диметилбутан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.38 (d, J = 9.60 Гц, 1H), 5.93 (d, J = 17.32 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.12 Гц, 1H), 4.23 (q, J = 5.20 Гц, 1H), 3.64 (q, J = 6.56 Гц, 1H), 3.55 - 3.54 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 1.90 (d, J = 4.80 Гц, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.93 - 0.92 (m, 4H), 0.79 (s, 9H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-пентан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.44 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.16 Гц, 1H), 5.52 (d, J = 17.12 Гц, 1H), 4.13 (q, J = 5.00 Гц, 2H), 3.73 (q, J = 6.52 Гц, 1H), 3.52 - 3.51 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.87 (d, J = 4.76 Гц, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.33 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.17 - 0.97 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.16 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-гексан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.44 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.52 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 4.14 (q, J = 4.80 Гц, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.51 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 1.87 (d, J = 5.40 Гц, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 4H), 1.19 - 0.99 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.04 Гц, 3H).

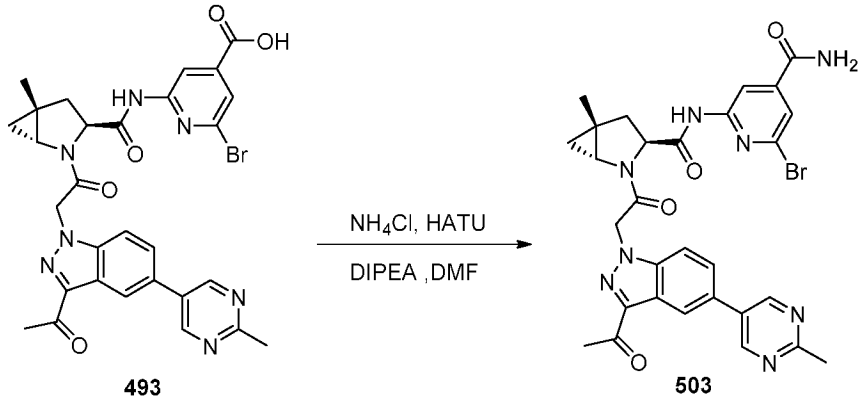
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-гептан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.44 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.36 Гц, 1H), 5.52 (d, J = 16.88 Гц, 1H), 4.14 (q, J = 4.84 Гц, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 1.87 (d, J = 4.56 Гц, 1H), 1.34 - 1.33 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 - 1.10 (m, 6H), 1.00 - 0.96 (m, 4H), 0.77 (t, J = 6.48 Гц, 3H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.04 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.84 Гц, 2H), 5.92 (d, J = 17.24

Гц, 1H), 5.54 (d, J = 17.16 Гц, 1H), 4.89 (t, J = 7.36 Гц, 1H), 4.21 (q, J = 5.24 Гц, 1H), 3.53 (t, J = 3.96 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 1.84 (d, J = 5.32 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 7.00 Гц, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.97 - 0.96 (m, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(2,3-диметилфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.07 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.64 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 2H), 5.92 (d, J = 17.28 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.04 Гц, 1H), 5.07 (t, J = 7.16 Гц, 1H), 4.22 (q, J = 5.52 Гц, 1H), 3.52 - 3.52 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (d, J = 5.00 Гц, 1H), 1.26 - 1.23 (m, 4H), 1.17 - 1.14 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 2H).

**Схема 93: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-карбамоилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (503)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений, где карбоновая кислота на С-кольце функционализируется с использованием HATU и хлорида аммония. Специалист в данной области поймет, что А-кольцо может быть заменено другими А-кольцами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что С-кольцо может быть функционализировано с использованием реагентов связывания, отличных от HATU.

К смеси соединения **493** (20 мг, 0.032 ммоль) и $NH_4Cl$ (2 мг, 0.041 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (0.016 г, 0.041 ммоль) и DIPEA (0.012 г, 0.095 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **503** (6.5 мг, выход 32.5%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.52 – 7.20 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 38.5, 16.2 Гц, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.91 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 631/633 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(2-амино-2-оксоэтил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.82 (d, J = 17.4 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.99 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 645/647 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-(p-толил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$): δ 9.07 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.00 Гц, 2H), 7.10 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 5.78 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.80 Гц, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (t, J = 5.60 Гц, 1H), 0.95 - 0.93 (m, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$): δ 9.07 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 5.79 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 1.99 (d, J = 5.60 Гц, 1H), 1.42 (d, J = 7.20 Гц, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.08 - 1.05 (m, 1H), 0.97 - 0.96 (m, 1H).

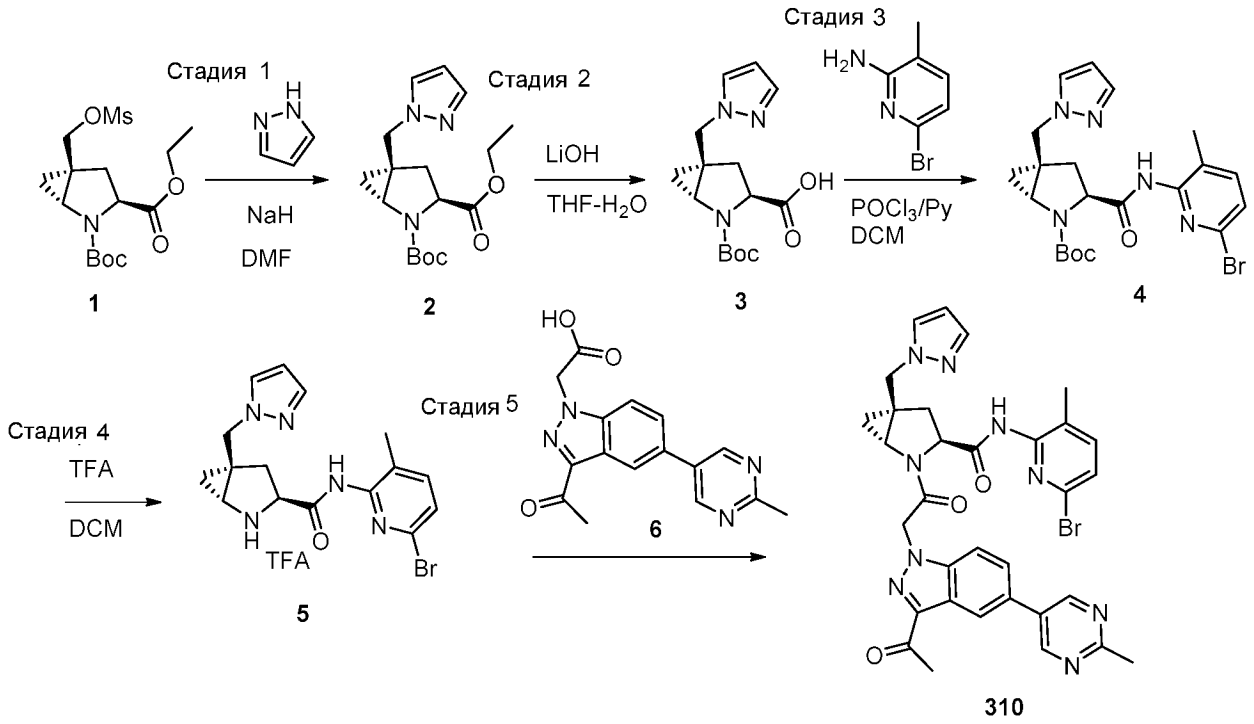
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(2-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.07 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.52 Гц, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.94 (d, J = 17.12 Гц, 1H), 5.54 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.08 (t, J = 6.92 Гц, 1H), 4.22 (q, J = 4.72 Гц, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.96 Гц, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (d, J = 3.40 Гц, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.30 -7.30 (m, 4H), 7.29 -7.18 (m, 1H), 5.79 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (q, J = 9.20 Гц, 1H), 1.99 (q, J = 5.20 Гц, 1H), 1.42 (d, J = 6.80 Гц, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 1H), 0.95 - 0.93 (m, 1H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.24 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 5.90 (d, J = 17.24 Гц, 1H), 5.54 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 4.92 (t, J = 7.88 Гц, 1H), 4.27 (q, J = 4.76 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 1.92 (d, J = 4.72 Гц, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 6H), 1.00 - 0.98 (m, 2H).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$): δ 9.06 (s, 2H), 8.45 (d, J = 0.92 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.79 (t, J = 5.64 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 17.32 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.12 Гц, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.05 (q, J = 7.92 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 2.08 (m, 1H), 1.31 - 1.26 (m, 4H), 0.99 - 0.97 (m, 2H), 0.96 (s, 1H), 0.87 (s, 9H).

**Схема 94. Синтез (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (310)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с нуклеофильными группами $R^{201}$ на С-кольце. Специалист в данной области поймет, что пиразол может быть заменен другими нуклеофильными реагентами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры групп, которые специалист в данной области может использовать вместо пиразола, включают: триазол, имидазол, азетидин или тому подобное.

**Стадия 1: 2-(трет-бутил) 3-этил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (2):** в пиразол (0.035 г, 0.51 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли гидрид натрия (0.02 г, 0.51 ммоль) с перемешиванием. Через 20 минут при комнатной температуре добавляли 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5S)-5-[(метансульфонилокси)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат **1** (0.124 г, 0.34 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 60°С в течение 3 часов с получением рацемической смеси. Полученное в результате твердое вещество удаляли фильтрованием, и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **2** (24 мг).

**Стадия 2: (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (3):** 2-(трет-бутил) 3-этил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат **2** (24 мг, 0.072 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (1.5 н., 0.072 мл, 0.107 ммоль) в THF (1 мл) и этаноле (0.1 мл) при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли амберлит CG-50 (0.1 г), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смолу удаляли фильтрованием и промывали MeOH. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **3** (25 мг).

**Стадия 3: трет-Бутил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (4):** в смесь (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **3** (25 мг) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина

(15.2 мг) в DCM (1.5 мл) добавляли пиридин (0.033 мл, 0.407 ммоль) с последующим добавлением фосфорилхлорида (7.6 мкм, 0.081 ммоль) с перемешиванием. Через 2 часа добавляли водный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали DCM. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 0-10%) с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **S4** (23 мг).

**Стадия 4: (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (5):** трет-бутил (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат **4** (23 мг, 0.048 ммоль) обрабатывали TFA (1.0 мл) в DCM (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл x 2) с получением (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль, **5**, для следующей стадии.

**Стадия 5: (1R,3S,5R)-5-((1H-Пиразол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (310):** в смесь (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиразол-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **5** (0.048 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты **6** (0.015 г, 0.048 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (0.023 г, 0.072 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0.062 г, 0.084 мл, 0.48 ммоль) с перемешиванием. После завершения реакции добавляли водный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 0-10%) с получением (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида **(310)** (25 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.93 – 8.86 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.45 (q, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.34 (dd, *J* = 3.5, 8.3 Гц, 1H), 7.23 (dd, *J* = 4.0, 7.9 Гц, 1H), 6.27 (p, *J* = 2.2 Гц, 1H), 5.57 – 5.42 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.2, 14.1 Гц, 1H), 4.35 (dt, *J* = 2.2, 14.3 Гц, 1H), 3.49 (dd, *J* = 2.8, 5.8 Гц, 1H), 2.80 (d, *J* = 2.3 Гц, 3H), 2.70 (dd, *J* = 1.5, 2.6 Гц, 3H), 2.26 (dd, *J* = 8.7, 13.7 Гц, 1H), 1.26 (q, *J* = 6.3 Гц, 1H), 1.03 (dd, *J* = 3.5, 6.0 Гц, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 1.62 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 668.

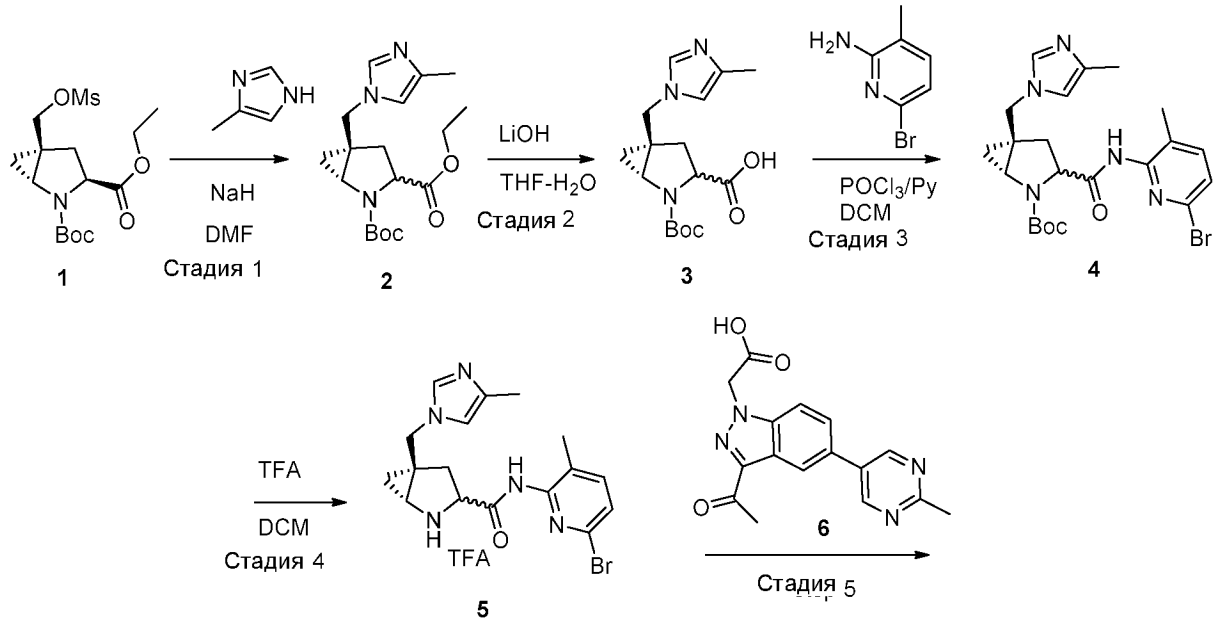
**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-(трет-бутил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.90 (s, 2H), 8.70 (d, *J* = 14.2 Гц, 1H), 8.57 (dd, *J* = 0.8, 1.7 Гц, 1H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.19 (m, 4H), 6.09 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.4 Гц, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.3 Гц, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Гц, 1H), 3.39 (dd, *J* = 2.7, 5.8 Гц, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.28 (t, *J* = 11.3 Гц, 1H), 2.05 (d, *J* = 3.5 Гц, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.20 – 1.15 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 2.7, 5.9 Гц, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 2.22 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 724.

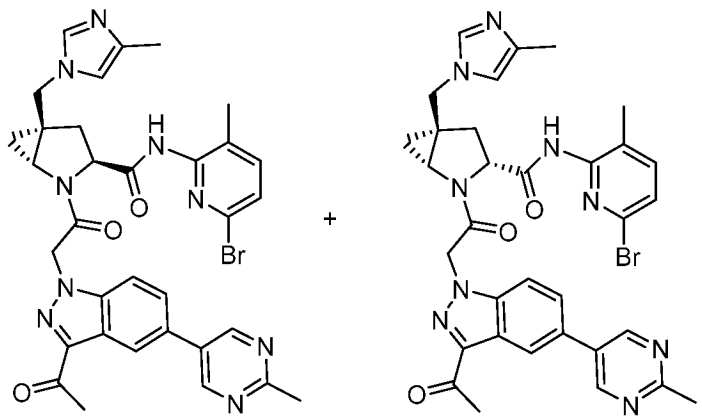
**(1R,3S,5R)-5-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.90 (d, *J* = 2.6 Гц, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.61 – 5.41 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.62 (d, *J* =

14.0 Гц, 1H), 4.30 (d, *J* = 14.4 Гц, 1H), 3.58 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Гц, 1H), 2.80 (d, *J* = 2.0 Гц, 3H), 2.71 (d, *J* = 2.1 Гц, 3H), 2.21 (q, *J* = 15.8, 13.0 Гц, 2H), 2.03 (d, *J* = 2.5 Гц, 3H), 1.38 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 1.12 (dd, *J* = 6.1, 2.9 Гц, 1H). ЖХ (метод А): $t_R$ = 1.36 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 669.

**(1R,3S,5R)-5-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.28 (s, 2H), 9.10 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 0.8, 7.9 Гц, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.4 Гц, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.4 Гц, 1H), 3.64 (dd, *J* = 2.8, 5.9 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 1.18 (dd, *J* = 2.9, 6.1 Гц, 1H). ЖХ (метод А): $t_R$ = 1.27 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 670.

**Схема 95. Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (314)** и **(1R,3R,5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (315)**





314 315

**Стадия 1: 2-трет-Бутил 3-этил (1R,5R)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (2):** в 4-метил-1H-имидазол (0.042 г, 0.51 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли гидрид натрия (0.02 г, 0.51 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 15 минут добавляли 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5S)-5-[(метансульфонилокси)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат **1** (0.124 г, 0.34 ммоль) в DMF (2 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов с получением рацемической смеси. Твердое вещество удаляли фильтрованием, и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-трет-бутил 3-этил (1R,5R)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **2** (59 мг).

**Стадия 2: (1R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (3):** 2-трет-бутил 3-этил (1R,5R)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат **S2** (57.4 мг) обрабатывали гидроксидом лития (10 мг) в THF (2 мл), этаноле (0.15 мл) и воде (0.15 мл) при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли амберлит CG-50 (0.2 г), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смолу удаляли фильтрованием и промывали MeOH. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (1R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **3** (59 мг).

**Стадия 3: трет-бутил (1R,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (4):** в смесь (1R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **S3** (53 мг, 0.164 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (34 мг, 0.18 ммоль) в DCM (3.0 мл) добавляли пиридин (0.066 мл, 0.82 ммоль) с последующим добавлением фосфорилхлорида (15 мкл, 0.16 ммоль) при 0°C с перемешиванием. Через 2 часа при комнатной температуре добавляли водный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали DCM. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 0-10%) с получением трет-бутил (1R,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **4** (35 мг) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4: (1R,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (5):** трет-бутил (1R,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат **4** (35 мг, 0.065 ммоль) обрабатывали TFA (2.0 мл) в DCM (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл x 2) с получением (1R,5R)-N-(6-бром-3-

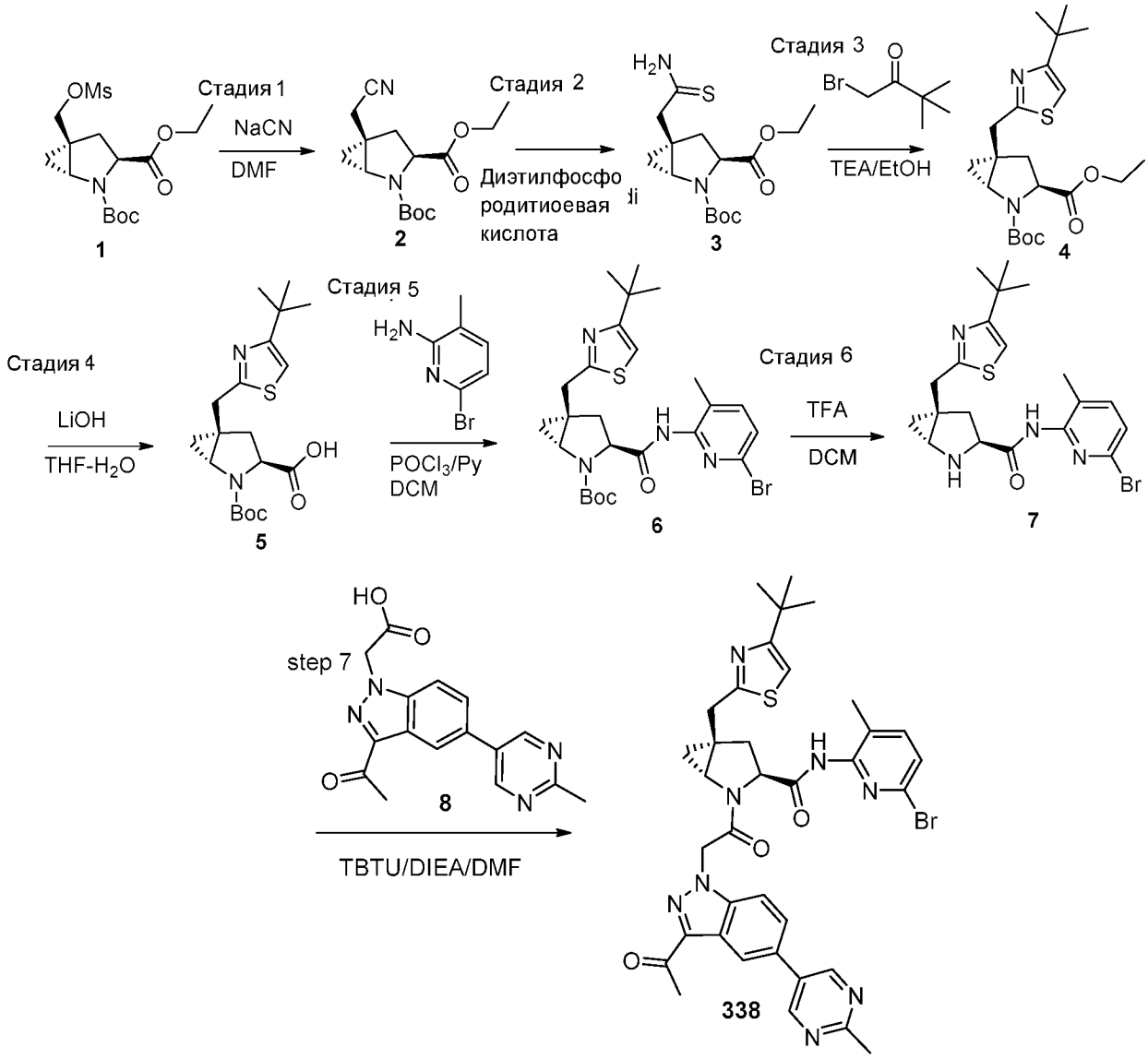
метилпиридин-2-ил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **S5,** для следующей стадии.

**Стадия 5: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (314) и (1R,3R,5R)-5-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (315):** к смеси (1R,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-метилимидазол-1-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **S5** (0.065 ммоль), и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты **S6** (0.020 г, 0.065 ммоль) в DMF (1 мл), TBTU (0.04 г, 0.098 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0.091 мл, 0.52 ммоль) добавляли с перемешиванием. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида **(314)** (17 мг) и (**315**) (18 мг).

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (314):** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.90 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (dt, *J* = 0.8, 1.6 Гц, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.84 – 6.64 (m, 1H), 5.59 – 5.38 (m, 2H), 4.96 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 4.44 (t, *J* = 15.5 Гц, 1H), 4.00 (dd, *J* = 14.5, 37.2 Гц, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 2.0 Гц, 3H), 2.22 (dd, *J* = 0.9, 2.1 Гц, 3H), 2.05 (d, *J* = 1.5 Гц, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 4H), 1.28 (dd, *J* = 5.4, 11.4 Гц, 1H), 1.13 (td, *J* = 2.7, 6.0, 6.7 Гц, 1H). ЖХ (метод А): $t_R$ = 1.12 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 682.

**(1R,3R,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (315):** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.89 (s, 3H), 8.56 (dd, *J* = 0.9, 1.8 Гц, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 3H), 7.53 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.72 (d, *J* = 74.9 Гц, 1H), 5.63 – 5.37 (m, 3H), 5.14 (t, *J* = 19.5 Гц, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.7 Гц, 3H), 3.54 (ddd, *J* = 2.7, 6.4, 16.7 Гц, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (d, *J* = 1.3 Гц, 4H), 2.49 (d, *J* = 13.5 Гц, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.02 (d, *J* = 6.5 Гц, 9H), 0.95 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 0.87 (t, *J* = 6.2 Гц, 0H). ЖХ (метод А): $t_R$ = 1.19 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 682.

**Схема 96. Синтез (1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (338)**




**Стадия 1: 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(цианометил)-2- азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (2)**: к 2-третбутил 3-этил (1R,3S,5S)-5-[(метансульфонилокси)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилату **1** (0.124 г, 0.34 ммоль) в DMF (2.5 мл), добавляли цианид натрия (0.083 г, 1.7 ммоль) с перемешиванием. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексане 0-50%) с получением 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **2** (81 мг) в виде бесцветного масла.

**Стадия 2: 2-трет-Бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(карбамотиоилметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (3):** 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (40 мг, 0.136 ммоль) растворяли в соляной кислоте 4 н. в диоксане (0.34 мл, 1.36 ммоль) и обрабатывали диэтилфосфородитиоевой кислотой (0.034 мл, 0.204 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 дня. Воду (10 мл) добавляли с последующим добавлением водного раствора 1 н. NaOH для доведения pH до

приблизительно 9. В смесь ди-трет-бутилдикарбонат (0.297 г, 1.36 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли с энергичным перемешиванием в течение 15 минут. Слой EtOAc отделяли и промывали рассолом. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в Hex, 0-50%) с получением 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(карбамотиоилметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **3** (24 мг).

**Стадия 3: 2-трет-Бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (4):** смесь 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-(карбамотиоилметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (24 мг, 0.073 ммоль), 1-бромпинаколона (0.015 г, 0.08 ммоль) и триэтиламина (0.011 мл, 0.08 ммоль) нагревали с обратным холодильником в этаноле (5 мл) в атмосфере Ar в течение 1 часа. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения. Гидрат промежуточного соединения нагревали с обратным холодильником в толуоле (5 мл) в течение дополнительных 2 часов. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата **4** (23 мг).

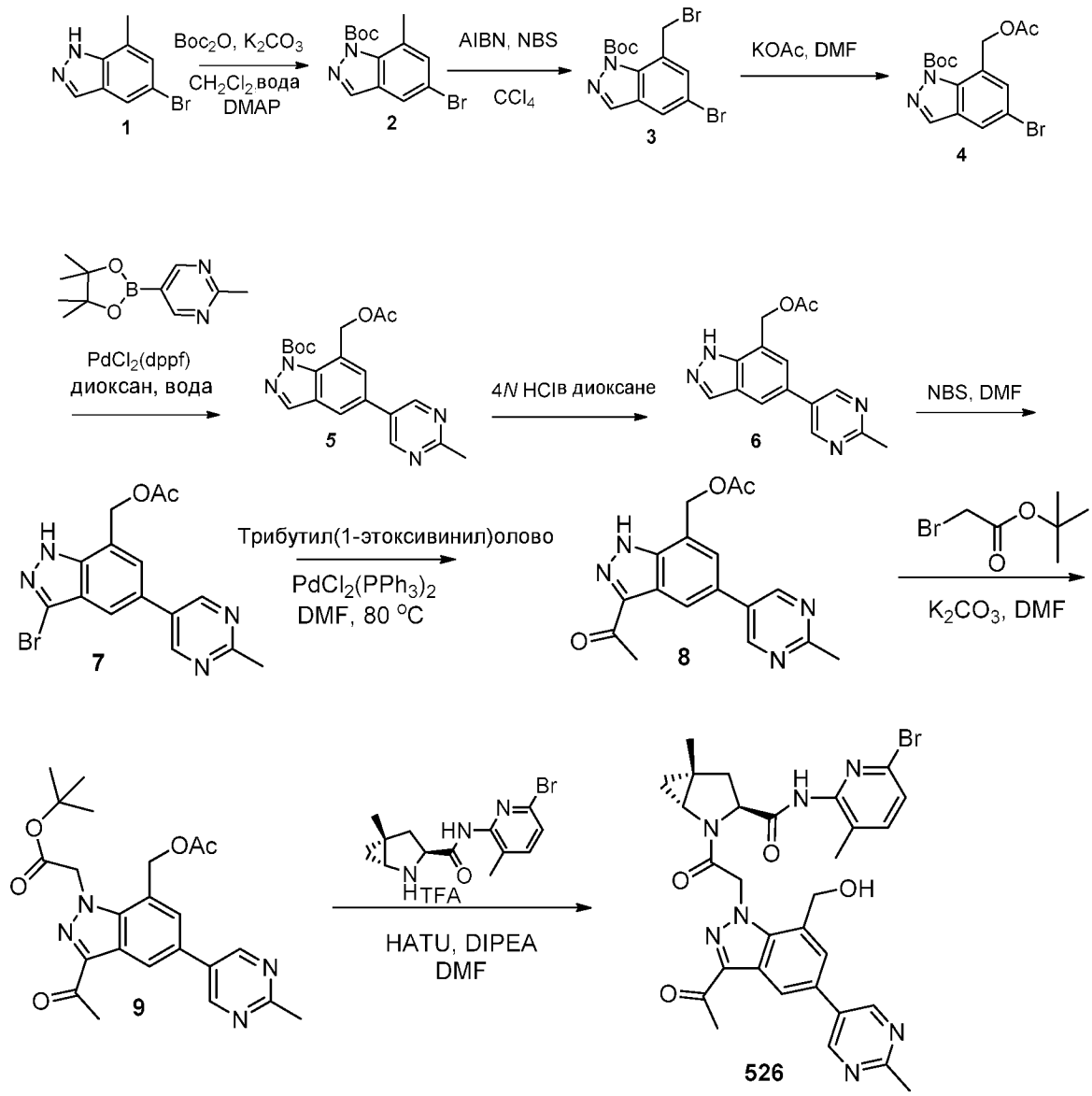
**Стадия 4: (1R,3S,5R)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (5):** 2-трет-бутил 3-этил (1R,3S,5R)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (23 мг, 0.056 ммоль) в тетрагидрофуране (0.5 мл) и этаноле 0.05 мл) обрабатывали гидроксидом лития (1.5 н., 0.056 мл, 0.084 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли амберлит CG-50 (0.1 г, 1 экв.) и перемешивали в течение 10 минут. Смолу удаляли фильтрованием и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, и остаток совыпаривали с толуолом с получением (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты **5** (21 мг) для следующей стадии.

**Стадия 5: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (6):** смесь (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (21 мг, 0.055 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (0.011 г, 0.058 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали пиридином (0.022 мл, 0.276 ммоль) с последующим добавлением фосфорилхлорида (0.005 мл, 0.055 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакции при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли водный $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом и высушивали над безводным $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата **6** (8.5 мг).

**Стадия 6: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (7):** трет-бутил (1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (8.5 мг, 0.015 ммоль) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл) в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре в течение 90 минут. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом с получением (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида **7** в виде соли TFA для следующей стадии.

**Стадия 7: (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (338):** к смеси (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль **7** (0.015 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты **8** (4.6 мг, 0.015 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония тетрафторборат (0.007 г, 0.023 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0.019 г, 0.026 мл, 0.15 ммоль) с перемешиванием. После завершения реакции добавляли водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали EtOAc. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 0-10%) с получением (1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3- карбоксамида **(338)** (8.2 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.91 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 0.9, 1.7 Гц, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.88 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.64 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 3.46 (dd, *J* = 2.6, 5.6 Гц, 1H), 3.14 (d, *J* = 15.3 Гц, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.7 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 11.4 Гц, 1H), 1.33 (s, 10H), 1.00 (dd, *J* = 2.6, 5.8 Гц, 1H), 0.92 – 0.79 (m, 1H). ЖХ (метод A): $t_R$ = 2.40 мин. ЖХ/МС (EI) *m/z*: $[M + H]^+$ 741.

**Схема 97: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(гидроксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (526)**




**Стадия 1. *трет*-Бутил 5-бром-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилат (2):** раствор 5-бром-7-метил-1*H*-индазола (45 г), $Boc_2O$ (55.8 г), карбоната калия (5.9 г) и DMAP (0.26 г) в дихлорметане (900 мл) и воде (90 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Слои разделяли, органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

**Стадия 2. *трет*-Бутил 5-бром-7-(бромметил)-1*H*-индазол-1-карбоксилат (3):** гетерогенную смесь трет-бутил 5-бром-7-метилиндазол-1-карбоксилата (0.2 г, 0.643 ммоль, 1 экв.), NBS (0.114 г, 0.641 ммоль, 0.997 экв.) и AIBN (0.017 г, 0.104 ммоль, 0.161 экв.) в тетрахлориде углерода нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Исходный материал оставался (15% **S2**), и поэтому добавляли 0.1 экв. NBS и кристалл AIBN, и реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.72 (s, 9H), 4.88 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H).

**Стадия 3. *трет*-Бутил 7-(ацетоксиметил)-5-бром-1*H*-индазол-1-карбоксилат (4):** к раствору трет-бутил 5-бром-7-(бромметил)индазол-1-карбоксилата (41.43 г, 106.21 ммоль, 1 экв.) в DMF (410 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (31.27 г), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем реакционную смесь помещали на баню 40°C и перемешивали в течение 1.5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-1% EtOAc в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 4. *трет*-Бутил 7-(ацетоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-карбоксилат (5):** гетерогенную смесь 5-бром-2-метилпиримидина (23.91 г, 138.198 ммоль, 1.501 экв.), бис(пинаколато)диборона (38.47 г, 152.031 ммоль, 1.651 экв.), ацетата калия (27.13 г, 276.414 ммоль, 3.002 экв.) и аддукта дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)палладия (II) дихлорметана (5.64 г, 6.906 ммоль, 0.075 экв.) в диоксане дегазировали аргоном и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и загружали трет-бутил 7-[(ацетилокси)метил]-5-броминдазол-1-карбоксилат (34 г, 92.087 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (38.2 г, 276.391 ммоль, 3.001 экв.) и воду. Реакционную смесь снова дегазировали и нагревали при 100°C в течение 1.5 часов. Затем растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли и промывали водой. Объединенный водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% MeOH в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

**Стадия 5. (5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-ил)метилацетат (6):** тонко измельченный *трет*-бутил 7-[(ацетилокси)метил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-карбоксилат (20.8 г, 54.39 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 4 н. HCl в диоксане (210 мл, 54.39 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с обработкой ультразвуком. После завершения реакции твердое вещество отделяли фильтрованием. Твердое вещество разделяли между хлороформом (1 л) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

**Стадия 6. (3-Бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-ил)метилацетат (7):** [5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-ил]метилацетат (20 г, 70.846 ммоль, 1 экв.) суспендировали в DMF (200 мл), и смесь нагревали до тех пор, пока раствор не стал гомогенным. Этот раствор затем оставляли остывать до комнатной температуры с перемешиванием. Пока раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли NBS (13.88 г) порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем выливали в 2 л воды с перемешиванием. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества. $^1$H ЯМР (DMSO-$d_6$): δ 2.10 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 13.75 (s, 1H).

**Стадия 7. (3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-ил)метилацетат (8):** раствор [3-бром-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-ил]метилацетата (10 г, 27.686 ммоль, 1 экв.) и *транс*-дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) (1.94 г, 2.764 ммоль, 0.1 экв.) в DMF (200 мл) продували аргоном и

добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (14.99 г, 14.03 мл, 41.506 ммоль, 1.499 экв.), продолжая продувать аргоном в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением. К реакционной смеси добавляли хлороформ (200 мл) и холодную 2 н. водную HCl (50 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Затем реакционную смесь подщелачивали путем осторожного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой концентрировали досуха. Остаток использовали как есть на следующей стадии.

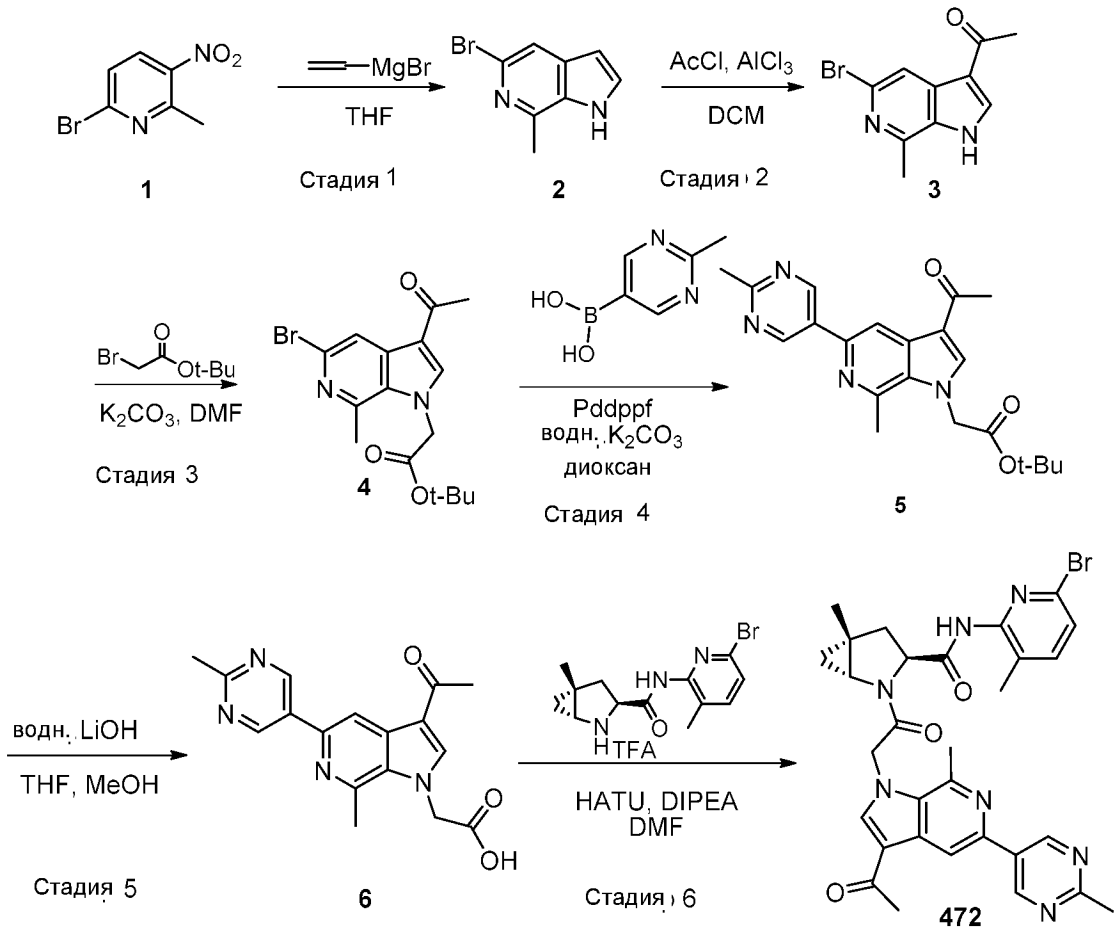
**Стадия 8. *трет*-Бутил 2-(7-(ацетоксиметил)-3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (9):** [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-ил]метилацетат (с предыдущей стадии) переносили в DMF (150 мл) и добавляли карбонат калия (7.65 г, 55.351 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением *трет*-бутилбромацетата (6.5 г, 4.921 мл, 33.325 ммоль, 1.204 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через пористую воронку, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

**Стадия 9. (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-(гидроксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (526):** раствор {3-ацетил-1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-7-ил}метилацетата (**S9**, 0.05 г, 0.115 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (1 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Отдельно трет-бутил (1R,3S,5R)-3-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (0.047 г, 0.115 ммоль, 1 экв.) **S10**, 1 мл TFA и 1 мл дихлорметана в DCM (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После выпаривания растворителей смесь **S10** смешивали с **S9**. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно добавляли DIPEA (0.1 мл) и HATU (0.048 г, 0.126 ммоль, 1.102 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь затем выливали в 10 мл 1% водного LiOH и экстрагировали хлороформом. Органический слой высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-4% MeOH в дихлорметане) с получением соединения **526** в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (Хлороформ-*d*) δ 0.97 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 1.17 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 1.39 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 3.7 Гц, 1H), 4.86 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.14-5.24 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 16.9 Гц, 1H), 6.07 (d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 8Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 9.19 (s, 1H).

**(3-Ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-7-ил)метилацетат (529):** соединение **529** получали аналогичным способом, как и Соединение **526** за исключением Стадии 8: раствор {3-ацетил-1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-7-ил}метилацетата (**S9**, 0.05 г, 0.114 ммоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и дихлорметане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (0.035 г, 0.114 ммоль, 1 экв.) и DMF (1 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане. К этому охлажденному раствору добавляли DIPEA (0.1 мл) с

последующим добавлением TBTU (0.04 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между хлороформом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали водой. Органический слой высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-2.5% MeOH в дихлорметане) с получением соединения **529** в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 0.99 (dd, *J* = 2.3, 5.4 Гц, 1H), 1.19 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 1.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 11.4 Гц, 1H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.21 (d, J =3.6 Гц, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 5.46 – 5.60 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.91 (s, 2H).

**Схема 98: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (472)**




**Стадия 1: 5-Бром-7-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин (2):** перемешанный раствор соединения **1** (1.5 г, 6.91 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере $N_2$ при -78°C обрабатывали бром(этенил)магнием (20.7 мл, 20.7 ммоль, 1 M), и смесь перемешивали при -40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и разбавляли EtOAc. Слои разделяли, и органическую фазу высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали

досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc=1:0 до 1:1) с получением соединения **2** (0.45 г, выход 30.85%) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 211/213 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: 1-(5-Бром-7-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил)этанон (3):** к раствору соединения **2** (464 мг, 2.2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли ацетилхлорид (0.345 г, 4.4 ммоль) и $AlCl_3$ (0.59 г, 4.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 4:1) с получением соединения **3** (0.22 г, выход 39.5%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 253/255 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-7-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетат (4):** к раствору соединения **3** (220 мг, 0.869 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли $K_2CO_3$ (0.24 г, 1.74 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил 2-бромацетата (0.203 г, 1.04 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения **4** (0.21 г, выход 65.8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 367/369 $(M+H)^+$.

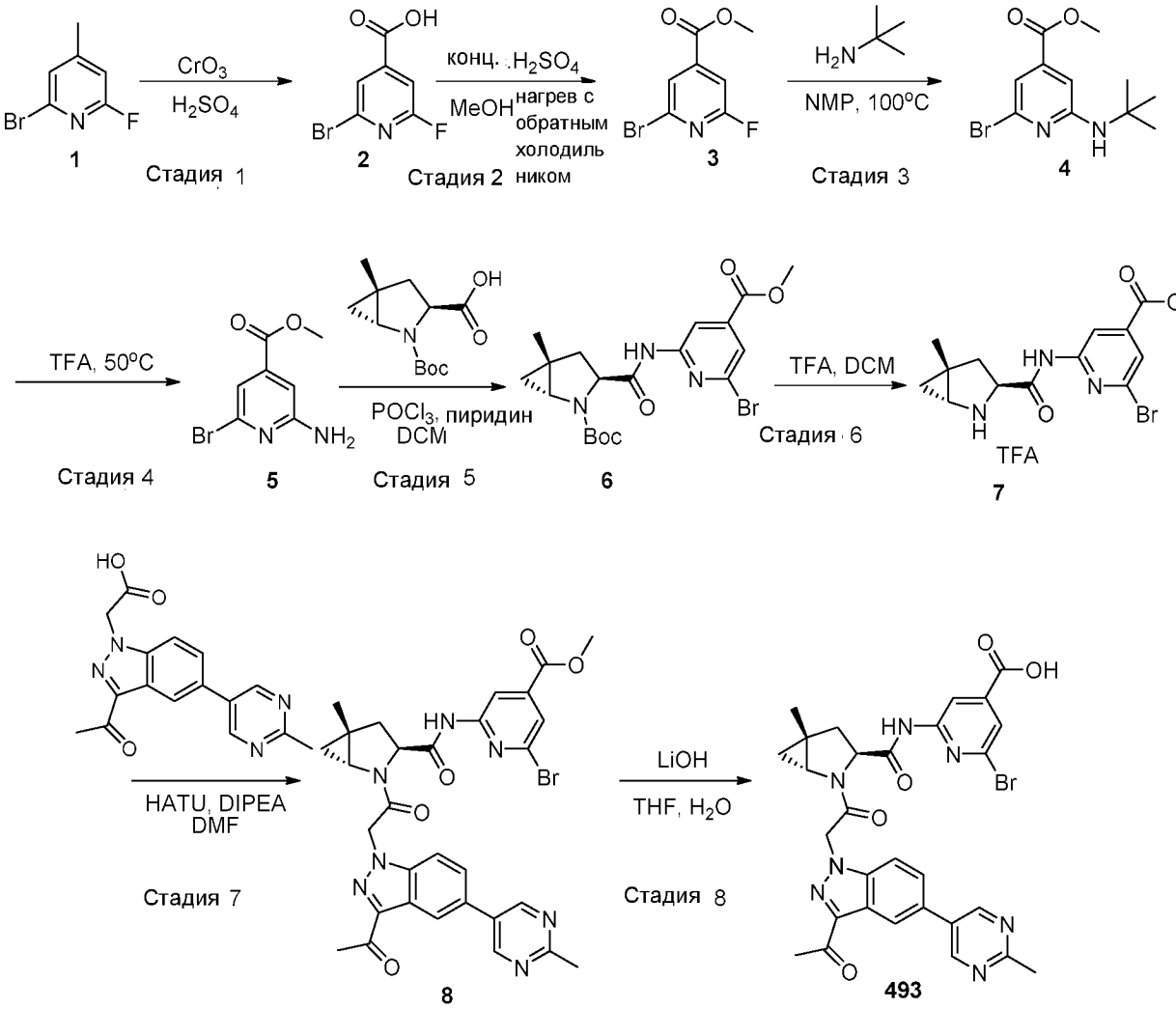
**Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетат (5):** к перемешиваемому раствору соединения **4** (210 мг, 0.57 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.5 мл) добавляли 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (95 мг, 0.69 ммоль) и $K_2CO_3$ (0.158 г, 1.144 ммоль). Смесь три раза дегазировали в атмосфере $N_2$, добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0.042 г, 0.057 ммоль), и реакцию перемешивали при 100°C в атмосфере $N_2$ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 1:0 до 1:1) с получением соединения **5** (0.15 г, выход 68.9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 381/383$(M+H)^+$.

**Стадия 5: 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)уксусная кислота (6):** к раствору соединения **5** (150 мг, 0.39 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (0.019 г, 0.79 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и дважды промывали эфиром. Водный слой подкисляли 1 н. водной HCl до pH приблизительно 3 и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **6** (75 мг, выход 58.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 325 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (472):** к перемешанному раствору соединения **6** (20 мг, 0.062 ммоль) и (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль (25.6 мг, 0.062 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (23 мг, 0.062 ммоль) и DIPEA (23.2 мг, 0.18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **472** (4.5 мг, выход 11.8%) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$)

δ 10.33 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.48 (t, J = 11.9 Гц, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 17.9 Гц, 1H), 5.48 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.09 – 1.96 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.91 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 616/618 $(M+H)^+$.

**Схема 99: Синтез 2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромизоникотиновой кислоты (493)**




**Стадия 1: 2-Бром-6-фторизоникотиновая кислота (2)**: к перемешанному раствору соединения **1** (400 мг, 2.105 ммоль) в серной кислоте (3 мл) добавляли триоксид хрома (0.631 г, 6.315 ммоль) порциями на водяной бане, в то время как температура поддерживалась между 20-50°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой, высушивали под вакуумом с получением соединения **2** (400 мг, выход 86.4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 220/222 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Метил 2-бром-6-фторпиридин-4-карбоксилат (3):** к раствору соединения **2** (400 мг, 1.82 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли серную кислоту (0.5 мл) при 0°C, и смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Смесь затем концентрировали досуха, и остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли, и органический слой

высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения **3** (380 мг, выход 89.2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 234/236 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: Метил 2-бром-6-(трет-бутиламино)пиридин-4-карбоксилат (4):** Соединение **3** (200 мг, 0.855 ммоль) и эрбумин (0.63 г, 8.55 ммоль) растворяли в NMP (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в герметично закрытой пробирке. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 5:1) с получением соединения **4** (150 мг, выход 61.8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 287/289 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: Метил 2-амино-6-бромпиридин-4-карбоксилат (5):** раствор соединения **4** (150 мг, 0.522 ммоль) в TFA (3 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере $N_2$ в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 9:1 до 5:1) с получением соединения **5** (81 мг, выход 67.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 231/233$(M+H)^+$.

**Стадия 5: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-{[6-бром-4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]карбамоил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (6):** к смеси соединения **5** (71 мг, 0.307 ммоль), пиридина (0.146 г, 1.844 ммоль) и (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (74 мг, 0.307 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли $POCl_3$ (0.061 г, 0.399 ммоль) по каплям при 0°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли DCM и промывали 0.5 н. водной HCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 9:1 до 5:1) с получением соединения **6** (100 мг, выход 71.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 454/456$(M+H)^+$.

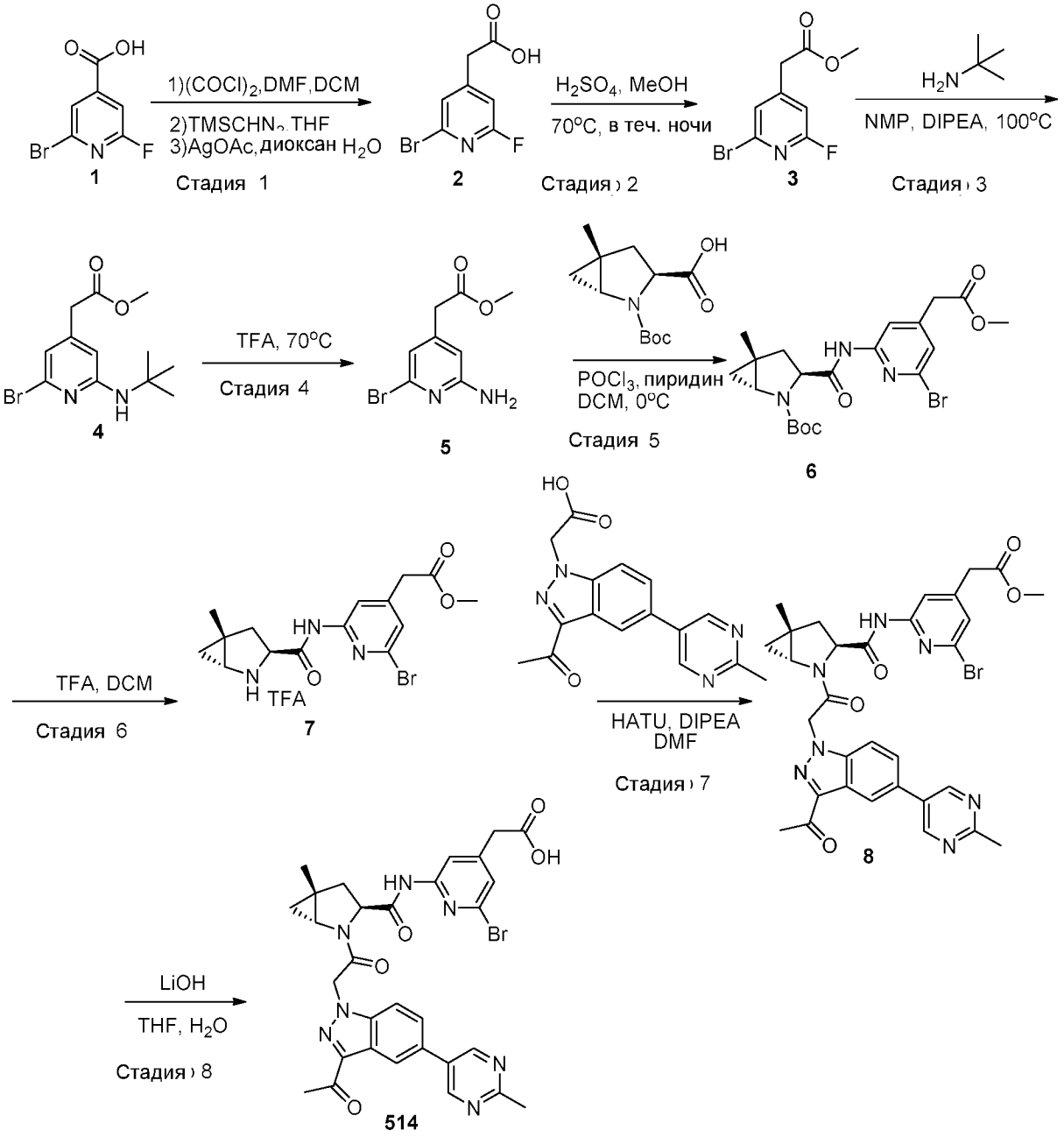
**Стадия 6: Метил 2-бром-6-[(1R,3S,5R)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-амидо]пиридин-4-карбоксилат (7):** к раствору соединения **6** (100 мг, 0.22 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток промывали эфиром и высушивали под вакуумом с получением соединения **7** (95 мг, выход 100%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 354/356$(M+H)^+$.

**Стадия 7: Метил 2-[(1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-амидо]-6-бромпиридин-4-карбоксилат (8):** к смеси соединения **7** (95 мг, 0.22 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (75 мг, 0.242 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (0.167 г, 0.44 ммоль) и DIPEA (0.114 г, 0.881 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 10:1 до 5:1) с получением соединения **8** (110 мг, выход 77.3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 646/648$(M+H)^+$.

**Стадия 8: 2-[(1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-амидо]-6-бромпиридин-4-карбоновая кислота (493):** к раствору соединения **8** (110 мг, 0.17 ммоль) в THF (2 мл) и воде (1 мл) добавляли литий (16 мг, 0.68 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли добавлением 1 н. водной HCl и экстрагировали

EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **493** (80 мг, выход 74.34%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 5.97 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.98 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 632/634 $(M+H)^+$.

**Схема 100: Синтез 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромпиридин-4-ил)уксусной кислоты (514)**



**Стадия 1: 2-(2-Бром-6-фторпиридин-4-ил)уксусная кислота (2):** к раствору соединения **1** (200 мг, 0.91 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0.231 г, 1.82 ммоль) с последующим добавлением DMF (0.1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали досуха. Остаток растворяли в THF (5 мл) и добавляли $TMSCHN_2$ (0.114 г, 1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакцию гасили уксусной кислотой при 0°C, разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (3 мл), и добавляли AgOAc (0.015 г, 0.091 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением соединения **2** (150 мг, выход 70.5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 234/236 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: метил 2-(2-Бром-6-фторпиридин-4-ил)ацетат (3):** к раствору соединения **2** (150 мг, 0.64 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли $H_2SO_4$ (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения **3** (130 мг, выход 81.8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 248/250 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: метил 2-(2-бром-6-(трет-бутиламино)пиридин-4-ил)ацетат (4):** соединение **3** (130 мг, 0.524 ммоль) и эрбумин (0.46 г, 6.29 ммоль) растворяли в NMP (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов в герметично закрытой пробирке. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 5:1) с получением соединения **4** (48 мг, выход 30.4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 301/303 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: метил 2-(2-амино-6-бромпиридин-4-ил)ацетат (5):** раствор соединения **4** (48 мг, 0.159 ммоль) в TFA (3 мл) нагревали до 70°C в атмосфере $N_2$ в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха, добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и органический слой экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя: PE:EtOAc= 9:1- 5:1) с получением соединения **5** (30 мг, выход 76.7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 245/247 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-((6-бром-4-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (6):** к раствору соединения **5** (40 мг, 0.163 ммоль), пиридина (77 мг, 0.979 ммоль) и (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (39 мг, 0.163 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли $POCl_3$ (38 мг, 0.245 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 3:1) с получением соединения **6** (26 мг, выход 34.0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 468/470 $(M+H)^+$.

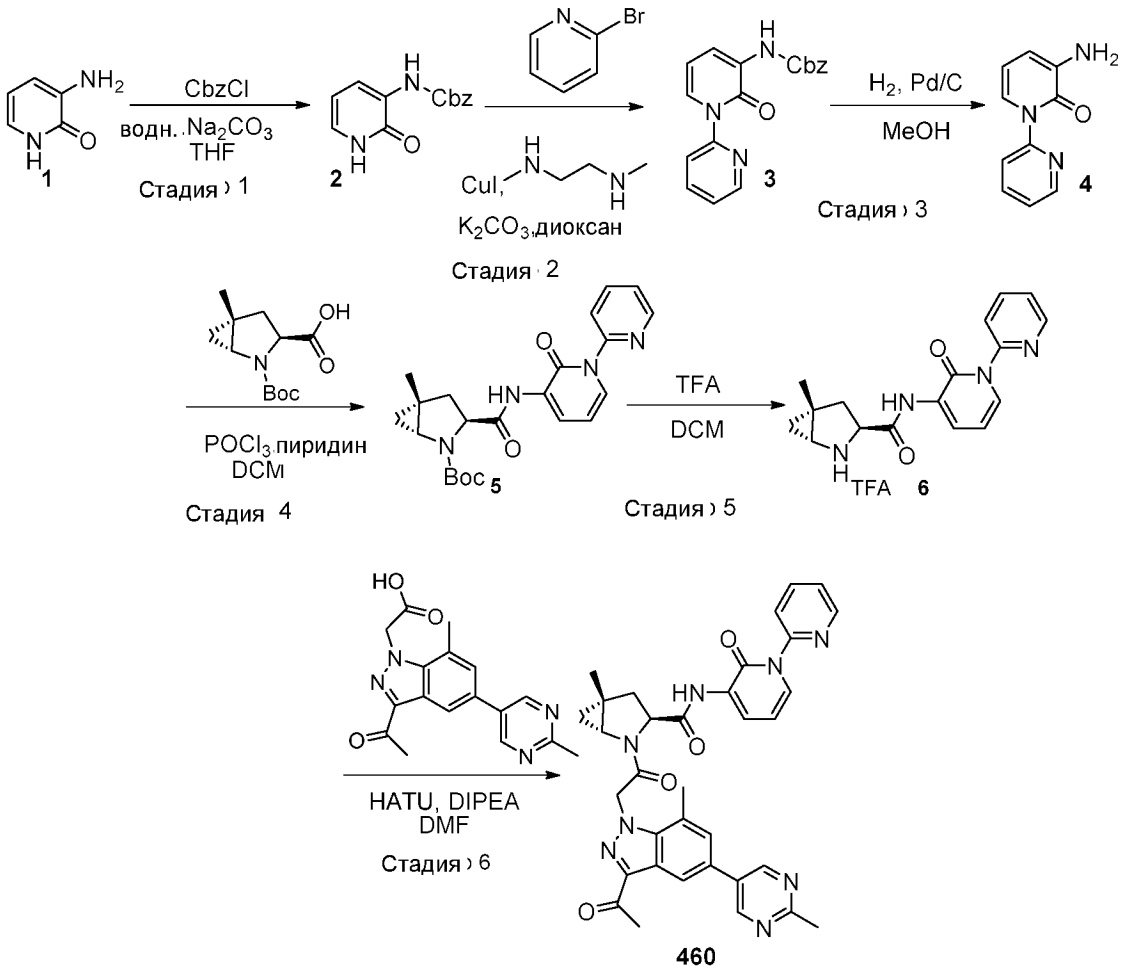
**Стадия 6: Метил 2-(2-бром-6-((1R,3S,5R)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)пиридин-4-ил)ацетат (7):** к раствору соединения **6** (26 мг, 0.055 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток

промывали эфиром и высушивали под вакуумом с получением соединения **7** (25 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 368/370 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: метил 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромпиридин-4-ил)ацетат (8):** к раствору соединения **7** (25 мг, 0.055 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (21 мг, 0.068 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (0.043 г, 0.114 ммоль) и DIPEA (0.029 г, 0.228 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= 3:1 до 1:1) с получением соединения **8** (25 мг, выход 66.4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 660/662 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромпиридин-4-ил)уксусная кислота (514):** к раствору соединения **8** (25 мг, 0.038 ммоль) в THF (1 мл) и воде (0.5 мл) добавляли литий (3 мг, 0.114 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли добавлением 1 н. водной HCl, и органический слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **514** (20 мг, выход 81.7%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.99 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.81 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.98 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 646/648 $(M+H)^+$.

**Схема 101: Синтез (1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (460)**




**Стадия 1: Бензил N-(2-гидроксипиридин-3-ил)карбамат (2):** к раствору 3-амино-1,2-дигидропиридин-2-ола (4.97 г, 44.32 ммоль) в THF (125 мл) добавляли раствор карбоната натрия (5.16 г, 48.75 ммоль) в воде (60 мл) с последующим добавлением по каплям CbzCl (8.31 г, 48.75 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду, и полученную в результате суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и высушивали под вакуумом с получением бензил N-(2-гидроксипиридин-3-ил)карбамата (6.51 г, выход 60.13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 245$(M+H)^+$.

**Стадия 2: Бензил N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}карбамат (3):** к раствору бензил N-(2-гидроксипиридин-3-ил)карбамата (0.51 г, 2.08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2-бромпиридин (0.42 г, 2.71 ммоль), 1,2-диметилэтилендиамин (0.074 г, 0.83 ммоль), иодид меди (0.08 г, 0.41 ммоль) и $K_2CO_3$ (0.57 г, 4.17 ммоль), и смесь три раза дегазировали в атмосфере $N_2$. Реакцию перемешивали при 115°C в течение 16 часов в герметично закрытой пробирке. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 3:1) с получением бензил N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}карбамата (0.19 г, выход 28.3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 322$(M+H)^+$.

**Стадия 3: 3-Амино-[1,2'-бипиридин]-2-он (4):** к раствору бензил N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил} карбамата (0.19 г, 0.59 ммоль) в метаноле (6 мл) и THF (2 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% масс.), и смесь три раза

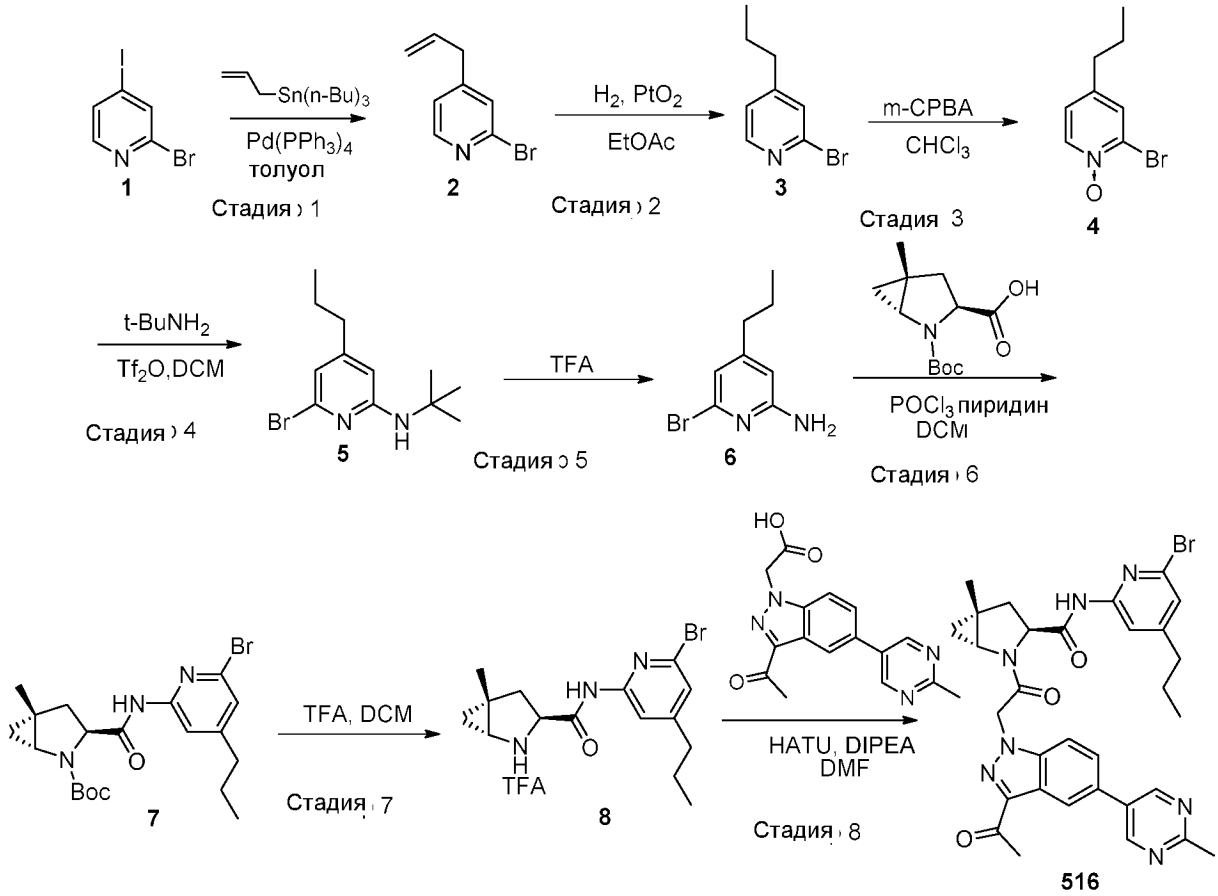
дегазировали в атмосфере $N_2$. Реакцию перемешивали в атмосфере баллонного $H_2$ при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением 3-амино-[1,2'-бипиридин]-2-она (0.11 г, выход 99.4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 188$(M+H)^+$.

**Стадия 4: трет-Бутил (1R,3S,5R)-5-метил-3-({2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (5):** к смеси 3-амино-[1,2'-бипиридин]-2-она (0.051 г, 0.27 ммоль) и (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0.066 г, 0.27 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.11 г, 1.36 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.063 г, 0.41 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разбавляли DCM и промывали 0.5 н. водной HCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-5-метил-3-({2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.11 г, выход 98.4%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 411$(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1R,3S,5R)-5-Метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3- карбоксамид, TFA соль (6):** к раствору трет-бутил (1R,3S,5R)-5-метил-3-({2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.11 г, 0.25 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1.5 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и совыпаривали с DCM дважды и высушивали под вакуумом с получением (1R,3S,5R)-5-метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, TFA соль (105 мг, выход 100%), в виде желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 311$(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-5-метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (460):** к смеси (1R,3S,5R)-5-метил-N-{2-оксо-[1,2'-бипиридин]-3-ил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (40 мг, 0.12 ммоль) и [3-ацетил-7-метил-5-(2- метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (42 мг, 0.12 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (74 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (84 мг, 0.64 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **460** (31 мг, выход 38.8%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.95 (s, 2H), 8.59 – 8.54 (m, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 2H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 5.98 (d, $J$ = 17.8 Гц, 1H), 5.77 (d, $J$ = 17.7 Гц, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 2.73 (d, $J$ = 4.9 Гц, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 1H), 1.00 – 0.96 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 617$(M+H)^+$.

**Схема 102: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-пропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (516)**




**Стадия 1: 2-Бром-4-(проп-2-ен-1-ил)пиридин (2):** к смеси соединения **1** (2.0 г, 7.05 ммоль) и трибутил(проп-2-ен-1-ил)станнана (2.33 г, 7.05 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (814 мг, 0.70 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в атмосфере $N_2$ в течение 20 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 75:1) с получением соединения **2** (1.0 г, выход 71.7%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 198/200$(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-Бром-4-пропилпиридин (3):** к раствору соединения **2** (1.0 г, 5.05 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли $PtO_2$ (120 мг) при 0°C, и смесь дегазировали в атмосфере $N_2$ три раза и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллонного $H_2$ в течение 10 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **3** (990 мг, выход 98.0%) в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 200/202$(M+H)^+$.

**Стадия 3: 2-Бром-4-пропилпиридин 1-оксид (4):** к раствору соединения **3** (990 мг, 4.9 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли m-CPBA (1.37 г, 7.9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1) с получением соединения **4** (800 мг, выход 74.1%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 216/218$(M+H)^+$.

**Стадия 4: 6-Бром-N-трет-бутил-4-пропилпиридин-2-амин (5):** к раствору соединения **4** (800 мг, 3.7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2-метилпропан-2-амин (1.34 г, 18.3 ммоль) с последующим добавлением по каплям

трифторметансульфонового ангидрида (1.55 г, 5.5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут в атмосфере $N_2$. Смесь промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 20:1) с получением соединения **5** (800 мг, выход 80.4%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 271/273$(M+H)^+$.

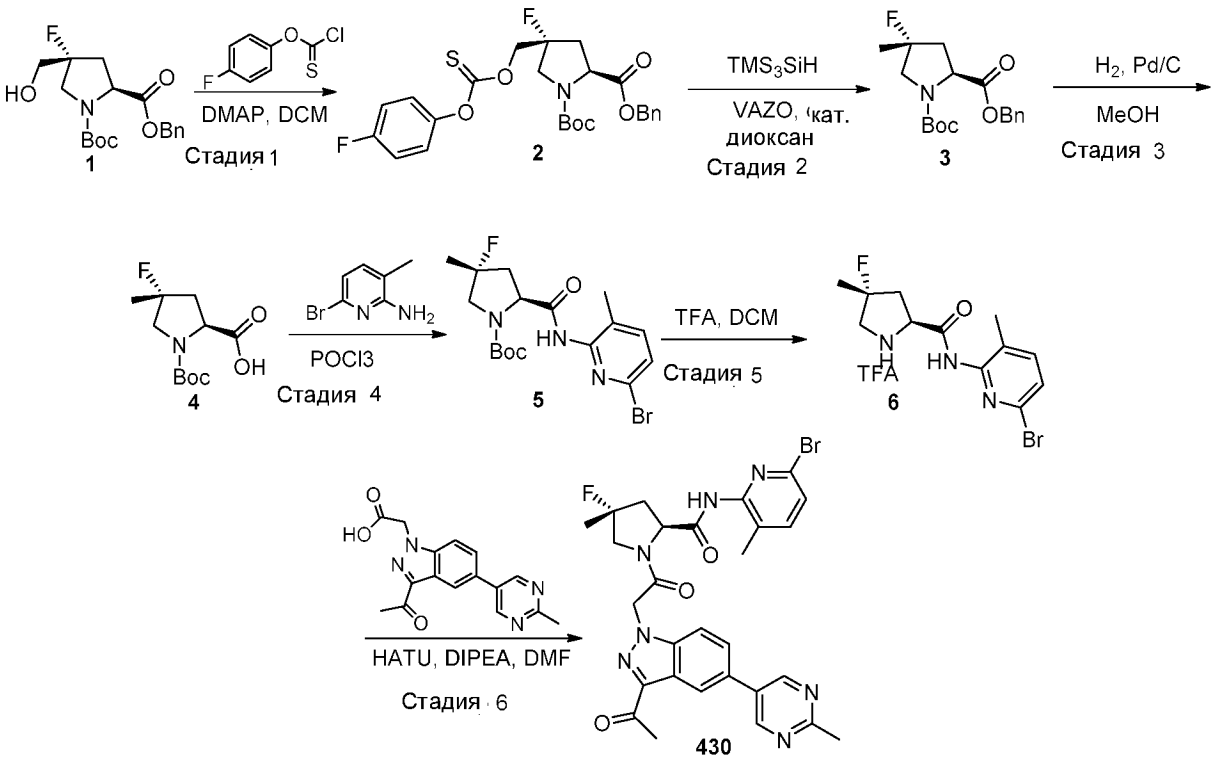
**Стадия 5: 6-Бром-4-пропилпиридин-2-амин (6):** раствор соединения **5** (800 мг, 2.95 ммоль) в TFA (8 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток выливали в ледяной насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc=10:1) с получением соединения **6** (144 мг, выход 22.7%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 215/217$(M+H)^+$.

**Стадия 6: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-[(6-бром-4-пропилпиридин-2-ил)карбамоил]-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (7):** к раствору соединения **6** (68 мг, 0.32 ммоль) и (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (76 мг, 0.32 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (125 мг, 1.6 ммоль) с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (53 мг, 0.35 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли DCM и промывали 0.5 н. водной HCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **7** (139 мг, выход 100.0%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 438/440 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (1R,3S,5R)-N-(6-Бром-4-пропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (8):** к раствору соединения **7** (139 мг, 0.32 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (2 мл) при 0°C, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха и промывали эфиром и высушивали под вакуумом с получением соединения **8** (130 мг, выход 100%) в виде коричневого сиропа, который сразу использовали для следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 338/340$(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-пропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (516):** к смеси соединения **8** (65 мг, 0.15 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (46 мг, 0.15 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (96 мг, 0.74 ммоль) и HATU (84 мг, 0.22 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **516** (12 мг, выход 12.9%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.73 (s, 1H), 9.04 (t, J = 2.6 Гц, 2H), 8.43 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.88 (t, J = 2.4 Гц, 2H), 7.21 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 4.40 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.57 (q, J = 8.4 Гц, 2H), 1.30 (t, J = 2.7 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 0.90 – 0.84 (m, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 630/632$(M+H)^+$.

**Схема 103: Синтез (2S,4R)-1-{2-[3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (430)**




**Стадия 1: 2-Бензил 1-трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-4-{[(4-фторфеноксиметантиоил)окси]метил}пирролидин-1,2-дикарбоксилат (2):** к смеси соединения **1** (0.41 г, 1.15 ммоль) и 4-фторфенилхлорметантиоата (0.33 г, 1.73 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMAP (0.42 г, 3.39 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 дня. Смесь разбавляли DCM и промывали 0.5 н. HCl и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 30:1 до 20:1) с получением соединения **2** (0.19 г, выход 32%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 452$(M+H)^+$.

**Стадия 2: 2-Бензил 1-трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (3):** к раствору соединения **2** (0.19 г, 0.37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трис(триметилсилил)силан (0.14 г, 0.55 ммоль) и VAZO (0.03 г, 0.18 ммоль), и смесь перемешивали при 105°C в течение 1.5 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1) с получением соединения **3** (84 мг, выход 94.60%) в виде светло-желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 338$(M+H)^+$.

**Стадия 3: (2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоновая кислота (4):** к раствору соединения **3** (84 мг, 0.25 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (17 мг, 10% масс.), и смесь дегазировали в атмосфере $N_2$ три раза и перемешивали в атмосфере баллоонного $H_2$ при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **4** (60 мг, выход 97.46%) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 248$(M+H)^+$.

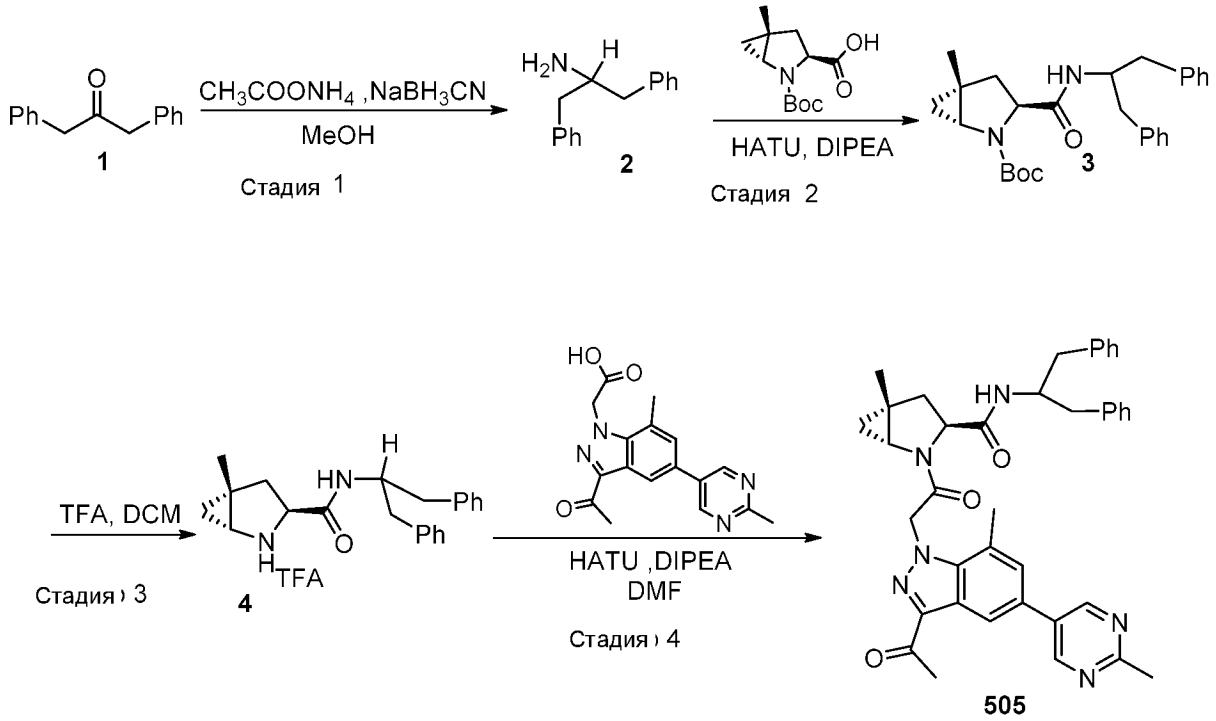
**Стадия 4: трет-Бутил (2S,4R)-2-[(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил]-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (5):** к смеси соединения **4** (60 мг, 0.24 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (0.045 г, 0.24 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.096 г, 1.21 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.041 г, 0.27 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь гасили ледяной водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали 0.5 н. HCl и рассолом, сушили

безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением соединения **5** (87 мг, выход 86.13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 416$(M+H)^+$.

**Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид, TFA соль (6):** к раствору соединения **5** (87 мг, 0.21 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха и промывали эфиром с получением соединения **6** (90 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 316$(M+H)^+$.

**Стадия 6: (2S,4R)-1-{2-[3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (430):** к смеси соединения **6** (30 мг, 0.07 ммоль) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (25 мг, 0.079 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (45 мг, 0.12 ммоль) и DIPEA (0.031 г, 0.24 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **430** (8 мг, выход 17.04%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.2 Гц, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.20 – 2.04 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 21.0 Гц, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 607$(M+H)^+$.

**Схема 104: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (505)**




**505**

**Стадия 1: 1,3-дифенилпропан-2-амин (2):** к раствору дибензилкетона (500 мг, 2.38 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетат аммония (1.83 г, 23.78 ммоль) и $NaBH_3CN$ (300 мг, 4.76 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали

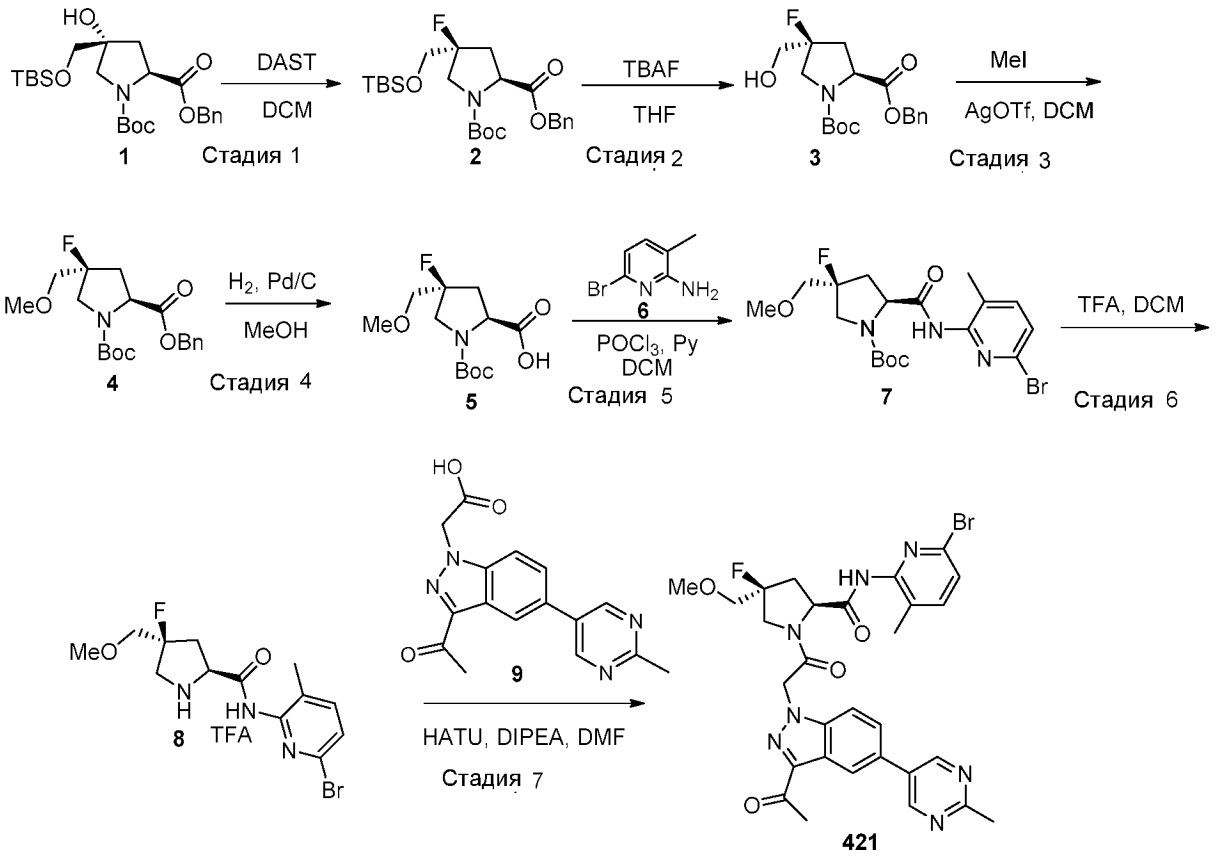
при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM: MeOH = 200:1 до 20:1) с получением соединения **2** (340 мг, выход 67.7%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 212$(M+H)^+$.

**Стадия 2: трет-Бутил(1R,3S,5R)-3-((1,3-дифенилпропан-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (3):** к смеси **2** (70 мг, 0.33 ммоль) и (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (88 мг, 0.36 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (86 мг, 0.66 ммоль) и HATU (252 мг, 0.66 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:EtOAc = 50:1 до 1:1) с получением соединения **3** (110 мг, выход 76.4%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 435$(M+H)^+$.

**Стадия 3: (1R,3S,5R)-N-(1,3-дифенилпропан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (4):** к раствору соединения **3** (50 мг, 0.115 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали досуха, и остаток совыпаривали с DCM дважды и высушивали под вакуумом с получением **4** (55 мг, выход 100%) в виде коричневого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 335$(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1,3-дифенилпропан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (505):** к смеси соединения **4** (20 мг, 0.06 ммоль) и 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (16.5 мг, 0.05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (23 мг, 0.18 ммоль) и HATU (45 мг, 0.12 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **505** (1.9 мг, выход 6.44%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 2H), 7.13-7.30 (m, 10H), 5.92-5.96 (d, J = 17.9 Гц, 1H), 5.63-5.67 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H), 3.10-3.11 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 13H), 21.3-2.23 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.95 (m, 1H), 0.76-0.78 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 641 $(M+H)^+$.

**Схема 105: Синтез (2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамида (421)**




**421**

**Стадия 1: (2S,4S)-2-Бензил 1-трет-бутил 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (2):** к раствору соединения **1** (1.8 г, 3.87 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли DAST (0.78 мл, 5.81 ммоль) при -65°C в атмосфере $N_2$, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь выливали в ледяной насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением соединения **2** (1.6 г, сырой) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 468 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (2S,4S)-2-Бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (3):** к раствору соединения **2** (1.6 г, 34.2 ммоль) в THF (15 мл) добавляли TBAF (4.3 мл, 4.28 ммоль, 1 М в THF) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 6:1 до 2:1) с получением соединения **3** (700 мг, выход 57.9%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС: m/z 354 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: (2S,4S)-2-Бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (4):** к раствору соединения **3** (100 мг, 0.283 ммоль) в безводном DCM (4 мл) добавляли AgOTf (116.4 мг, 0.453 ммоль) с последующим добавлением 2,6-ди-трет-бутилпиридина (0.13 мл, 0.566 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C (внешняя температура, ледяная баня) и добавляли по каплям MeI (0.04 мл, 0.567 ммоль). Полученную в результате кашицу перемешивали при 0°C в течение 1.5 часов при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с

помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 15:1 до 5:1) с получением соединения **4** (30 мг, выход 28.9%) в виде светлого масла. ЖХ/МС: m/z 368 $(M+H)^+$.

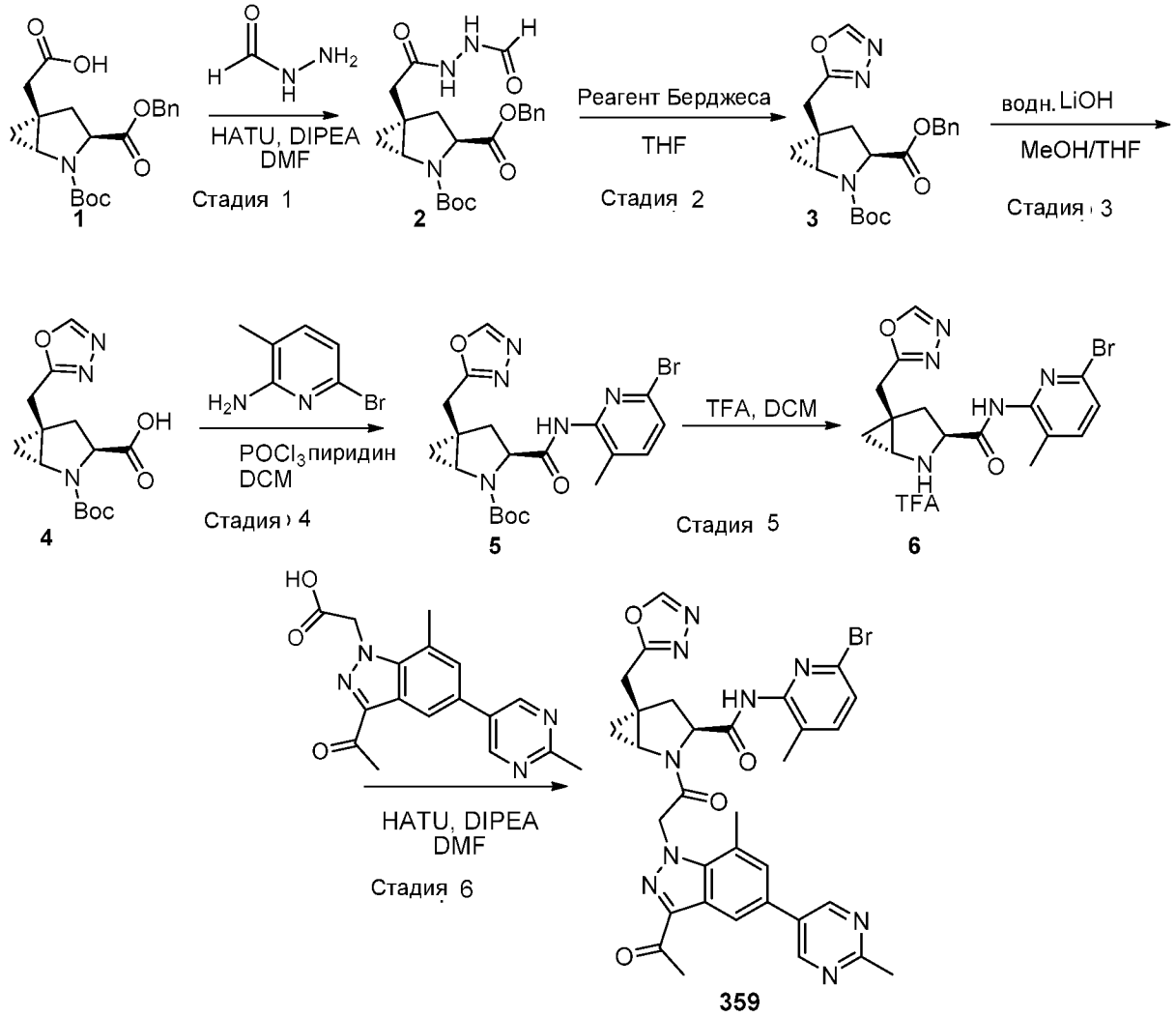
**Стадия 5**: **(2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновая кислота (5):** к раствору соединения **4** (30 мг, 0.082 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10% масс.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллонного $H_2$ в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **5** (22 мг, выход 97.2%) в виде светлого масла. ЖХ/МС: m/z 278 $(M+H)^+$.

**Стадия 6**: **(2S,4S)-трет-Бутил 2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (7):** к смеси соединения **5** (22 мг, 0.079 ммоль) и соединения **6** (14.7 мг, 0.079 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли пиридин (31.2 мг, 0.395 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (13.3 мг, 0.087 ммоль) при 0°C в атмосфере $N_2$, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха с получением соединения **7** (30 мг, сырое) в виде светло-желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 446 $(M+H)^+$.

**Стадия 7**: **(2S,4S)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (8):** к раствору соединения **7** (30 мг) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривали досуха с получением соединения **8** (30 мг, сырое) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 346 $(M+H)^+$.

**Стадия 8**: **(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (421):** к смеси соединения **8** (30 мг, 0.09 ммоль) и соединения **9** (28 мг, 0.09 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (35 мг, 0.27 ммоль) с последующим добавлением HATU (32 мг, 0.135 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc дважды. Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **421** (8 мг, выход 14.48%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 5.73 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 4.15 (d, J = 27.8 Гц, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 638 $(M+H)^+$.

**Схема 106: Синтез (1R,3S,5R)-5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (359)**




**359**

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с -$CH_2$-оксадиазолом в положении $R^{201}$. Специалист в данной области поймет, что формогидразид может быть заменен другими гидразидными реагентами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Например, ацетогидразин может быть использован вместо формогидразида для получения замещенного -$CH_2$-оксадиазола в положении $R^{201}$.

**Стадия 1: (1R,3S,5R)-3-Бензил 2-трет-бутил 5-(2-(2-формилгидразинил)-2-оксоэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (2):** к смеси соединения **1** (0.2 г, 0.53 ммоль) и N-формилгидразина (0.064 г, 1.06 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли EDCI (0.124 г, 0.8 ммоль) и HOBt (0.108 г, 0.8 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.37 мл, 2.13 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ три раза. Органический слой высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH= 20:1 до 10:1) с получением соединения **2** (0.12 г, выход 53.9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 440 $(M+Na)^+$.

**Стадия 2: (1R,3S,5R)-3-Бензил 2-трет-бутил 5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (3):** к раствору соединения **2** (0.12 г, 0.29 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли (A1) реактив Берджесса (0.082 г, 0.34 ммоль) одной порцией в атмосфере $N_2$, и реакцию перемешивали при 75°C в

атмосфере $N_2$ в течение 4 часов, после чего ТСХ (DCM:MeOH=20:1) показала около 30% превращения. Дополнительное количество реактива Берджесса (0.089 г, 0.37 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере $N_2$ в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 30:1 до 15:1) с получением соединения **3** (0.089 г, выход 62%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 422 $(M+Na)^+$.

**Стадия 3: (1R,3S,5R)-5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (4):** к раствору соединения **3** (0.08 г, 0.16 ммоль) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (1 мл) добавляли литий (0.012 г, 0.481 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали досуха и разбавляли водой. Смесь дважды промывали EtOAc, и водный слой подкисляли добавлением 0.5 н. HCl до pH приблизительно 3. Смесь дважды экстрагировали DCM, и объединенные органические слои высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4** (0.035 г, выход 70.6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 332 $(M+Na)^+$.

**Стадия 4: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (5):** к смеси соединения **4** (0.035 г, 0.113 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (0.021 г, 0.113 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (0.054 г, 0.679 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли $POCl_3$ (0.035 г, 0.226 ммоль) по каплям при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли DCM и промывали ледяной 0.5 н. водной HCl и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **5** (0.033 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое сразу использовали для следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 480 $(M+H)^+$.

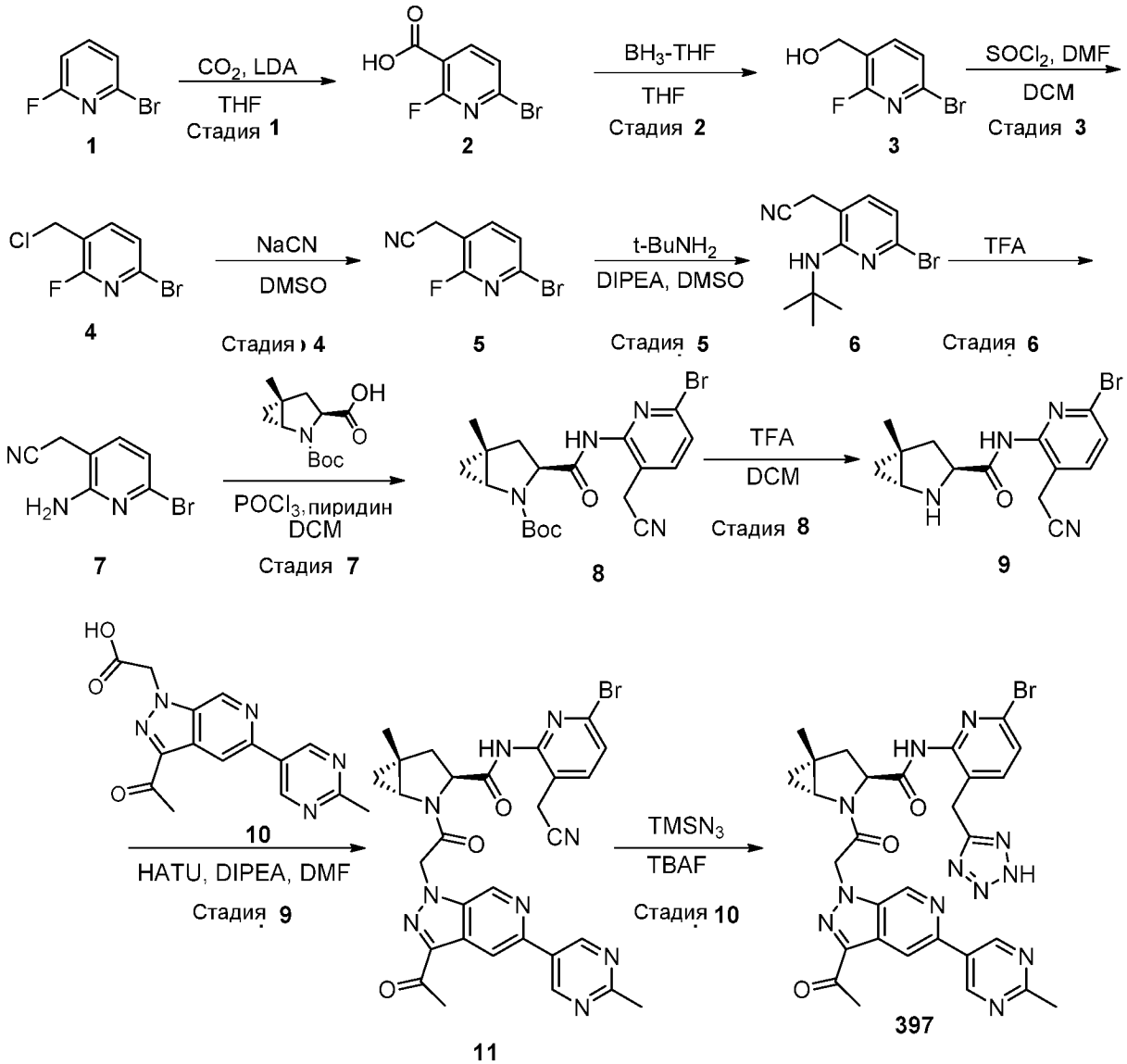
**Стадия 5: (1R,3S,5R)-5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (6):** к раствору соединения **5** (0.033 г, 0.069 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.4 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **6** (0.04 г, выход 95.6%) в виде желтого сиропа, который сразу использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 380 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: (1R,3S,5R)-5-((1,3,4-Оксадиазол-2-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (359):** к смеси соединения **6** (0.04 г, 0.081 ммоль) и [3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (0.029 г, 0.089 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.053 г, 0.41 ммоль) при 0°C с последующим добавлением HATU (0.046 г, 0.12 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ и рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (элюируя DCM:MeOH = 15:1) с получением соединения **359** (6 мг, выход 10.8%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.37 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 5.95-6.00 (d, J= 18.0 Гц, 1H), 5.78-5.82 (d, J= 18.0 Гц, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.37-3.41 (d, J= 16.0 Гц, 1H), 3.18-3.22 (d, J= 16.0 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.74 (s, 3H),

2.69-2.72 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.28-1.30 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 684/686 $(M+H)^+$.

**(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.97 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.52-7.54 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.97-6.01 (d, J= 17.6 Гц, 1H), 5.79-5.84 (d, J= 17.6 Гц, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.23-3.27 (d, J= 15.6 Гц, 1H), 3.14-3.18 (d, J= 15.6 Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.28-1.30 (m, 1H), 1.17-1.19 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 698/700 $(M+H)^+$.

**Схема 107: Синтез (1R,3S,5R)-N-(3-((2H-тетразол-5-ил)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (397)**



**Стадия 1 : 6-Бром-2-фторникотиновая кислота (2):** к раствору соединения **1** (5 г, 28.41 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли LDA (15.6 мл, 31.2 ммоль, 2 M в THF) по каплям при -78°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Поток сухого $CO_2$ продували через раствор, и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 минут. Реакцию гасили водой и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли 1 н. водной HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением соединения **2** (2.85 г, выход 45.60%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 221 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: (6-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метанол (3):** к раствору соединения **2** (2.85 г, 12.96 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли комплекс боран–тетрагидрофуран (32.3 мл, 32.3 ммоль, 1 M в THF) по каплям при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере $N_2$ в течение ночи. После охлаждения до 0°C, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $K_2CO_3$, и растворитель удаляли. Остаток дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 30:1 до 10:1) с получением соединения **3** (1 г, выход 37.47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 206 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: 6-Бром-3-(хлорметил)-2-фторпиридин (4):** к раствору соединения **3** (53 мг, 0.26 ммоль) в тионилхлориде (8 мл) добавляли DMF (0.02 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере $N_2$. Смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в DCM. Смесь подщелачивали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, и слои разделяли. Органические слои промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **4** (52 мг, выход 90.07%) в виде желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 224 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: 2-(6-Бром-2-фторпиридин-3-ил) ацетонитрил (5):** порошкообразный цианид натрия (0.22 г, 4.46 ммоль) добавляли к DMSO (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Раствор соединения **4** (0.5 г, 2.23 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли к вышеуказанной смеси по каплям в течение 10 минут. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 0°C, и к смеси медленно добавляли воду. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали DCM, и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 50:1 до 40:1) с получением соединения **5** (0.17 г, выход 34.66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 216 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 2-(6-Бром-2-(трет-бутиламино)пиридин-3-ил)ацетонитрил (6):** к смеси соединения **5** (0.17 г, 0.77 ммоль) и DIPEA (0.3 г, 2.32 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли эрбумин (0.28 г, 3.86 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Смесь разбавляли $H_2O$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=100:1 до 60:1) с получением соединения **6** (0.11 г, выход 53.13%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 268 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 2-(2-Амино-6-бромпиридин-3-ил)ацетонитрил (7):** в круглодонную колбу загружали соединение **6** (0.11 г, 0.41 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 0.5 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 50:1 до 8:1) с получением соединения **7** (69 мг, выход 79.31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 214 $(M+H)^+$.

**Стадия 7: (1R,3S,5R)-трет-бутил 3-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (8):** к смеси соединения **7** (65 мг, 0.31 ммоль) и (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (81 мг, 0.34 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли пиридин (121 мг, 1.53 ммоль) с последующим добавлением фосфорилхлорида (52 мг, 0.34 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 часа в атмосфере $N_2$. Смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 30:1 до 8:1) с получением соединения **8** (45 мг, выход 33.72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 436 $(M+H)^+$.

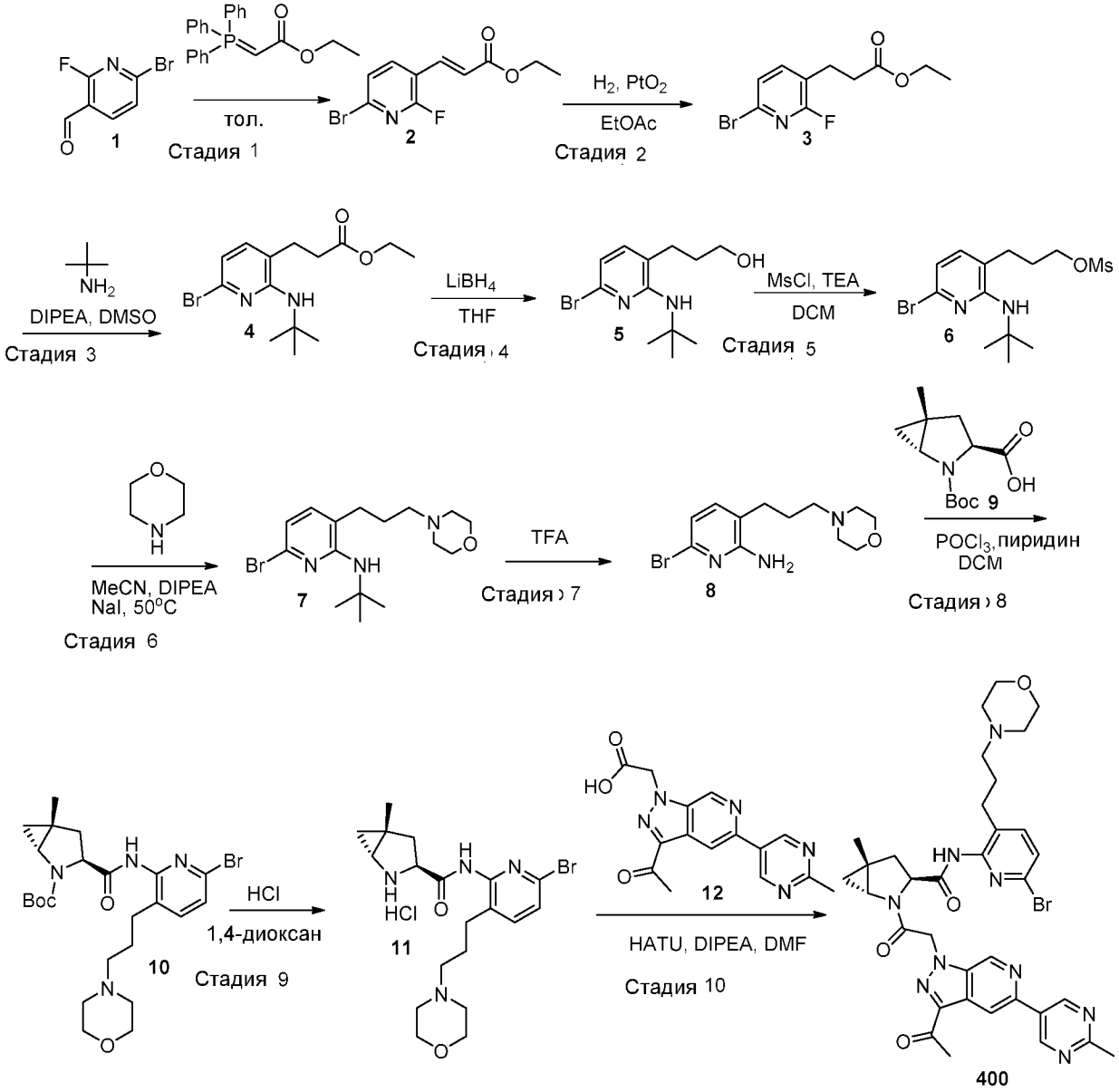
**Стадия 8: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (9):** к раствору соединения **8** (45 мг, 0.10 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток промывали эфиром и высушивали под вакуумом с получением соединения **9** (30 мг, выход 86.58%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 336 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (11):** к смеси соединения **9** (30 мг, 0.089 ммоль) и соединения **10** (28 мг, 0.089 ммоль) в DMF (1.5 мл) добавляли DIPEA (58 мг, 0.45 ммоль) с последующим добавлением HATU (68 мг, 0.18 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли $H_2O$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 100:1 до 50:1) с получением соединения **11** (38 мг, выход 67.56%) в виде темно-зеленого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 628 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: (1R, 3S, 5R)-N-(3-((2H-Тетразол-5-ил)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (397):** в герметично закрытую пробирку загружали соединение **11** (34 мг, 0.054 ммоль), TBAF (0.1 мл, 1 М в THF) и азидотриметилсилан (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **397** (5 мг, выход 27.5%) в виде белого твердого вещества. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.26 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.23 (d, J = 17.2 Гц, 1H),

5.74 (d, J = 16.8 Гц, 1H), 4.44 (dd, J = 9.6, 4.8 Гц, 1H), 4.05 (d, J = 15.6 Гц, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 2.68 (d, J = 5.6 Гц, 6H), 2.16 – 1.96 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 1H), 1.05 – 1.00 (m, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 671 $(M+H)^+$.

**Схема 108: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (400)**




**Стадия 1: (E)-Этил 3-(6-бром-2-фторпиридин-3-ил)акрилат (2):** к раствору соединения **1** (500 мг, 2.45 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (937.9 мг, 2.70 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1 до 10:1) с получением соединения **2** (523 мг, выход 78.4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 274 $(M+H)^+$.

**Стадия 2: Этил 3-(6-бром-2-фторпиридин-3-ил)пропаноат (3):** к раствору соединения **2** (523 мг, 1.92 ммоль) в EtOAc (6 мл) добавляли $PtO_2$ (53 мг), и смесь дегазировали в атмосфере $N_2$ три раза и перемешивали в атмосфере баллонного $H_2$ при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **3** (500 мг, выход 94.7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 276 $(M+H)^+$.

**Стадия 3: Этил 3-(6-бром-2-(трет-бутиламино)пиридин-3-ил)пропаноат (4):** к смеси соединения **3** (500 мг, 1.82 ммоль) и 2-метилпропан-2-амина (664 мг, 9.09 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIPEA (704 мг, 5.45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 75°C в герметично закрытой пробирке в течение 48 часов. Смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 1:0 до 100:1) с получением соединения **4** (104 мг, выход 17.4%) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 329 $(M+H)^+$ .

**Стадия 4: 3-(6-Бром-2-(трет-бутиламино)пиридин-3-ил)пропан-1-ол (5):** к раствору соединения **4** (104 мг, 0.32 ммоль) в безводном THF (3 мл) добавляли 1 M раствор $LiBH_4$ THF (0.64 мл, 0.64 ммоль) при 0°C в атмосфере $N_2$, и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **5** (70 мг, выход 76.5%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 287 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: 3-(6-Бром-2-(трет-бутиламино)пиридин-3-ил)пропилметансульфонат (6):** к раствору соединения **5** (69 мг, 0.24 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли TEA (0.07 мл, 0.48 ммоль) с последующим добавлением раствора MsCl (41.5 мг, 0.36 ммоль) в DCM (0.5 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **6** (85 мг, выход 97.2%) в виде желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 365 $(M+H)^+$.

**Стадия 6: 6-Бром-N-(трет-бутил)-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-амин (7):** к смеси соединения **6** (85 мг, 0.24 ммоль) и 2-метилпропан-2-амина (0.1 мл, 1.21 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0.12 мл, 0.72 ммоль) с последующим добавлением NaI (26.4 мг, 0.24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **7** (75 мг, сырое) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 329 $(M+H)^+$.

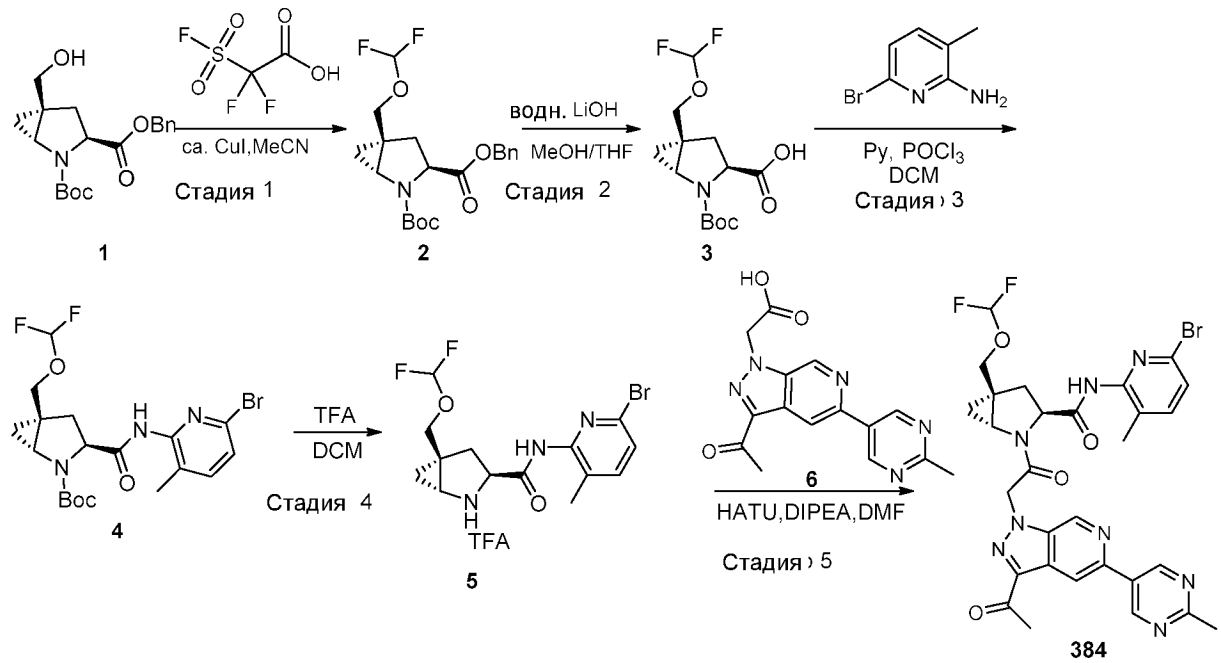
**Стадия 7: 6-Бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-амин (8)**: Раствор соединения **7** (75 мг, 0.24 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток разделяли EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 1:1 до 0:1) с получением соединения **8** (44 мг, выход 61.3%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 300 $(M+H)^+$.

**Стадия 8: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-((6-бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (10):** к смеси соединения **8** (44 мг, 0.15 ммоль) и соединения **9** (35.5 мг, 0.147 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли пиридин (0.06 мл, 0.735 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0.02 мл, 0.162 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM дважды. Органические слои промывали рассолом, высушивали над $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом = 1:1 до 0:1) с получением соединения **10** (27 мг, выход 34.6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 523 $(M+H)^+$.

**Стадия 9: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-((6-бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (11):** Раствор 4 н. HCl/диоксан (2 мл) добавляли к соединению **10** (27 мг, 0.05 ммоль) при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **11** (20 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 423 $(M+H)^+$.

**Стадия 10: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (400):** к смеси соединения **11** (20 мг, 0.052 ммоль) и соединения **12** (17.7 мг, 0.057 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (29.6 мг, 0.078 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.04 мл, 0.156 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc дважды. Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **400** (7 мг, выход 18.9%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.31 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.07 (d, J = 17.4 Гц, 1H), 5.72 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.40 (dd, J = 9.2, 5.4 Гц, 1H), 3.61 (dd, J = 5.5, 2.3 Гц, 1H), 3.40 – 3.37 (m, 4H), 2.69 (d, J = 3.8 Гц, 6H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.5 Гц, 4H), 1.94 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.09 (dd, J = 5.3, 2.2 Гц, 1H), 1.01 (t, J = 5.4 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 716 $(M+H)^+$ .

**Схема 109: Синтез (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (384)**




**Стадия 1: (1R,3S,5S)-2-трет-Бутил 3-этил 5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (2):** к смеси соединения **1** (500 мг, 1.44 ммоль) и CuI (55 мг, 0.288 ммоль) в безводном MeCN (25 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (513 мг, 2.88 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере $N_2$, и полученную в результате смесь перемешивали при 45°C в атмосфере $N_2$ в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали, и фильтрат промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc = 15:1) с получением соединения **2** (350 мг, выход 61.4%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 420 $(M+Na)^+$.

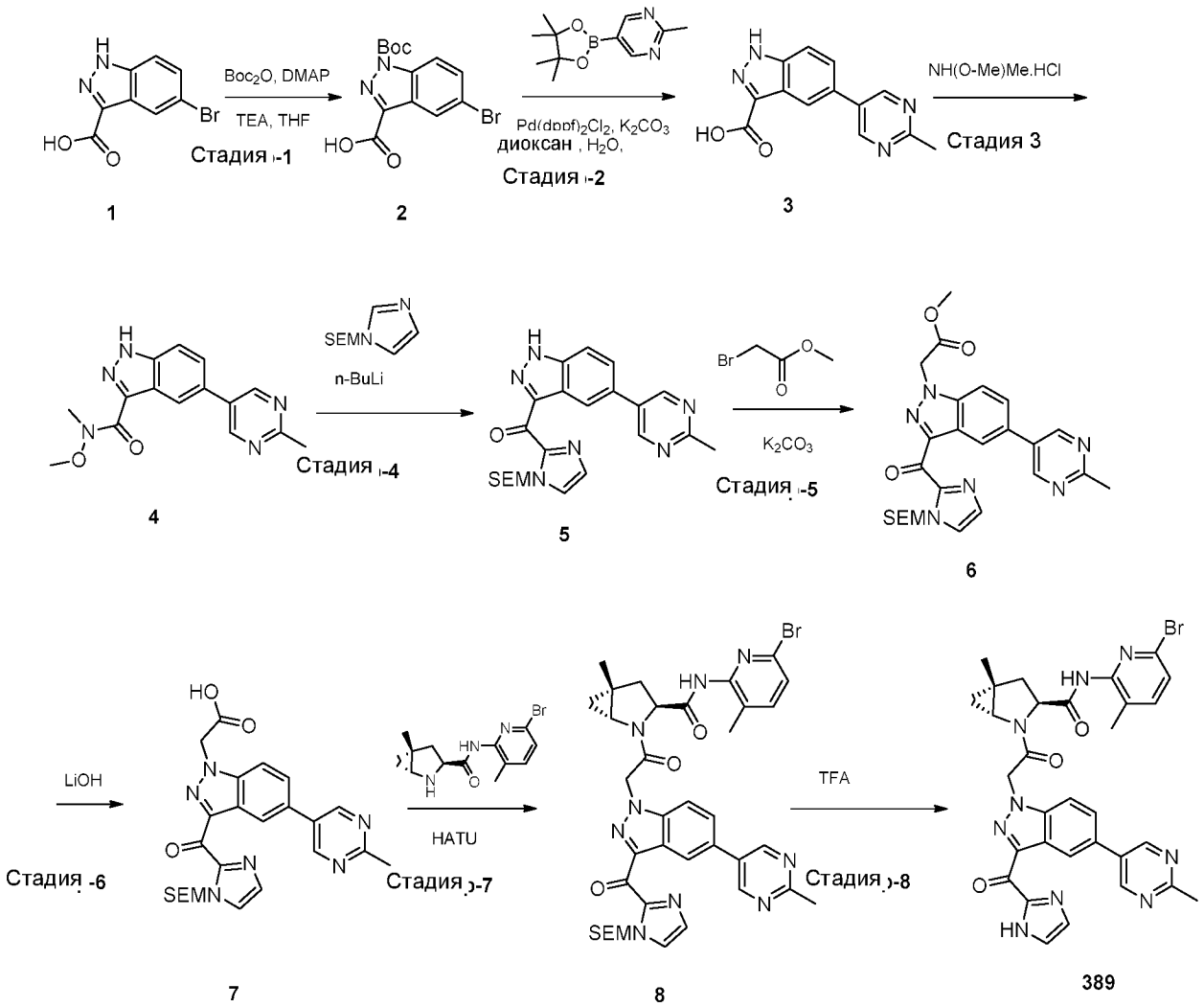
**Стадия 2: (1R,3S,5S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (3):** к раствору соединения **2** (350 мг, 0.88 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли 4 мл водного раствора LiOH (4 ммоль, 1 M), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали эфиром, и водный слой отбирали и подкисляли водным раствором HCl (1 н.) до pH 5. Смесь экстрагировали DCM/MeOH (20 мл x 2, 15:1, об./об.), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **3** (240 мг, выход 88.9%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 330$(M+Na)^+$.

**Стадия 3: (1R,3S,5S)-трет-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (4):** к раствору соединения **3** (138 мг, 0.45 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (85 мг, 0.45 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли пиридин (178 мг, 2.25 ммоль) с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (77 мг, 0.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ледяной водой и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя PE:EtOAc = 6:1) с получением соединения **4** (131 мг, выход 61.2%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 476/478 $(M+H)^+$.

**Стадия 4: (1R,3S,5S)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (5):** к раствору соединения **4** (55 мг, 0.116 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) по каплям при 0°C в атмосфере $N_2$, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **5** (60 мг, выход 95.9%) в виде темно-коричневого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 376/378 $(M+H)^+$.

**Стадия 5: (1R,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (384):** к смеси соединения **5** (60 мг, 0.116 ммоль), соединения **6** (36 мг, 0.116 ммоль) и HATU (80 мг, 0.21 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (76 мг, 0.58 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **384** (25 мг, выход 32.3%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 9.25 – 9.42 (m, 3H), 8.62 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.07 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.76 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.51 (dd, J = 9.4, 4.7 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 25.7, 10.9 Гц, 2H), 3.85 (dd, J = 5.7, 2.7 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 2.25 – 2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.31 – 1.37 (m, 1H), 1.28 (t, J = 5.6 Гц, 1H). ЖХ/МС (ЭРИ) m/z: 669/671 $(M+H)^+$.

**Схема 110: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(3-(1H-имидазол-2-карбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (389)**




**Стадия 1: 5-Бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (2):** к раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (1 экв.) в THF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли DMAP (0.1 экв.) и триэтиламин (3 экв.). Добавляли Boc ангидрид (1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **2,** которое использовали как есть на следующей стадии.

**Стадия 2: 5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (3):** к раствору соединения **2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (20 об.) и воды (2 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1.5 экв.), карбонат калия (3 экв.). После дегазации азотом добавляли $PdCl_2$(dppf) (0.1 экв.) к реакционной смеси. Реакционную смесь герметично закрывали и выдерживали в среде микроволн при 100°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали с получением соединения **3,** и полученный в результате остаток использовали как есть на следующей стадии.

**Стадия 3: N-Метокси-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (4):** к раствору соединения **3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1.5 экв.), EDCI-HCl (1.5 экв.) и DMAP (1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4,** и полученный в результате остаток использовали как есть на следующей стадии.

**Стадия 4: (5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)метанон (5):** к раствору соединения **4** (1 экв.) в THF (10 об.) при -40°C в атмосфере азота добавляли n-BuLi (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол (5 экв.) и перемешивали при -40°C в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **5**.

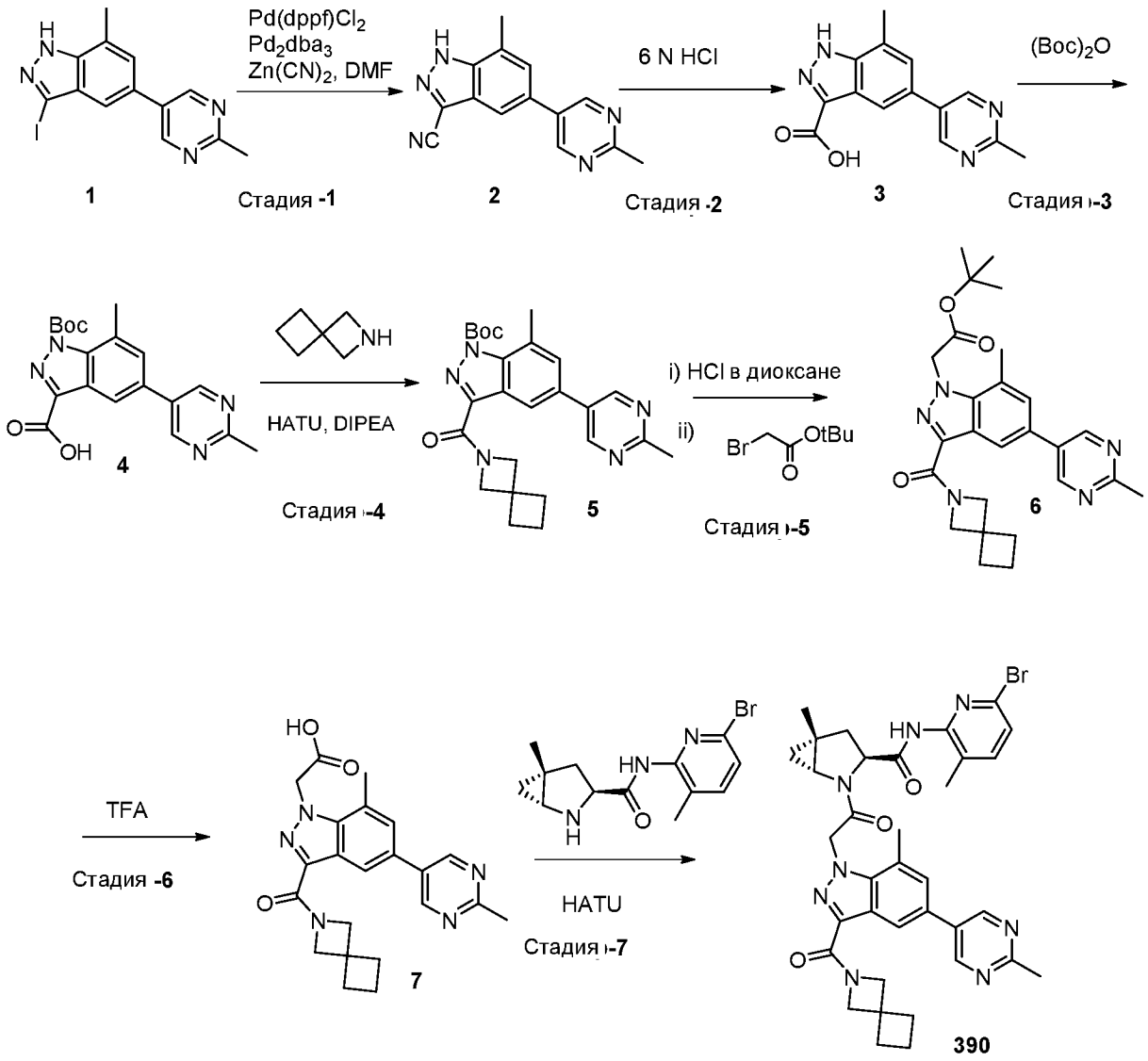
**Стадия 5: Метил 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (6):** к раствору соединения **5** (1 экв.) в DMF (10 об.) добавляли карбонат калия (1.5 экв.) и метил 2-бромацетат (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов и затем гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, переносили в MTBE, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и высушивали с получением соединения **6**.

**Стадия 6: 2-(5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (7):** к раствору соединения **6** (1 экв.) в THF/воде (10 об./2 об.) добавляли LiOH (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали. Воду добавляли к остатку и промывали этилацетатом (3 раза). Водный слой подкисляли 1.5 н. HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **7**.

**Стадия 7: (1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (8):** к раствору соединения **7** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **8**.

**Стадия 8: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-(1H-имидазол-2-карбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (389):** раствор соединения **8** (1 экв.) в TFA (5 об.) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **389**. $^1$H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 9.08 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.21 - 1.28 (m, 1H), 1.11 - 1.10 (m, 1H).

**Схема 111: Синтез (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (390)**




**Стадия 1: 7-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбонитрил (2):** к раствору 3-иодо-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазола (1 экв.) в DMF (10 об.) и воде (1 об.) при комнатной температуре добавляли $Zn(CN)_2$ (1.1 экв.). После дегазации азотом добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0.1 экв.), и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Воду добавляли, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана/EtOAc с получением соединения **2**.

**Стадия 2: 7-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (3):** к раствору соединения **2** (1 экв.) в диоксане (5 об.) при 0°C добавляли 6 н. HCl (20 об.). Реакционную смесь перемешивали

при 90°C в течение 3 часов в герметично закрытой пробирке и затем концентрировали. Добавляли 10% $NaHCO_3$, и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **3**.

**Стадия 3: 1-(трет-Бутоксикарбонил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (4):** к раствору соединения **3** (1 экв.) в диоксане (10 об.) и воде (3 об.) при 0°C добавляли 2 M NaOH (3 экв.). Добавляли Boc ангидрид (1.5 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, добавляли воду, и полученную в результате смесь подкисляли 1 M раствором лимонной кислоты, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **4**.

**Стадия 4: трет-Бутил 7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-карбоксилат (5):** к раствору соединения **4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-азаспиро[3.3]гептан (1 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **5**.

**Стадия 5: трет-Бутил 2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (6):** к раствору соединения **5** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и полученный в результате остаток использовали как есть на следующей стадии.

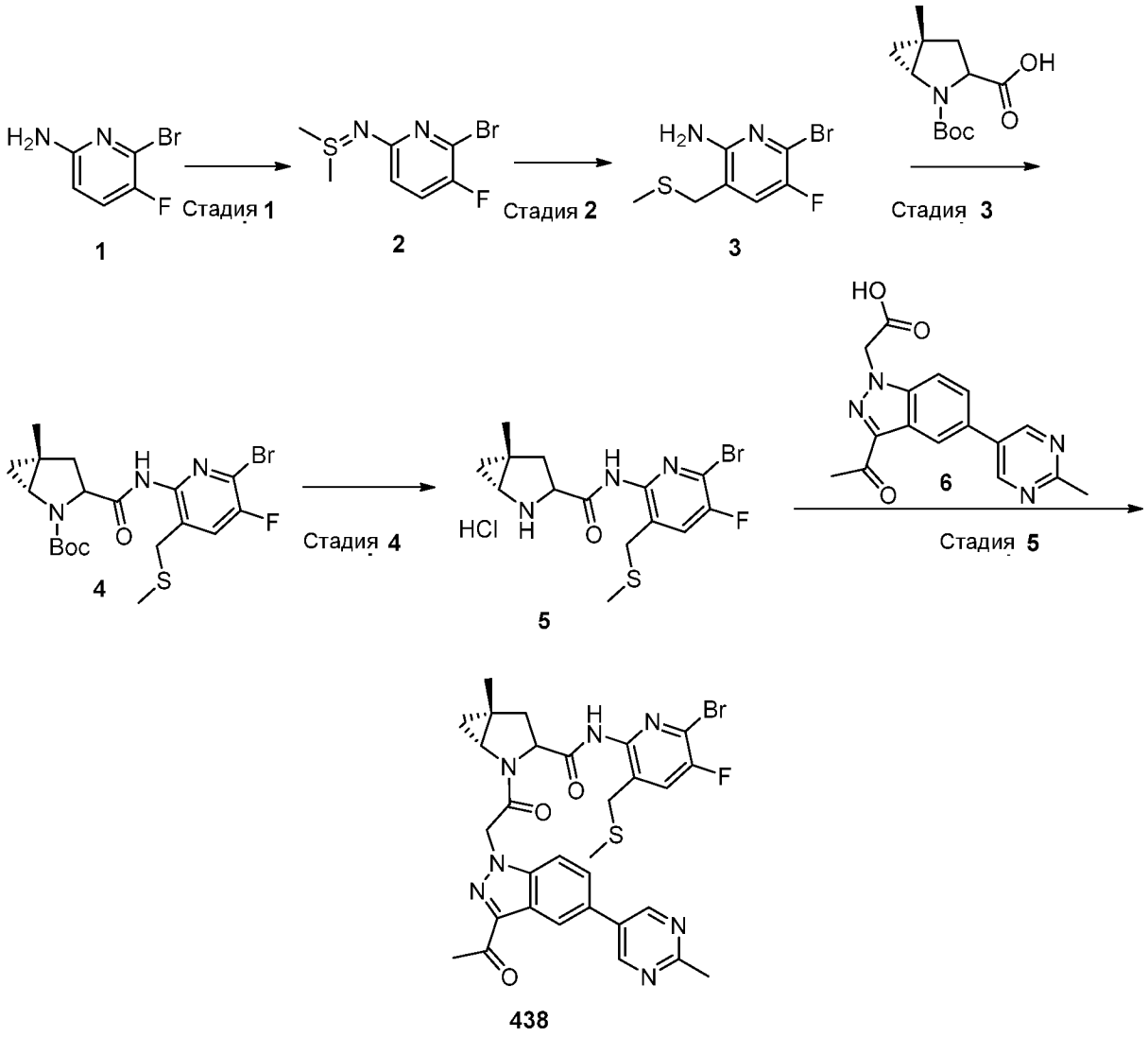
К раствору полученного выше остатка в DMF (10 об.) добавляли карбонат калия (3 экв.) и трет-бутил 2-бромацетат (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После завершения реакции смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **6**.

**Стадия 6: 2-(7-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (7):** к раствору соединения **6** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением с получением соединения **7**, и полученный в результате остаток использовали как есть на следующей стадии.

**Стадия 7: (1R,3S,5R)-N-(6-Бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (390):** к раствору соединения **7** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **390**. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.01 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.92 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.78 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.65 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.65 - 3.64 (m, 1H), 3.56 - 3.55 (m ,1H), 2.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.92 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 2H).

**Схема 112: Синтез (1R,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (438)**




**Стадия 1: N-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-1,1-диметил-l4-сульфанимин (2):** 6-бром-5-фторпиридин-2-амин (0.97 г, 5.078 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл, 1.016 M, 5.155 об.) охлаждали до -60°C. Медленно добавляли N-хлорсукцинимид (0.712 г, 0.432 мл, 5.332 ммоль, 1.05 экв.) в дихлорметане (10 мл) при -60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем медленно добавляли метилсульфид (0.947 г, 1.119 мл, 15.235 ммоль, 3 экв.), и реакцию перемешивали в течение 1 часа. Медленно добавляли метоксид натрия (0.329 г, 12.188 мл, 6.094 ммоль, 1.2 экв.) при -60°C, и реакцию перемешивали в течение 1 часа при -60°C, затем реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. После выпаривания растворителя сырой материал очищали с

помощью хроматографии на $SiO_2$ с получением N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-S,S-диметил-$\lambda^4$-сульфанимина (0.98 г, 3.903 ммоль, выход 76.845%).

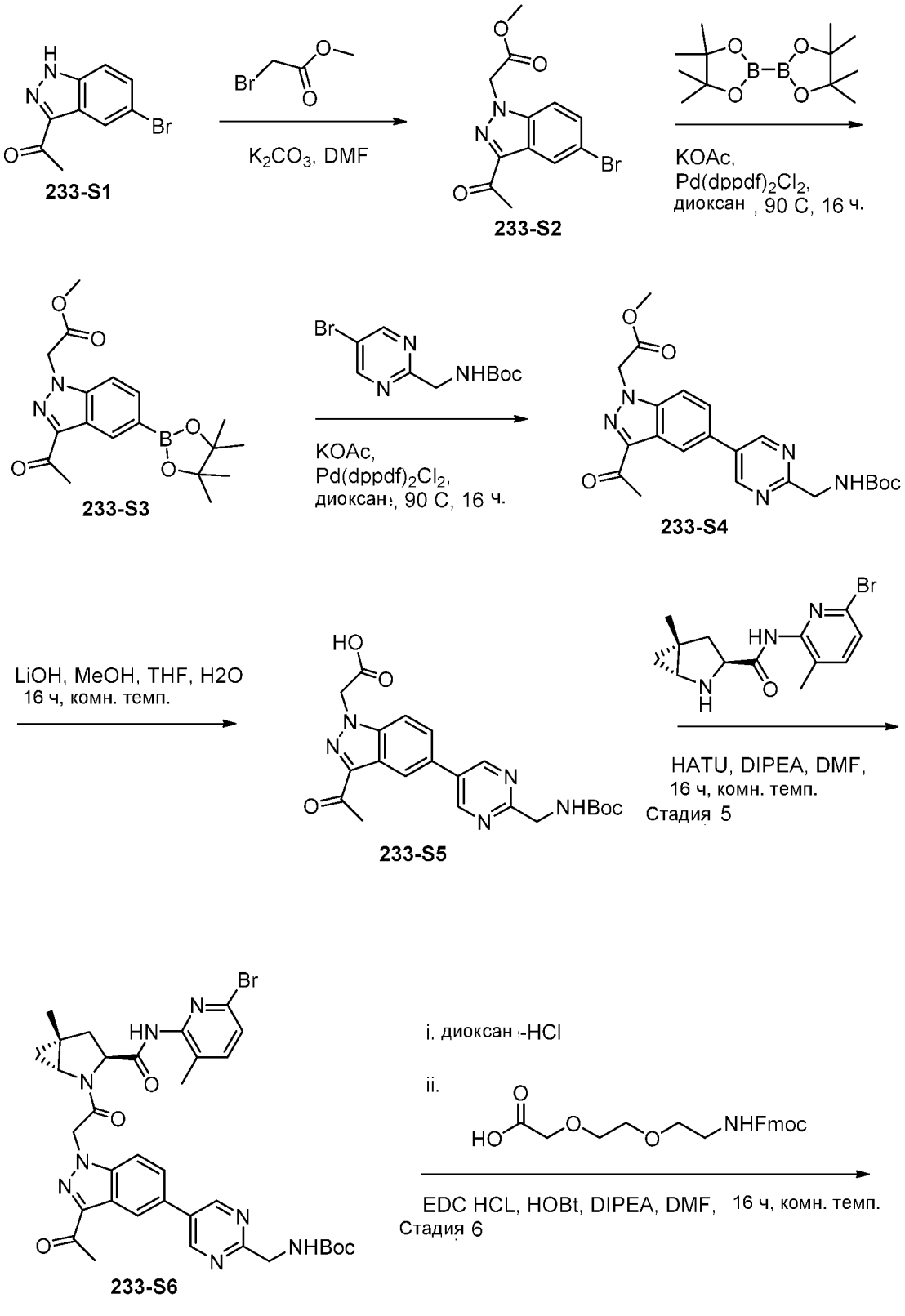
**Стадия 2: 6-Бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-амин (3):** к N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-S,S-диметил-$\lambda^4$-сульфанимину (0.98 г, 3.903 ммоль) добавляли трет-бутоксид калия (4 ммоль) в трет-бутиловом спирте (10 мл), и реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью хроматографии на $SiO_2$ с получением 6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-амина (0.5 г, 1.99 ммоль, выход 51%).

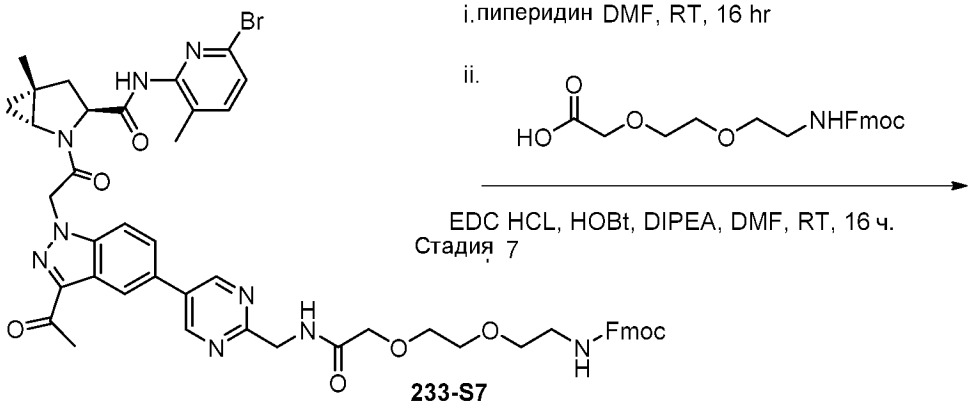
**Стадия 3: трет-Бутил (1R,5R)-3-((6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (4):** (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (0.05 г, 0.209 ммоль, 1.05 экв.) и 6-бром-5-фтор-3-[(метилсульфанил)метил]пиридин-2-амин (0.05 г, 0.199 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли пиридин (0.079 г, 0.08 мл, 0.996 ммоль, 5 экв.) с последующим добавлением фосфорилхлорида (0.031 г, 0.019 мл, 0.199 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C и добавляли воду с последующим добавлением $K_2CO_3$ для подщелачивания реакционной смеси. Органический слой отделяли, и растворитель удаляли. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на $SiO_2$ с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-({6-бром-5-фтор-3-[(метилсульфанил)метил]пиридин-2-ил}карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.09 г, 0.19 ммоль, выход 95.284%).

**Стадия 4: (1R,5R)-N-(6-Бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (5):** к трет-бутил (1R,3S,5R)-3-({6-бром-5-фтор-3-[(метилсульфанил)метил]пиридин-2-ил}карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату (0.09 г, 0.19 ммоль, 1 экв.), добавляли 4 н. соляную кислоту в диоксане (5 мл), и реакцию перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и остаток использовали на следующей стадии.

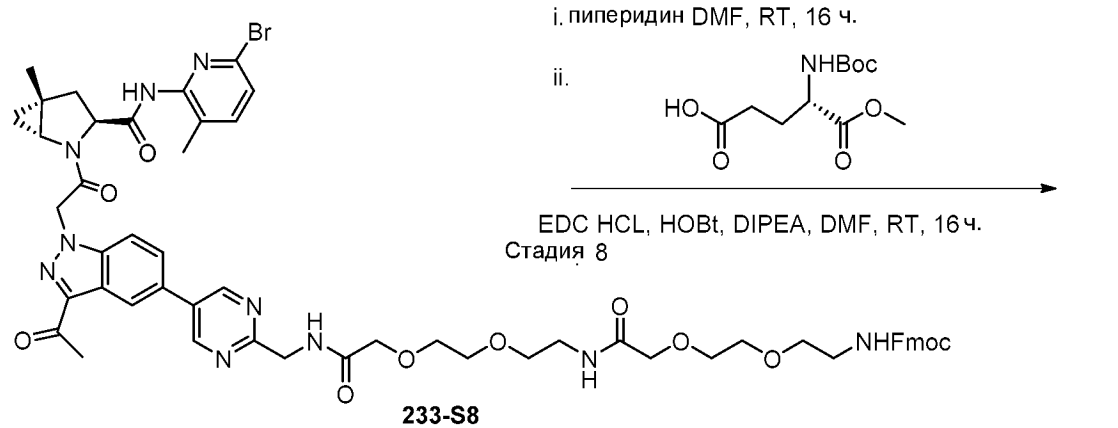
**Стадия 5: (1R,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (438):** к раствору (1R,3S,5R)-N-{6-бром-5-фтор-3-[(метилсульфанил)метил]пиридин-2-ил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (0.078 г, 0.19 ммоль, 1 экв.) и [3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]уксусной кислоты (0.062 г, 0.199 ммоль, 1.05 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (1.56 мл, 0.122 M, 20 об.) добавляли основание Хунига (0.123 г, 0.165 мл, 0.95 ммоль, 5 экв.), и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли N,N,N′,N′-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат (0.067 г, 0.209 ммоль, 1.1 экв.), и реакцию перемешивали в течение 1 часа. Удаляли избыток растворителя, и остаток очищали с помощью хроматографии на $SiO_2$ с получением (1R,3S,5R)-2-{2-[3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)индазол-1-ил]ацетил}-N-{6-бром-5-фтор-3-[(метилсульфанил)метил]пиридин-2-ил}-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида **438** (0.05 г, 0.064 ммоль, выход 33.729%). $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 0.97 – 1.08 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 4.00-4.80 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.85 – 7.96 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.35 (s, 1H).

**Схема 113: Синтез (*S*)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислоты (233)**

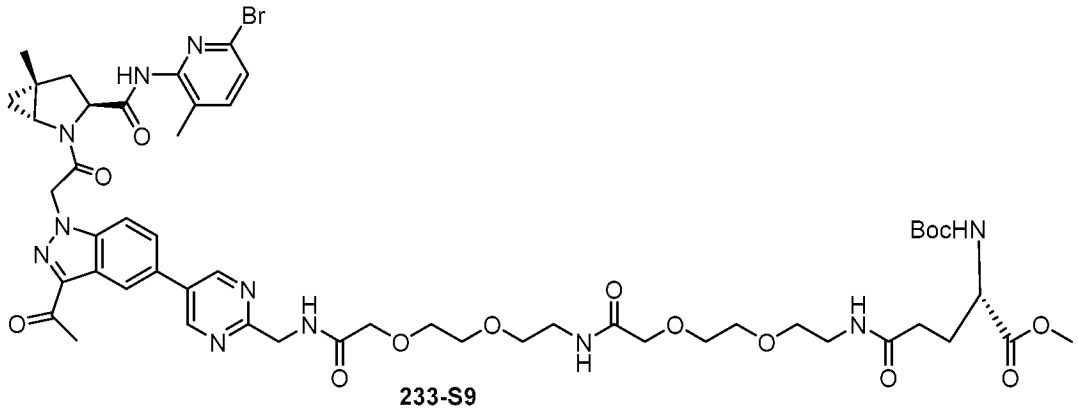

233-S1
K2CO3, DMF
233-S2
KOAc,
Pd(dppdf)2Cl2,
диоксан , 90 C, 16 ч.
233-S3
KOAc,
Pd(dppdf)2Cl2,
диоксан, 90 C, 16 ч.
233-S4
LiOH, MeOH, THF, H2O
16 ч, комн. темп.
233-S5
HATU, DIPEA, DMF,
16 ч, комн. темп.
Стадия 5
i. диоксан-HCl
ii.
EDC HCL, HOBt, DIPEA, DMF, 16 ч, комн. темп.
Стадия 6
233-S6



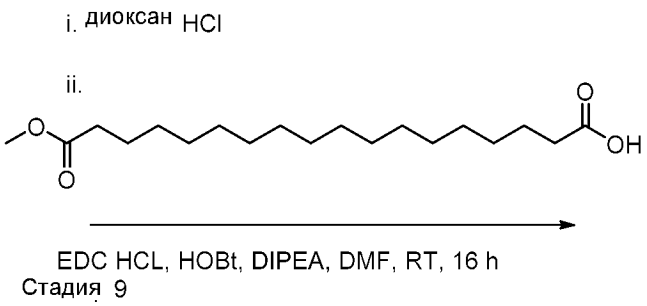

**233-S7**

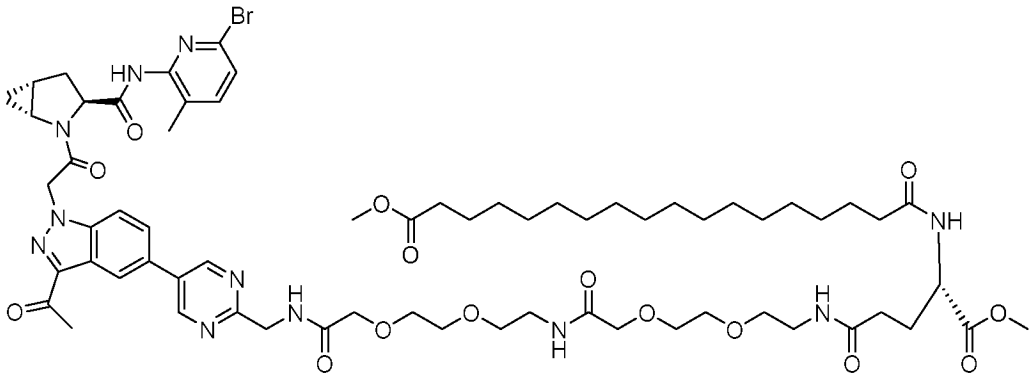



**233-S8**

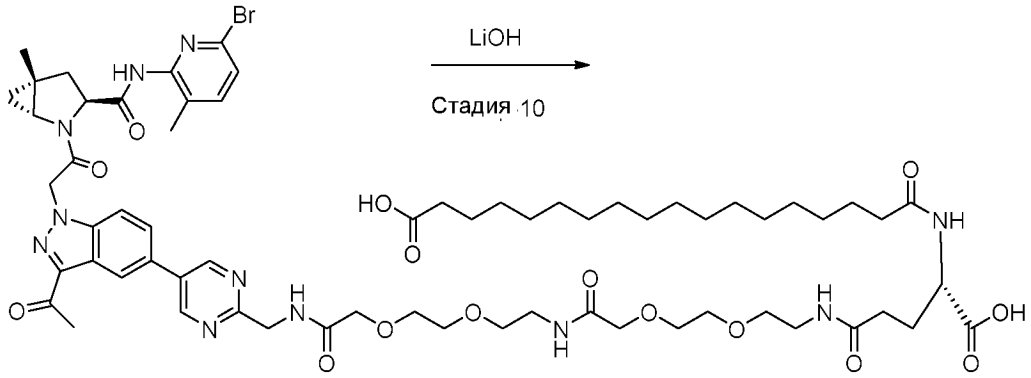



**233-S9**





**233-S10**




**233**

Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с жирной кислотой в положении $R^{32}$ посредством образования амидной связи с использованием реагента сочетания HATU. Специалист в данной области поймет, что показанное выше А-кольцо может быть заменено другими А-кольцами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области также поймет, что жирная кислота в $R^{32}$, показанном выше, может быть заменена другими жирными кислотами.

**Стадия 1: Метил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (233-S2):** к раствору 1-(5-бром-1*H*-индазол-3-ил)этан-1-она (1 экв.) в DMF (10 об.) добавляли карбонат калия (2.5 экв.) и метилбромацетат (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, переносили в MTBE, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и высушивали с получением соединения **233-S2**.

**Step-2: Метил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (233-S3):** к раствору соединения **233-S32** (1 экв.) в 1,4-диоксане (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан (1.5 экв.), ацетат калия (3 экв.) и $PdCl_2$(dppf) (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана/EtOAc с получением соединения **233-S3**.

**Step-3: Метил 2-(3-ацетил-5-(2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (233-S4):** к раствору соединения **233-S3** (1.2 экв.) в 1,4-диоксане (10 об.) при 0°C в атмосфере азота

добавляли *трет*-бутил ((5-бромпиримидин-2-ил)метил)карбамат (1 экв.), ацетат калия (3 экв.) и $PdCl_2$(dppf) (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана/EtOAc с получением соединения **233-S4**.

**Стадия 4: 2-(3-Ацетил-5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (233-S5):** к раствору соединения **233-S4** (1 экв.) в THF/MeOH/воде (2:1:1) добавляли LiOH (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и концентрировали. К остатку добавляли воду, и раствор промывали этилацетатом (3 раза). Водный слой подкисляли 1.5 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **233-S5**.

**Стадия 5: *трет*-Бутил ((5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамат (6):** к раствору соединения **233-S5** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (1 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **233-S6**.

**Стадия 6: (9*H*-флуорен-9-ил)метил(2-(2-(2-(((5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамат (233-S7):** к раствору соединения **233-S6** (1 экв.) в 1,4-диоксане (2 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DMF (10 об.). 1-(9*H*-Флуорен-9-ил)-3-оксо-2,7,10-триокса-4-азадодекан-12-овую кислоту (1.2 экв.), EDCI-HCl (1.5 экв.), HOBt (1.2 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **233-S7**.

**Стадия 7: (9*H*-Флуорен-9-ил)метил(1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-3,12-диоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11-диазанонадекан-19-ил)карбамат (233-S8)**: раствор соединения **233-S7** (1 экв.) в 20% пиперидине в DMF (20 об.) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DMF (10 об.). 1-(9H-флуорен-9-ил)-3-оксо-2,7,10-триокса-4-азадодекан-12-овую кислоту (1.2 экв.), EDCI-HCl (1.5 экв.), HOBt (1.2 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **233-S8**.

**Стадия 8: Метил (*S*)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,12,21-триоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20-триазапентакозан-25-оат (233-S9)**: раствор соединения **233-S8** (1 экв.) в 20% пиперидине в DMF (20 об.) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DMF (10 об.) при 0°C. (*S*)-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановую кислоту (6 экв.), EDCI-HCl (6 экв.), HOBt (1.2 экв.) и DIPEA (7.5 экв.) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **233-S9**.

**Стадия 9: (9*H*-флуорен-9-ил)метил(2-(2-(2-(((5-(3-ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамат (233-S7):** к раствору соединения **233-S9** (1 экв.) в 1,4-диоксане (2 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DMF (10 об.) при 0°C. 18-Метокси-18-оксооктадекановую кислоту (1.2 экв.), EDCI-HCl (1.5 экв.), HOBt (1.2 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **233-S10**.

**Стадия 10: (*S*)-1-(5-(3-Ацетил-1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота (233):** к раствору соединения **233-S10** (1 экв.) в THF/воде (8:2) добавляли LiOH (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем гасили 1 М лимонной кислотой. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **233**. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.10 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 - 7.81(m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 5.83 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.68 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 4.78 - 4.77 (m ,1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 4H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.39 - 1.24 (m, 23H), 0.93 - 0.92 (m, 2H), 0.90 - 0.87 (m, 3H), 0.85 - 0.81 (m, 1H).

**Метил (S)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-**

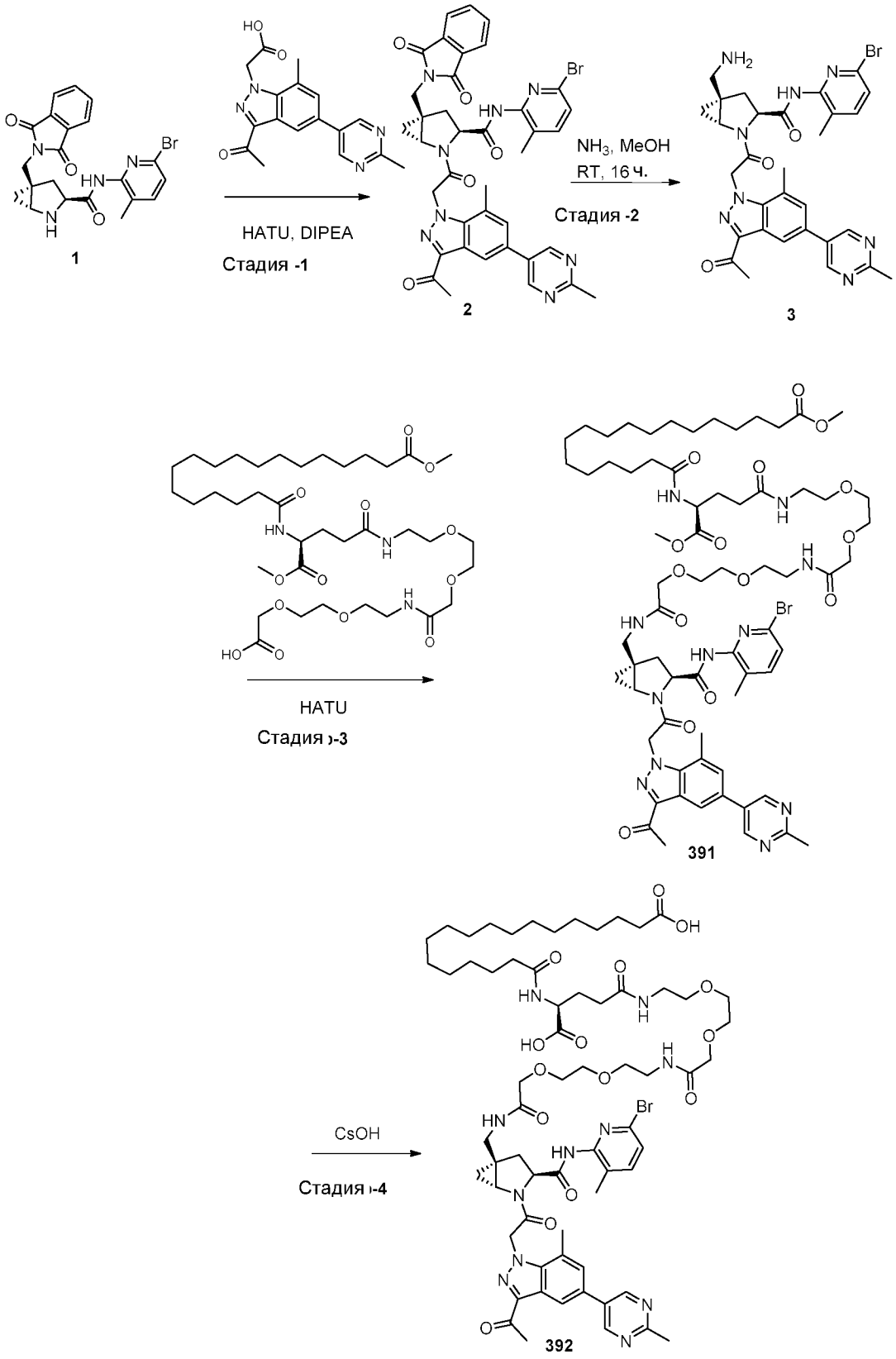
**(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.08 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.95 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.75 - 4.74 (m, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.85 - 3.43 (m, 25H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.32 - 1.85 (m, 15H), 1.55 - 1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 28 H), 1.11 - 0.98 (m, 2H).

**(S)-1-(5-(3-Ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.08 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 4.32 - 4.31 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 - 3.41 (m, 13H), 2.81 - 2.80 (m, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 4H), 2.41 - 1.99 (m, 10H), 1.61 - 1.60 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.35 - 1.31 (m, 29H), 1.11 - 1.10 (m, 2H).

**Метил (S)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.41 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 2H), 4.56 - 4.55 (m, 1H), 4.35 - 4.34 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 - 3.41 (m, 25H), 2.71 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.13 - 2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.49 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 26H), 1.11 - 1.10 (m, 2H).

**(S)-1-(5-(3-Ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.44 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 - 3.21 (m, 18H), 2.74 (s, 3H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 10H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.61 - 1.60 (m, 8H), 1.42 - 1.28 (m, 22H), 1.11 - 1.10 (m, 1H), 0.98 - 0.97 (m, 1H).

**Схема 114: Синтез метил (S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оата (391) & (S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овой кислоты (392)**




Приведенная выше схема и последующее подробное описание отображают один неограничивающий способ синтеза соединений с жирной кислотой в положении $R^{301}$ путем образования амидной связи с использованием

HATU. Специалист в данной области поймет, что показанное выше А-кольцо может быть заменено другими А-кольцами с получением дополнительных соединений по настоящему изобретению.

**Стадия 1: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (2):** к раствору (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (1.2 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (1 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH с получением соединения **2**.

**Стадия 2: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (3):** к раствору соединения **2** (1 экв.) в MeOH (10 об.) при - 30°C добавляли насыщенный раствор аммиака в метаноле (50 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения реакции растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **3**.

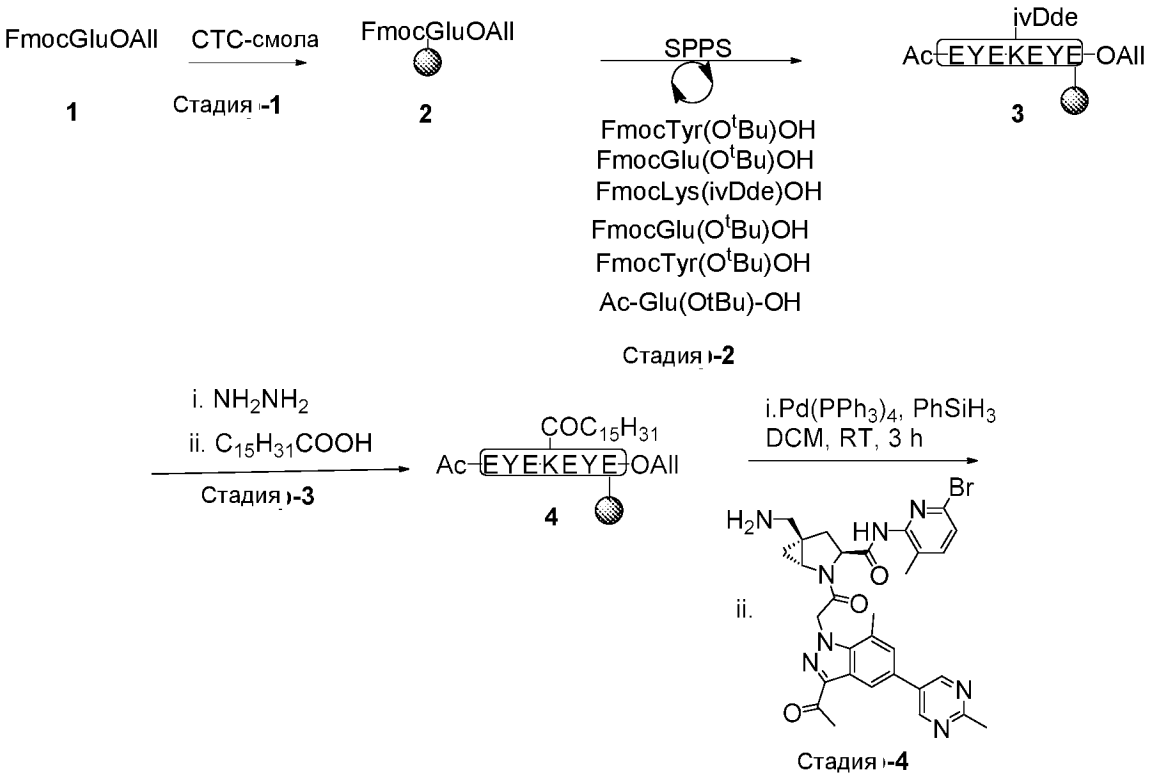
**Стадия 3: Метил (S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат (391):** к раствору соединения **3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (S)-22-(метоксикарбонил)-3,20,25,34-тетраоксо-2,29,32,38,41-пентаокса-21,26,35-триазатритетраконтан-43-овую кислоту (1.1 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **391**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.00 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.63 - 4.62 (m, 1H), 4.44 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 4H), 3.89 - 3.45 (m, 17H), 3.31 - 3.29 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 2.32 - 2.12 (m, 8H), 2.55 - 2.53 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 33H), 1.11 - 1.10 (m, 2H).

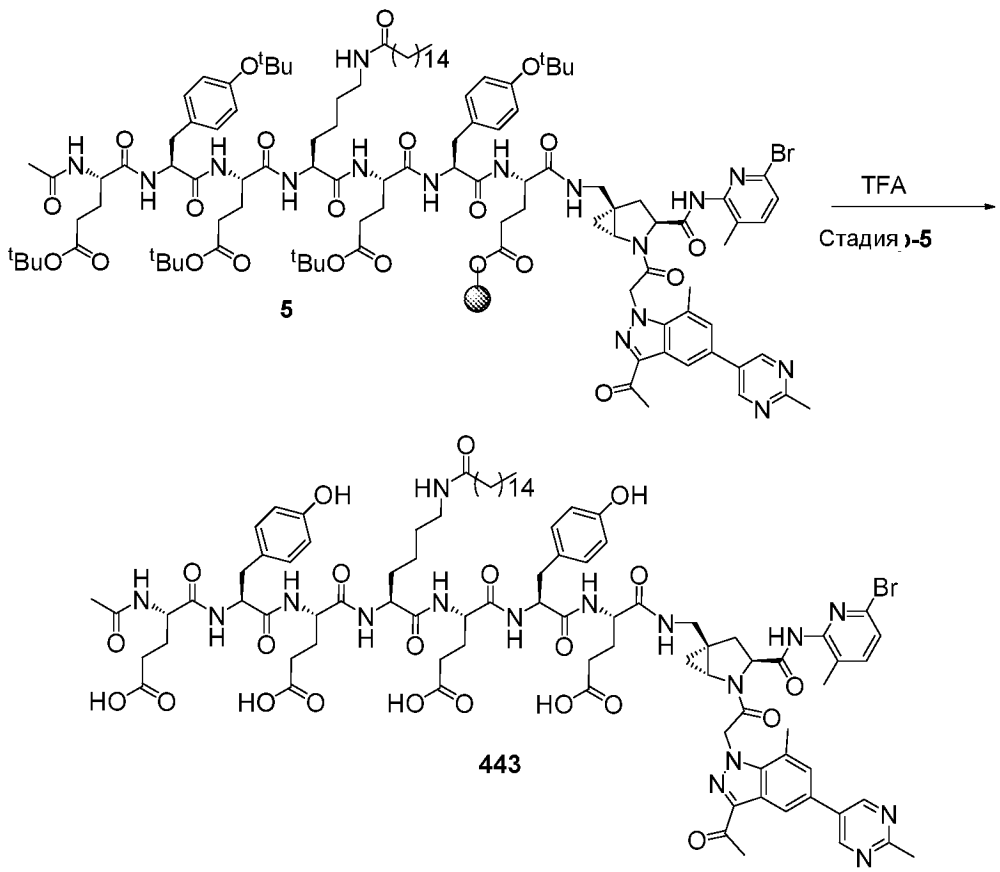
**Стадия 4: (S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота (392):** к раствору соединения **391** (1 экв.) в THF/воде (8:2) добавляли CsOH (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили 1 М лимонной кислотой. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **392**: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.03 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.99 (d, J = 17.0 Гц, 1H),

5.85 (d, J = 17.0 Гц, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 4H), 3.81 - 3.53 (m, 13H), 2.81 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 2.32 - 2.29 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.61 - 1.59 (m, 4H), 1.42 - 1.39 (m, 33H), 0.89 - 0.85 (m, 2H).

**Метил (S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9.36 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.65 - 4.64 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.12 - 4.11 (m, 4H), 3.85 - 3.41 (m, 19H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.55 - 2.54 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.61 - 1.59 (m, 5H), 1.29 - 1.27 (m, 31H), 1.11 - 0.98 (m, 2H).

**Схема 115: (4S,7S,10S,13S,16S,19S,22S)-22-ацетамидо-4-((((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)карбамоил)-10,16-бис(2-карбоксиэтил)-7,19-бис(4-гидроксибензил)-6,9,12,15,18,21-гексаоксо-13-(4-пальмитамидобутил)-5,8,11,14,17,20-гексаазапентакозанедиовая кислота (443)**






**Стадия 1: Загрузка 2-хлортритил хлорида:** раствор 2-хлортритил хлорида (1 экв.) в DCM (10 об.) оставляли набухать в закрытом шприцевом фильтре в течение 15 минут и затем фильтровали. К смоле добавляли смесь FmocGluOAll (1.5 экв.) в DCM (10 об.) и DIPEA (4 экв.). Полученную в результате смесь встряхивали в течение 16 часов и фильтровали. Смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут.

Кэппирование: раствор для кэппирования (DCM, MeOH и DIPEA; 17:2:1) добавляли к вышеуказанной смоле, и смесь встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор для кэппирования удаляли азотом, и смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут с получением соединения **2**.

**Стадия 2: снятие защиты Fmoc:** смолу (**2**) обрабатывали 20% раствором пиперидина в DMF (5 об.) и встряхивали в течение 15 минут. Раствор пиперидина удаляли азотом, и процесс снова повторяли еще раз. Смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут.

Связывание аминокислот в ручном режиме: смесь FmocTyr(O$^t$Bu)OH (3 экв.), DMF (10 об.), HATU (3 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли к вышеуказанной смоле и встряхивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом, и смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут. Этот процесс повторяли в течение всего снятия защиты Fmoc, и аминокислота связывалась (FmocGlu(OtBu)OH, FmocLys(ivDde)OH, FmocGlu(OtBu)OH, FmocTyr(OtBu)OH и Ac-Glu(OtBu)-OH) с получением соединения **3**.

**Стадия 3: Снятие защиты ivDde:** смолу обрабатывали 5% гидразина в DMF (5 об.) и встряхивали в течение 15 минут. Раствор гидразина продували азотом, и этот процесс снова повторяли еще раз. Смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут.

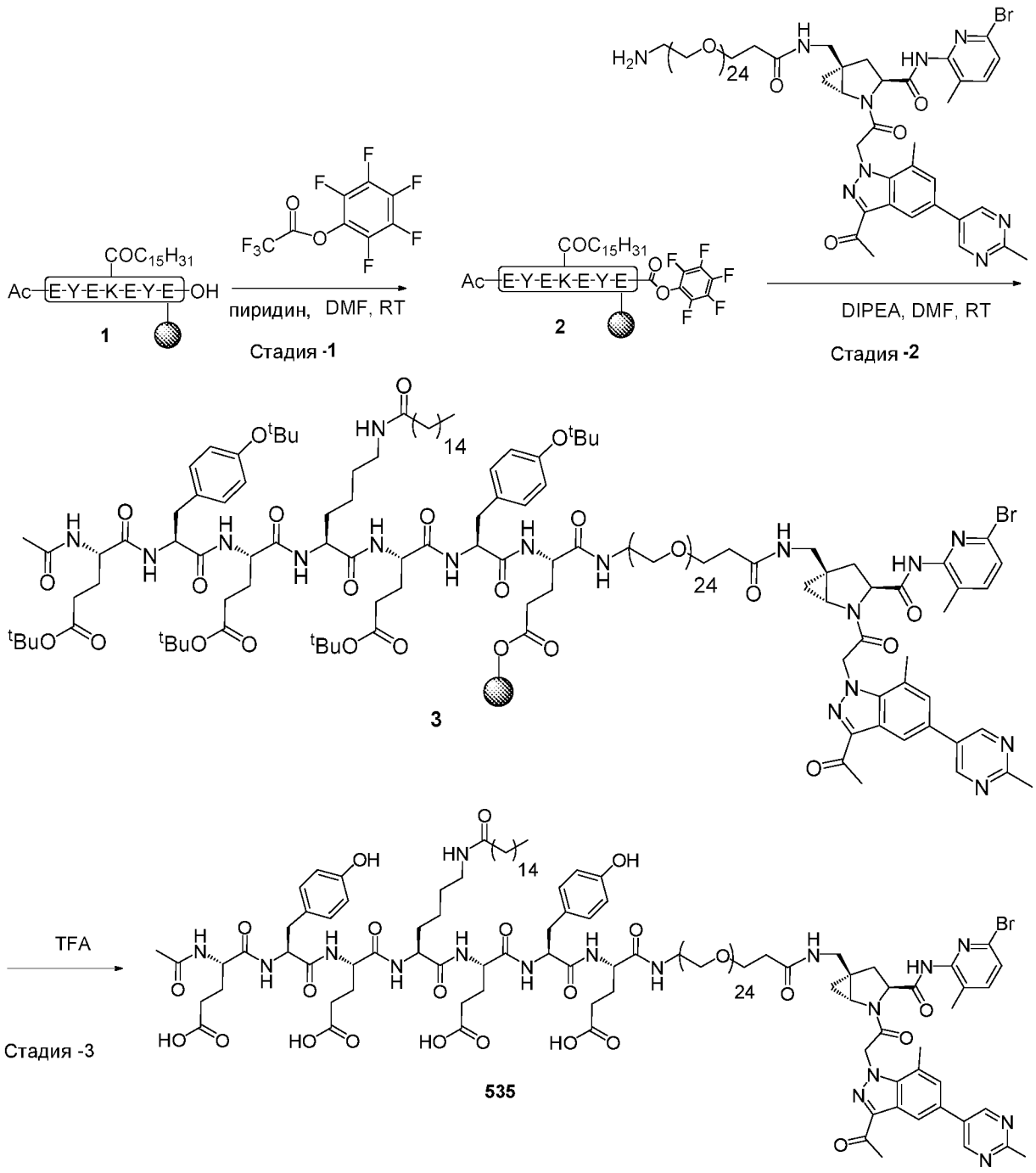
Связывание пальмитиновой кислотой: смесь пальмитиновой кислоты (3 экв.), DMF (10 об.), HATU (3 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли к вышеуказанной смоле и встряхивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом, и смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут с получением соединения **4**.

**Стадия 4: снятие защиты Alloc:** к раствору смолы соединения **4** в DCM (10 об.) добавляли тетракис (0.5 экв.) и фенилсилан (20 экв.), и смесь встряхивали в течение 15 минут и дегазировали азотом. Реакционную смесь продували азотом, и процесс снова повторяли еще раз. Смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут.

API связывание: к смеси (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (3 экв.) добавляли DMF (10 об.), DIPC (3 экв.) и HOBt (3 экв.), и смолу встряхивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом, и смолу снова промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут с получением соединения **5**.

**Стадия 5: Отщепление смолы:** смолу (соединение **5**) обрабатывали поглотительным раствором (TFA:TIPS:$H_2O$; 9.5:0.25:0.25, 10 об.) и встряхивали в течение 4 часов. Раствор поглотитель отфильтровывали, и смолу промывали TFA (2 об.) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **443**. $^1$H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$) δ 12.08 (s, 2H), 10.31 (s, 1H), 9.21 - 9.20 (m, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.12 - 8.00 (m, 4H), 7.98 - 7.96 (m, 2H), 7.56 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.41 (m, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 3H), 6.55 - 6.54 (m, 3H), 6.00 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 5.65 (d, J = 18.0 Гц, 1H), 4.44 - 4.43 (m, 2H), 4.21 - 4.20 (m, 4H), 3.63 - 3.62 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 4H), 2.81 - 2.80 (m, 10H), 2.32 - 2.31 (m, 10H), 1.98 - 1.97 (m, 10H), 1.56 - 1.55 (m, 12H), 1.21 - 1.10 (m, 37H), 1.11 - 1.10 (m, 1H), 0.98 - 0.97 (m, 1H).

**Схема 116: Синтез (4S,7S,10S,13S,16S,19S,22S)-22-ацетамидо-4-((1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-3-оксо-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-тетракозаокса-2-азагептагептаконтан-77-ил)карбамоил)-10,16-бис(2-карбоксиэтил)-7,19-бис(4-гидроксибензил)-6,9,12,15,18,21-гексаоксо-13-(4-пальмитамидобутил)-5,8,11,14,17,20-гексаазапентакозанедиовой кислоты (535)**




**Стадия 1: связывание перфторфенил 2,2,2-трифторацетата:** к смеси соединения **1** (1 экв.) добавляли DMF (10 об.), пиридин (5 экв.) и перфторфенил 2,2,2-трифторацетат (1.2 экв.), и смолу встряхивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом, и смолу промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут с получением соединения **2**.

**Стадия 2: API связывание:** смесь (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(77-амино-3-оксо-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-тетракозаокса-2-азагептагептаконтил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (1.2 экв.), DMF (10 об.) и DIPEA (5 экв.) добавляли к вышеуказанной смоле

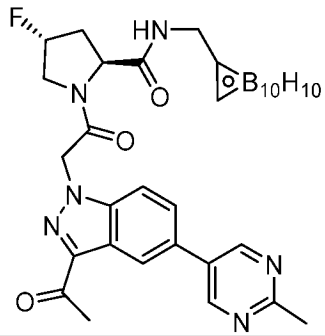
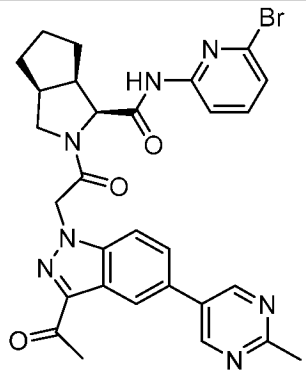
(соединение **2**), и смолу встряхивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом, и смолу промывали DMF (5 раз), DCM (5 раз) и DMF (5 раз). Полученную в результате смолу высушивали в течение 15 минут с получением соединения **3**.

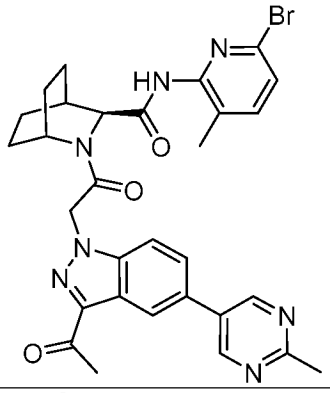
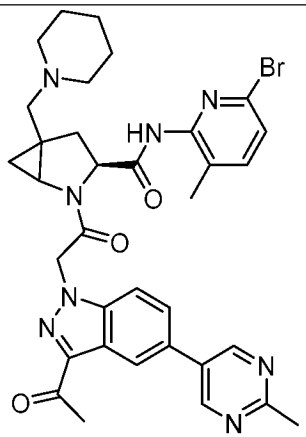
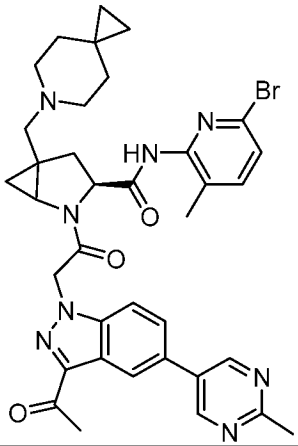
**Стадия 3: Отщепление смолы:** смолу (соединение **3**) обрабатывали поглотительным раствор (TFA:TIPS:$H_2O$; 9.5:0.25:0.25, 10 об.) и встряхивали в течение 4 часов. Раствор поглотитель отфильтровывали, и смолу промывали TFA (2 об.) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной очистки с получением соединения **535**.

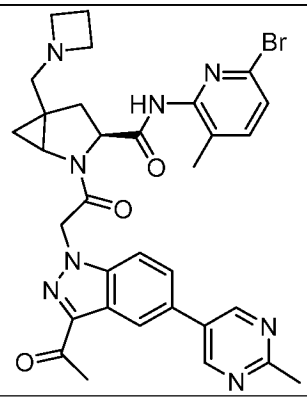
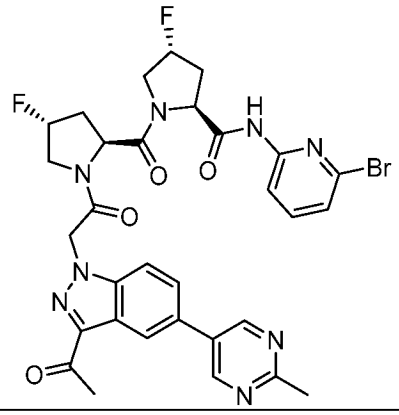
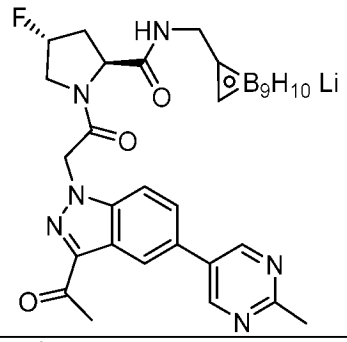
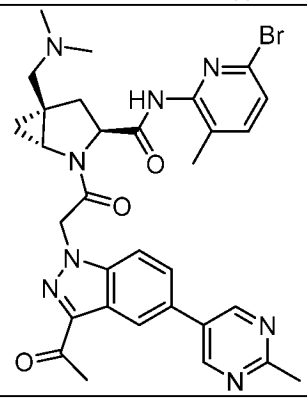
**ПРИМЕР 9. НЕОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ**

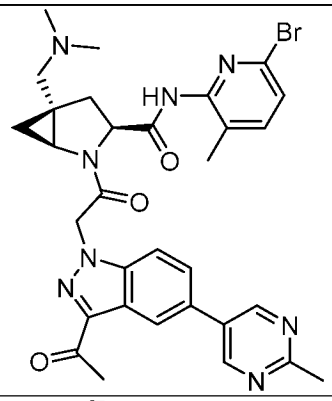
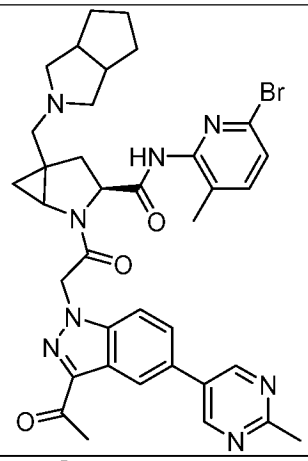
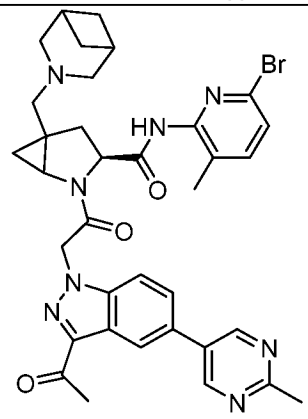
В Таблице 6, Таблице 7 и Таблице 8 показаны иллюстративные ингибиторы фактора D с характеристическими данными. Анализ Примера 10 использовали для определения $IC_{50}$ соединений. Также доступны другие стандартные анализы ингибирования фактора D. Три *** используются для обозначения соединений с $IC_{50}$ менее 1 микромоля; две ** обозначают соединение с $IC_{50}$ между 1 микромолем и 10 микромолями, и одна * обозначает соединения с $IC_{50}$ более 10 микромолей.

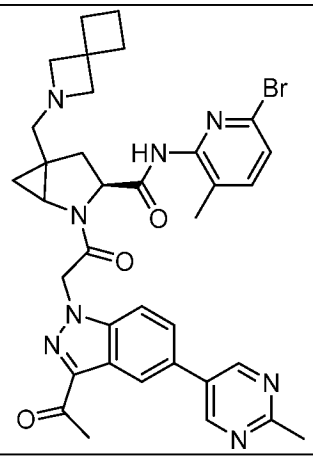
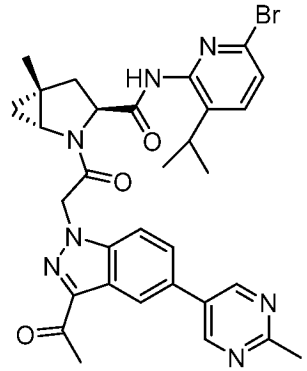
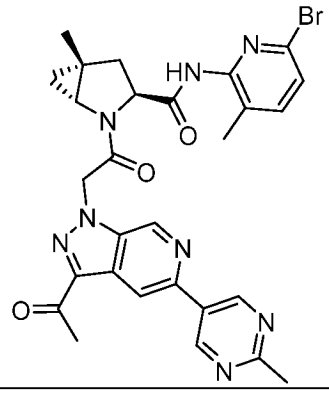
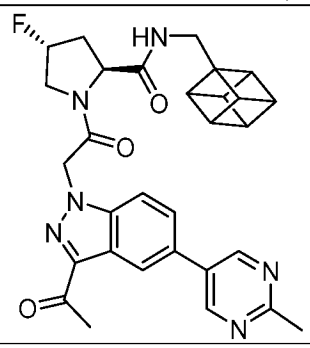
**ТАБЛИЦА 6. Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению**

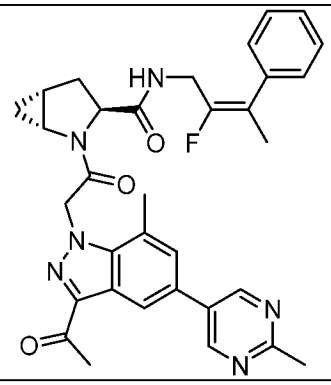
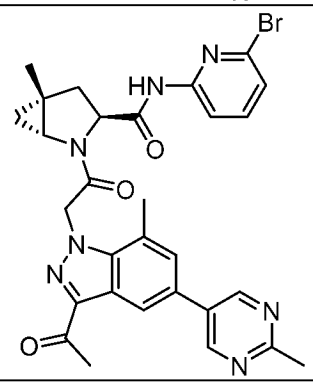
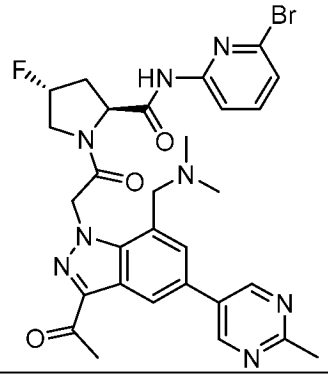
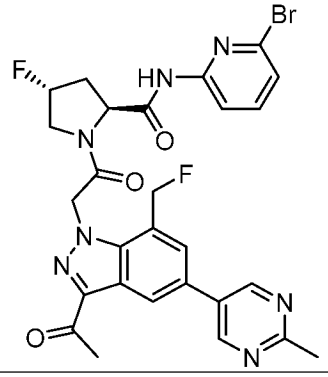
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  | | *** | 12.55 (D) | 580 (M-1) |
| 2 |  | (1S,3aS,6aR)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоксамид | ** | 3.52 (B) | 602 |

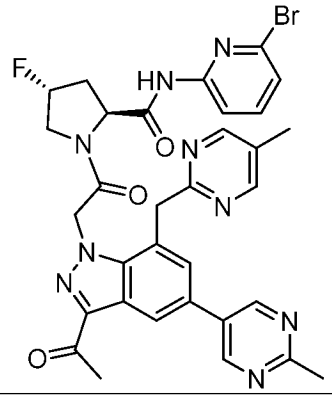
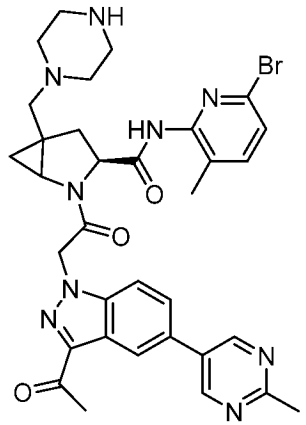
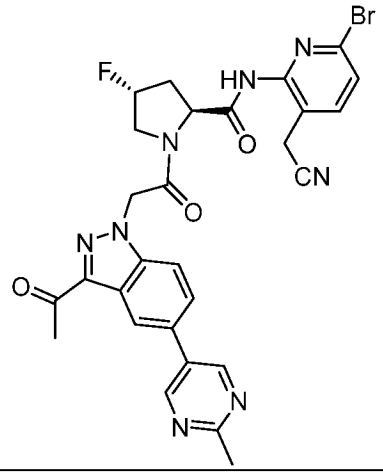
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 |  | (1s,4s)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид | *** | 3.07 (B) | 616 |
| 4 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.66 (B) | 685 |
| 5 |  | (3S)-5-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.82 (B) | 711 |

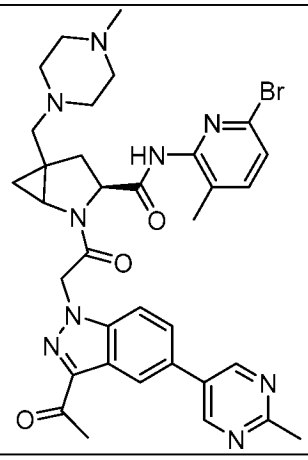
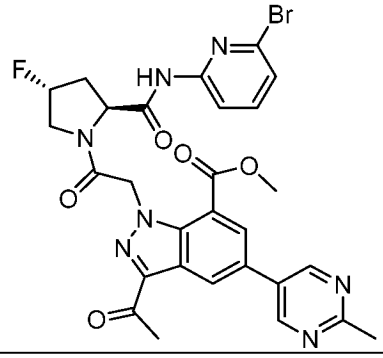
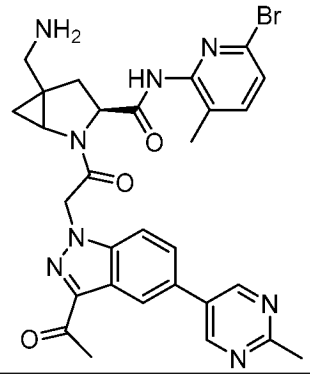
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.57 (B) | 657 |
| 7 |  | (2S,4R)-1-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | ** | 1.68(A) | 695 |
| 8 |  | | *** | 13.19 (C) | 570 |
| 9 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.17 (B) | 645 |

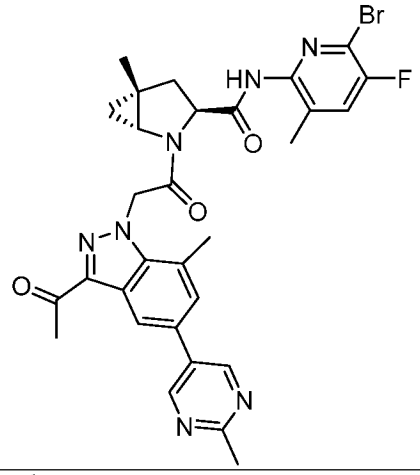
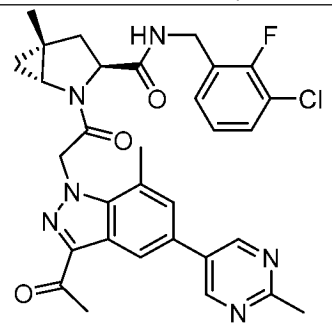
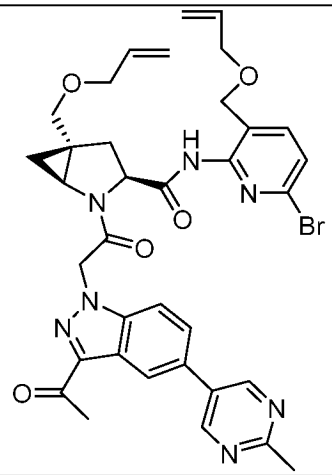
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.35 (B) | 645 |
| 11 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 0.36 (B) | 711 |
| 12 |  | (3S)-5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.63 (B) | 697 |

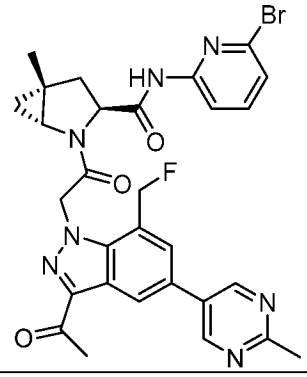
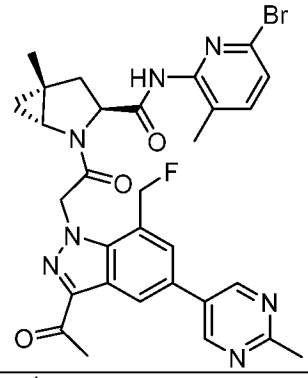
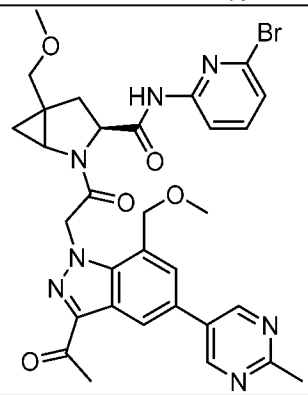
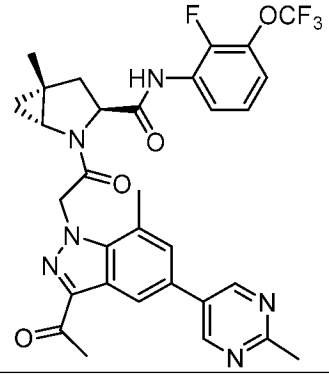
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 13 |  | (3S)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.58 (B) | 697 |
| 14 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-изопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.06 (A) | 630 |
| 15 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.71 (A) | 605 |
| 16 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(кубан-1-илметил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | ** | 10.52 (D) | 541 |

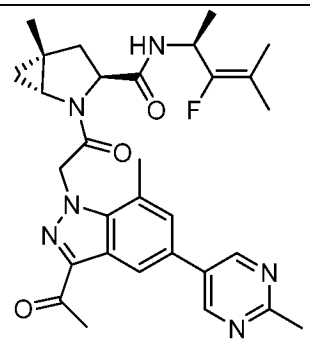
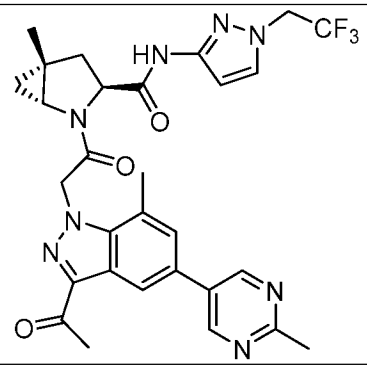
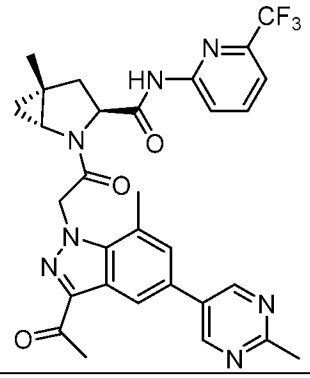
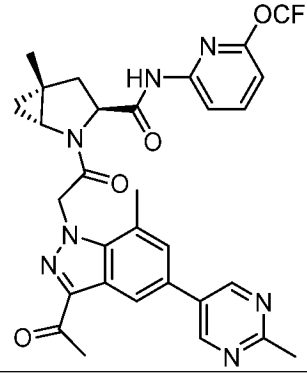
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 17 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.08 (A) | 581 |
| 18 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 12.76 (C) | 605 (M+2) |
| 19 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.31 (B) | 637 |
| 20 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.29 (B) | 612 |

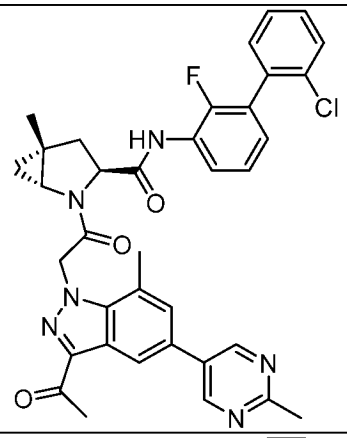
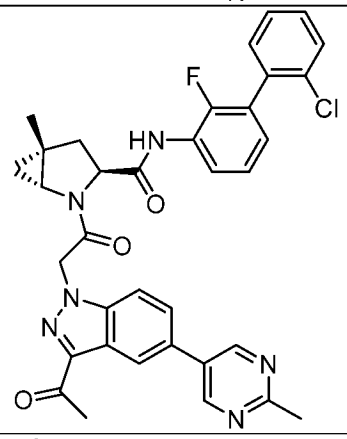
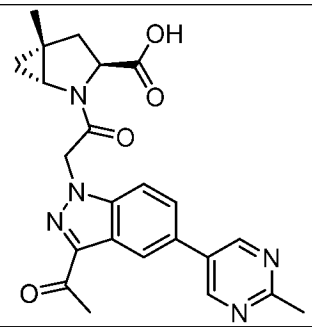
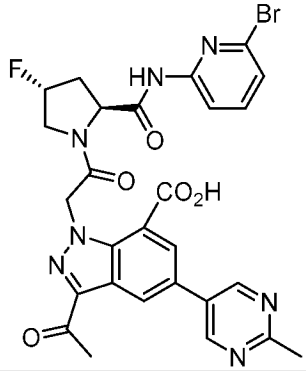
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 21 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-((5-метилпиримидин-2-ил)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.18 (B) | 686 |
| 22 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперазин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.77 (B) | 686 |
| 23 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 1.50 (A) | 619 |

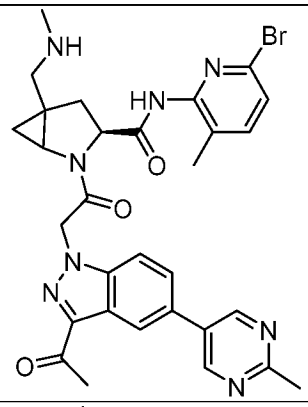
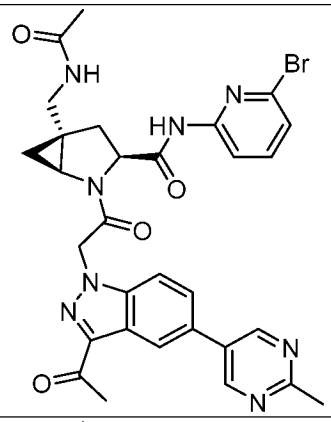
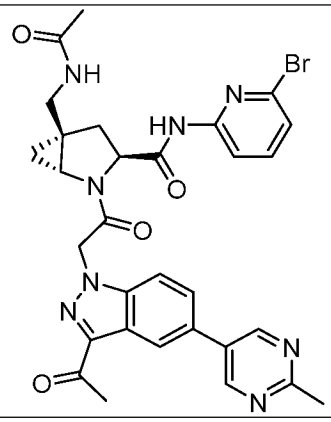
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 24 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.70 (B) | 700 |
| 25 |  | метил 3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-карбоксилат | *** | 1.94 (A) | 638 |
| 26 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.49 (B) | 617 |

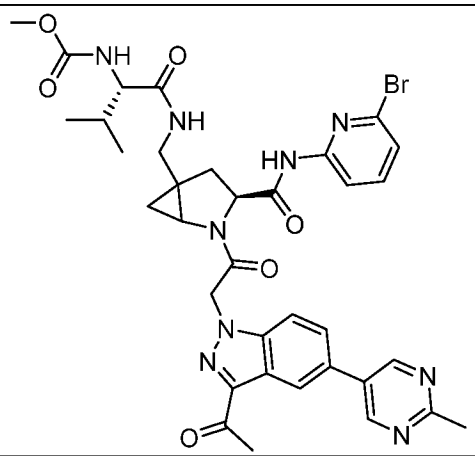
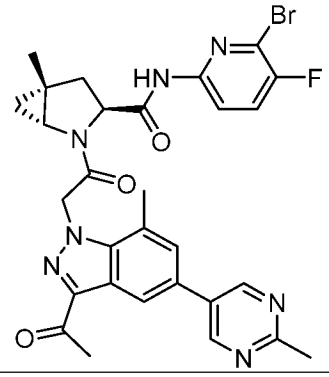
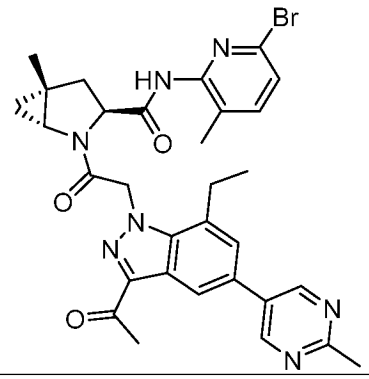
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.01 (A) | 634 |
| 28 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 11.61 (C) | 590 |
| 29 |  | (1S,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-N-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.28 (A) | 714 |

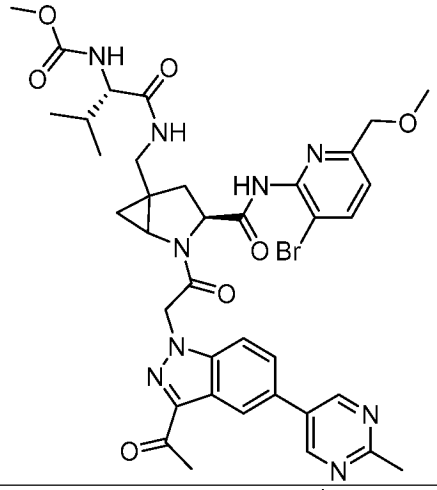
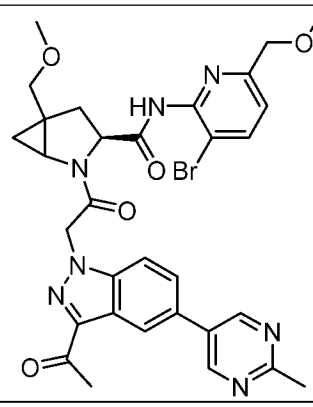
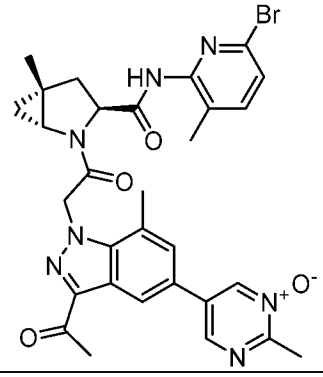
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 30 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 3.69 (B) | 620 |
| 31 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.48 (B) | 634 |
| 32 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.47 (B) | 662 |
| 33 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 13.96 (C) | 625 |

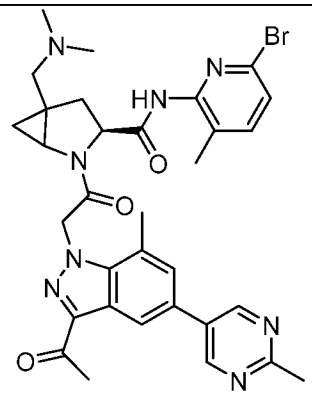
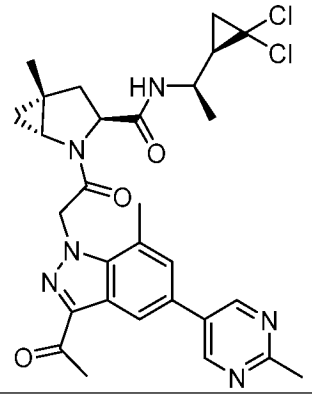
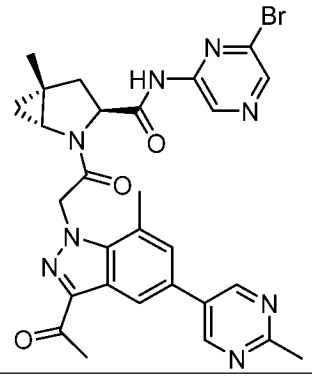
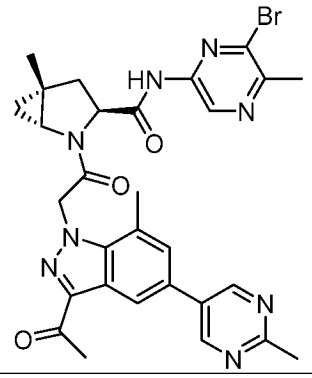
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 34 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 10.92 (D) | 547 |
| 35 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 10.92 (D) | 595 |
| 36 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 12.55 (D) | 592 |
| 37 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 14.96 (C) | 608 |

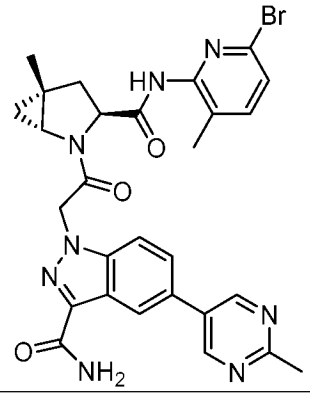
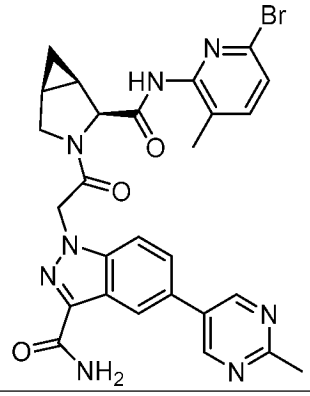
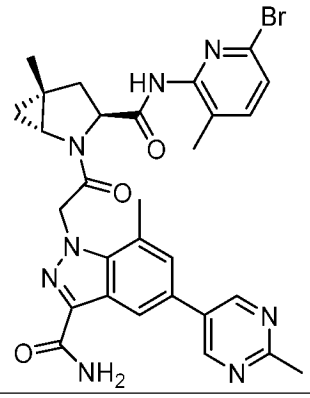
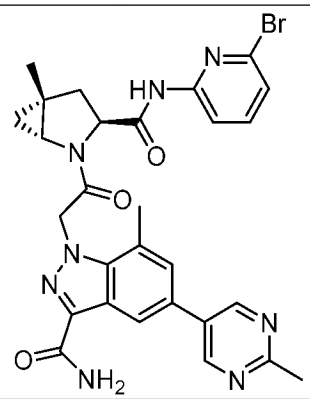
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 38 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 15.94 (C) | 652 |
| 39 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 12.84 (D) | 636 (M-1) |
| 40 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота | * | 1.31 (A) | 434 |
| 41 |  | 3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-карбоновая кислота | *** | | 624 |

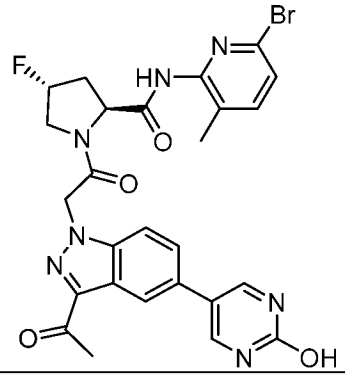
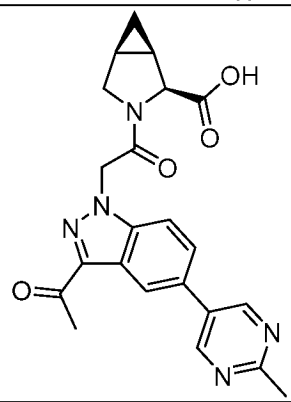
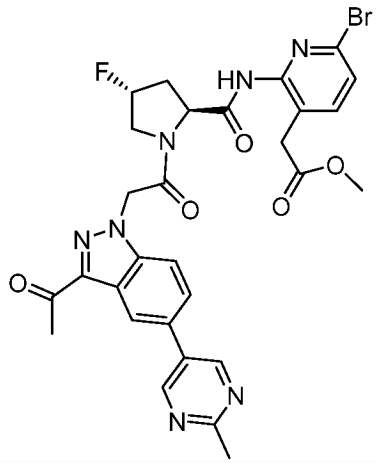
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 42 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.42 (B) | 631 |
| 43 |  | (1S,3S,5S)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 3.00 (B) | 645 |
| 44 |  | (1R,3S,5R)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.08 (B) | 645 |

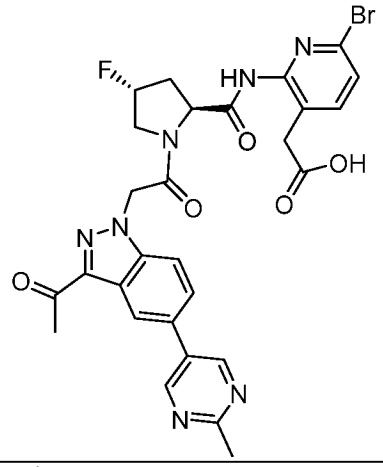
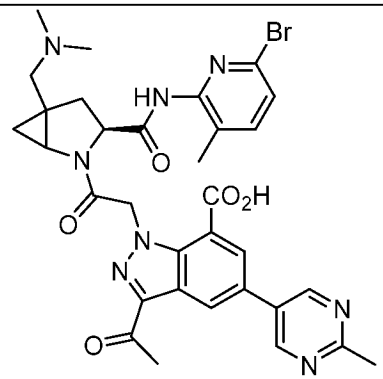
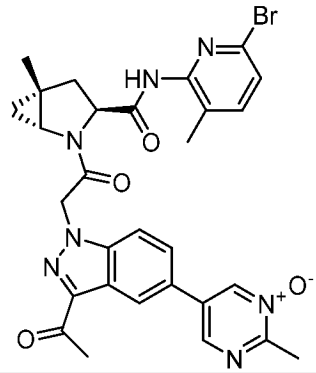
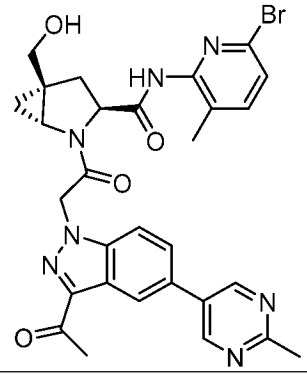
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 45 |  | метил ((2S)-1-((((3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат | *** | 3.32 (B) | 760 |
| 46 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.77 (B) | 620 |
| 47 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.59 (B) | 630 |

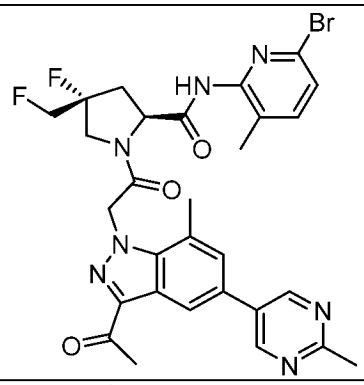
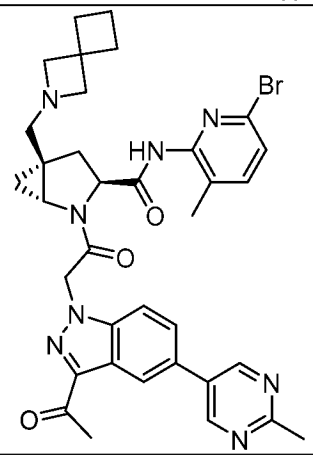
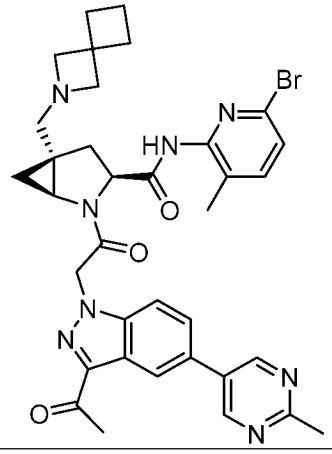
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 48 |  | метил ((2S)-1-((((3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((3-бром-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат | * | 3.20 (B) | 804 |
| 49 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.07 (B) | 662 |
| 50 |  | 5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид | *** | 3.15 (B) | 632 |

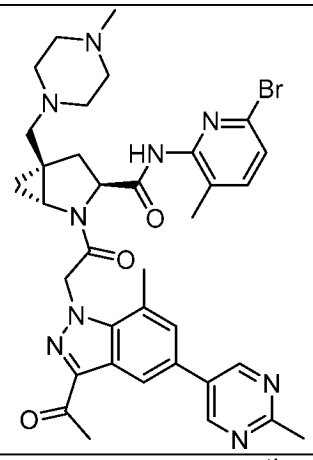
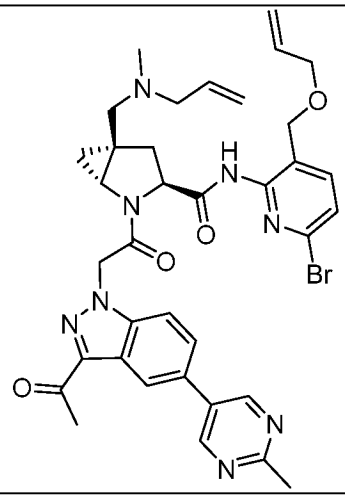
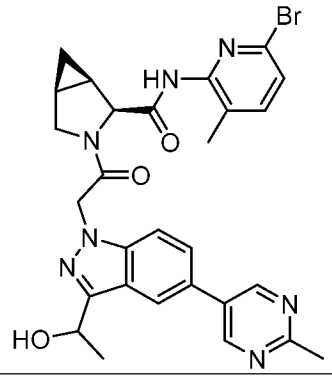
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 |  | (3S)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.08 (B) | 659 |
| 52 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 11.25 (D) | 584 |
| 53 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 11.10 (C) | 604 |
| 54 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 14.12 (C) | 615 (M-2) |

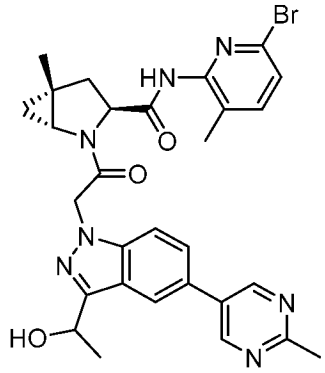
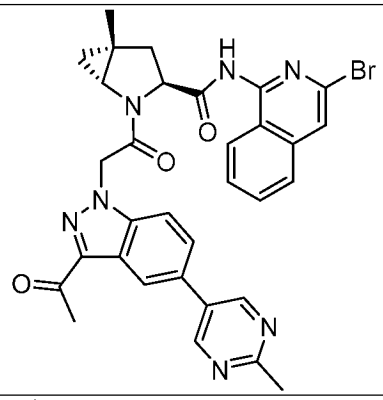
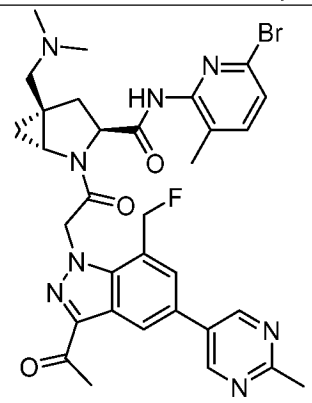
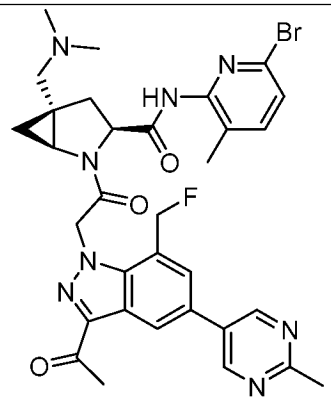
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 55 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 8.30 (C) | 601 (M-2) |
| 56 |  | 1-(2-((1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 8.30 (D) | 591 (M+2) |
| 57 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 8.84 (C) | 619 (M+2) |
| 58 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 12.45 (C) | 605 (M+2) |

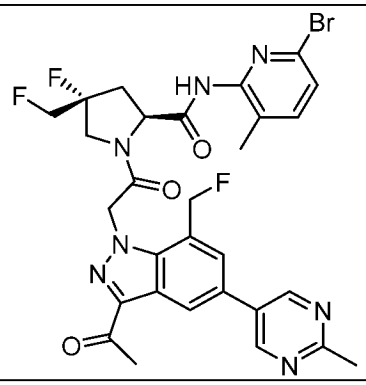
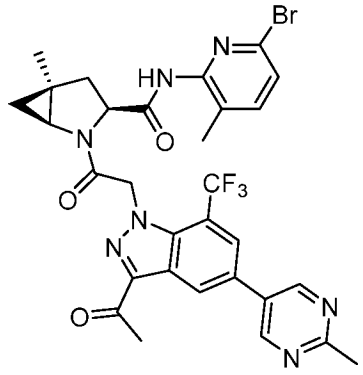
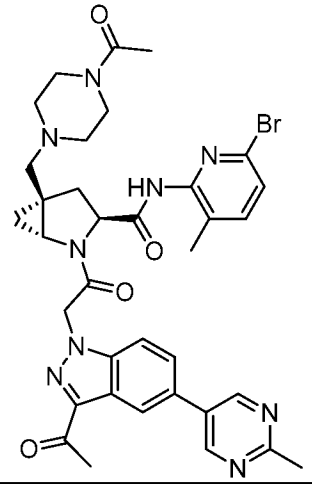
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 59 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | | 7.92 (D) | 597 |
| 60 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота | | 1.10 (A) | 420 |
| 61 |  | метил 2-(2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)ацетат | *** | 1.50 (A) | 651 |

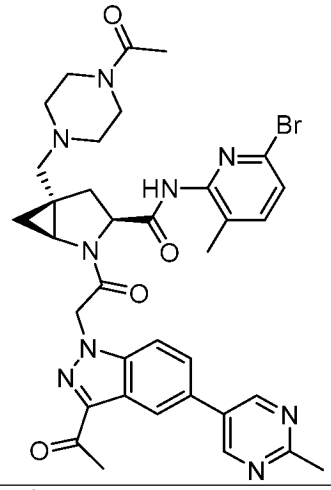
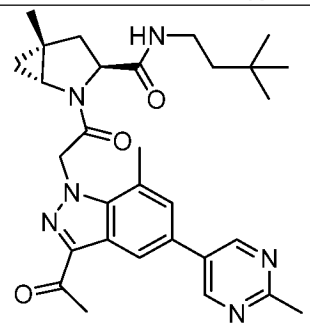
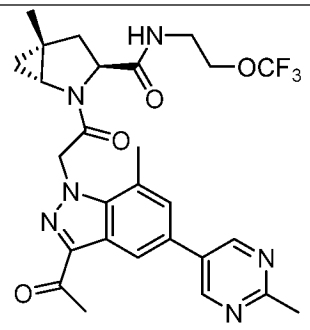
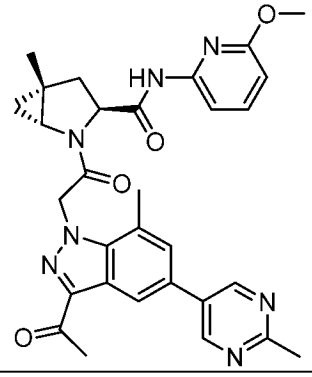
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 62 |  | 2-(2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-3-ил)уксусная кислота | *** | 1.27 (A) | 638 |
| 63 |  | 3-ацетил-1-(2-((3S)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-карбоновая кислота | | 2.07 (B) | 689 |
| 64 |  | 5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид | *** | 3.06 (B) | 618 |
| 65 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.46 (B) | 618 |

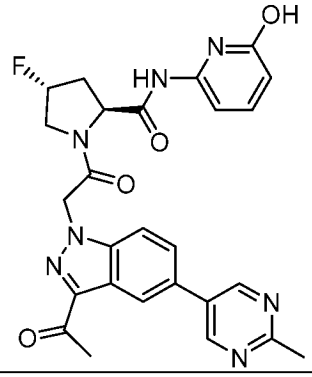
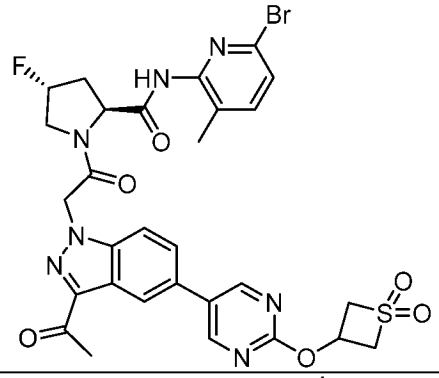
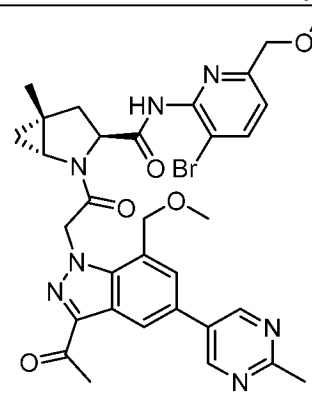
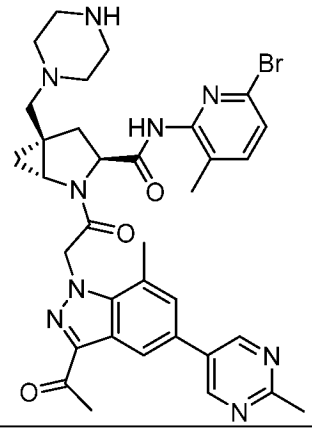
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 66 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.88 (B) | 640 |
| 67 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.78 (B) | 697 |
| 68 |  | (1S,3S,5S)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.71 (B) | 697 |

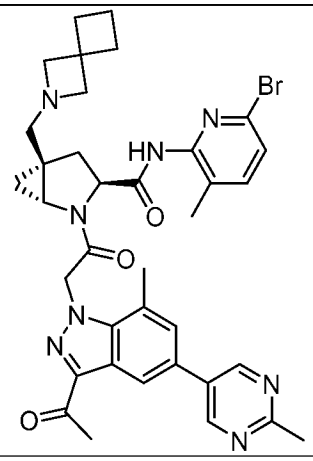
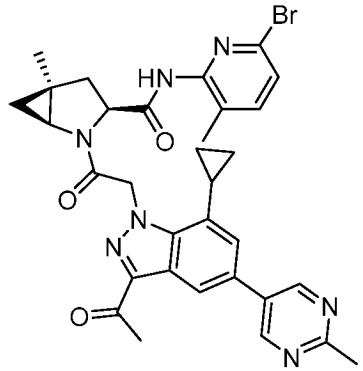
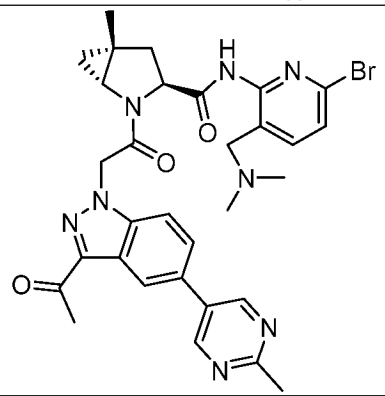
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 69 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.56 (B) | 714 |
| 70 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллил(метил)амино)метил)-N-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.35 (A) | 727 |
| 71 |  | (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | ** | 1.33 (A) | 592 |

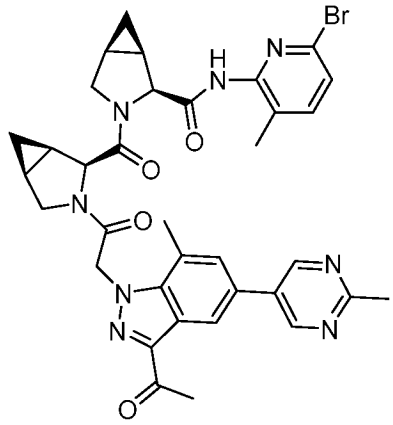
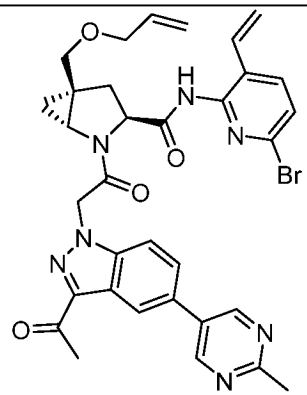
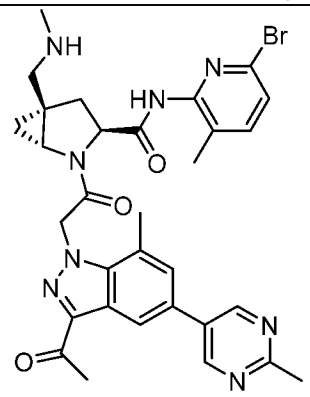
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 72 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.52 (A) | 604 |
| 73 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромизохинолин-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 638 |
| 74 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.19 (B) | 677 |
| 75 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.28 (B) | 677 |

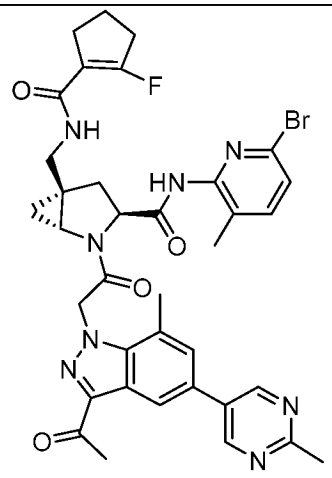
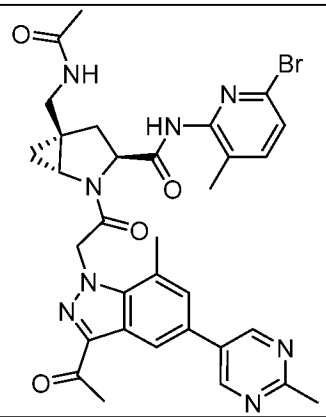
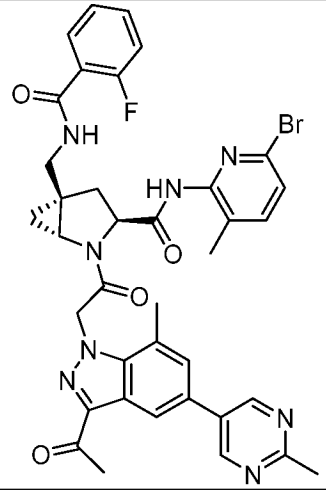
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 76 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.22 (B) | 658 |
| 77 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.66 (B) | 670 |
| 78 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.69 (B) | 728 |

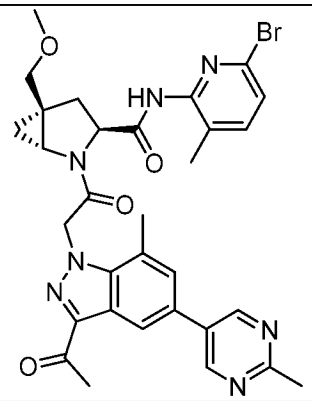
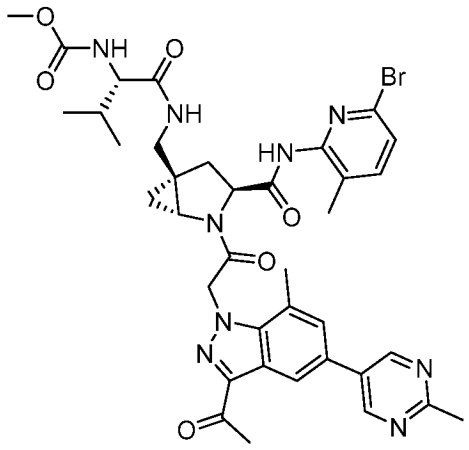
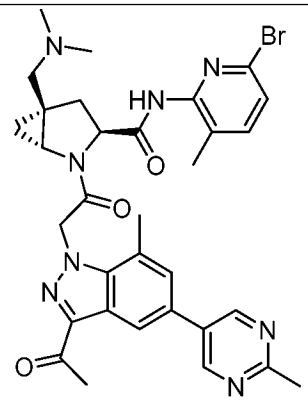
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 79 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 3.74 (B) | 728 |
| 80 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 11.05 (D) | 531 |
| 81 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-(трифторметокси)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 10.79 (D) | 559 |
| 82 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 11.79 (D) | 554 |

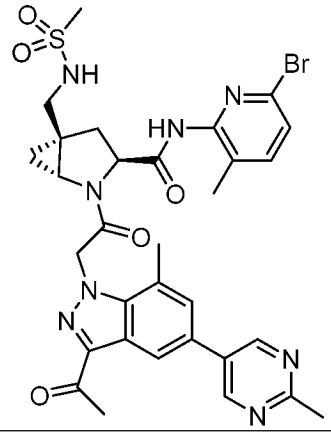
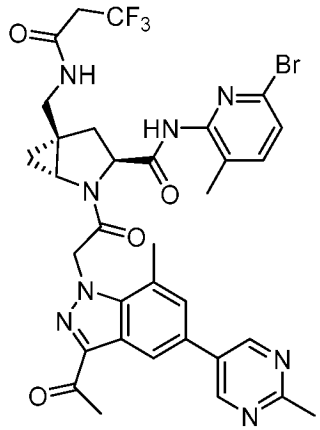
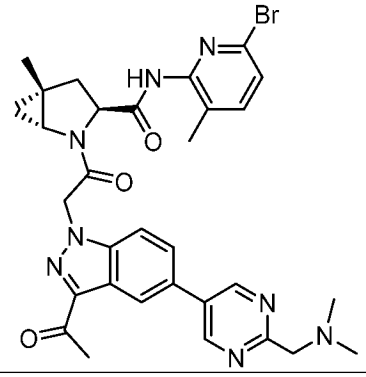
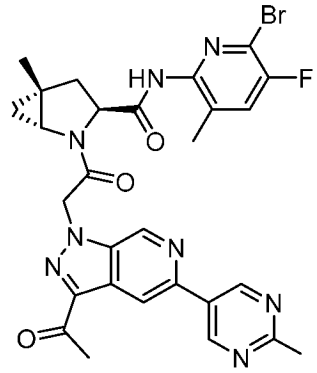
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 83 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид | ** | 6.71 (C) | 518 |
| 84 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 8.16 (C) | 698 (M-2) |
| 86 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.24 (B) | 676 |
| 88 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пиперазин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.03 (B) | 700 |

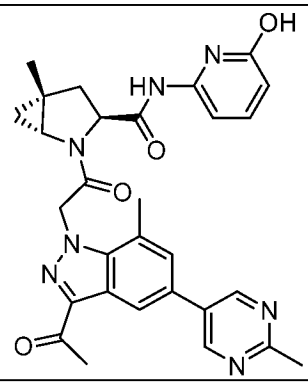
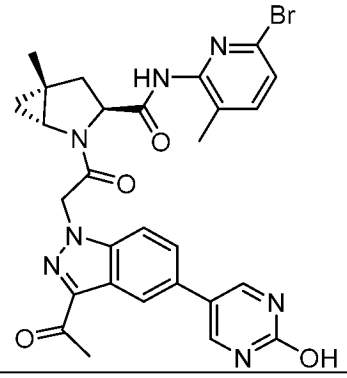
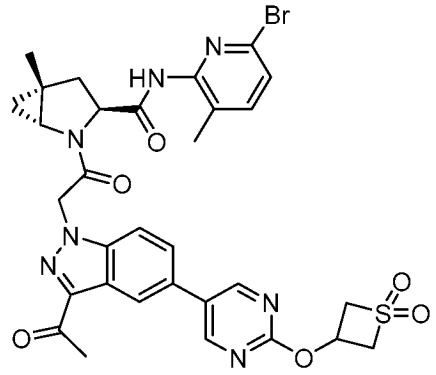
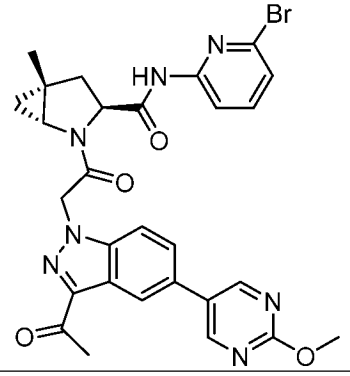
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 89 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.55 (B) | 711 |
| 90 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.81 (B) | 642 |
| 91 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.15 (A) | 645 |

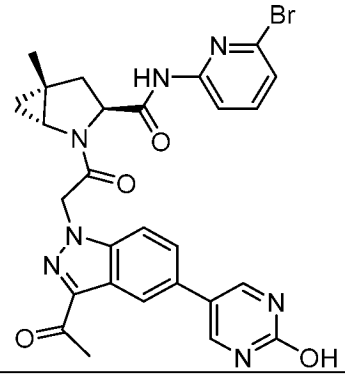
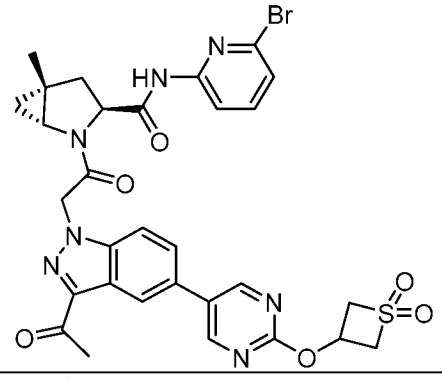
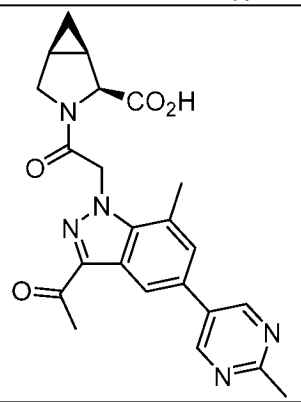
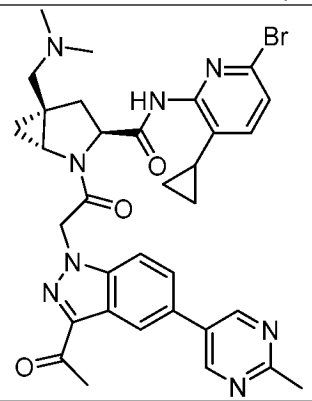
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 92 |  | (1R,2S,5S)-3-((1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | ** | 1.77 (A) | 713 |
| 93 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-N-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.01 (A) | 670 |
| 94 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((метиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.06 (B) | 645 |

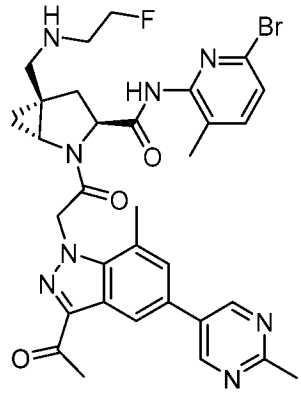
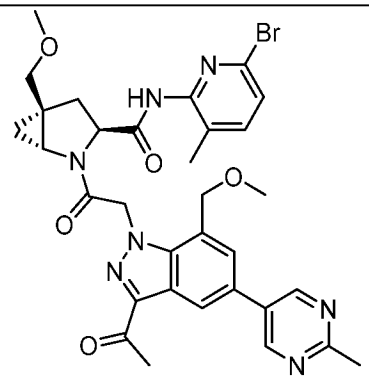
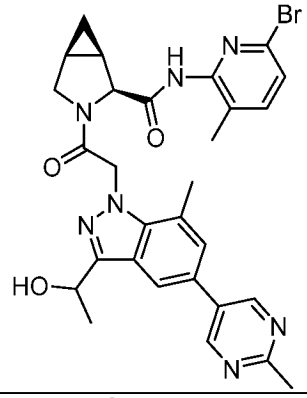
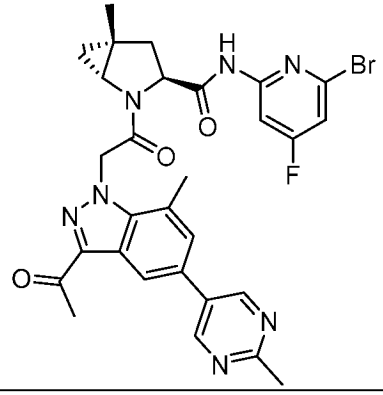
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 95 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторциклопент-1-ен-1-карбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.47 (B) | 743 |
| 96 |  | (1R,3S,5R)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.96 (B) | 673 |
| 97 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-фторбензамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.52 (B) | 753 |

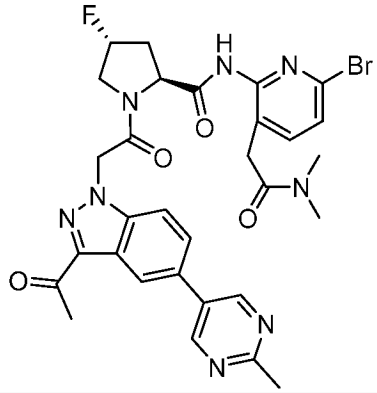
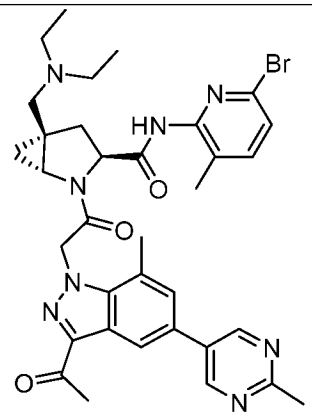
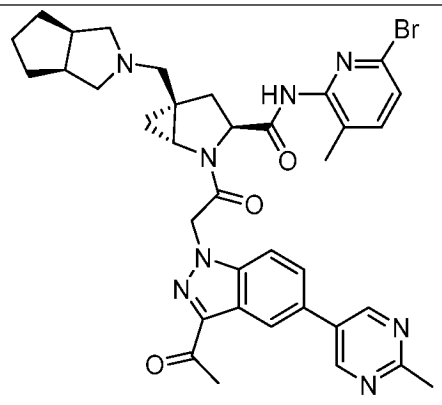
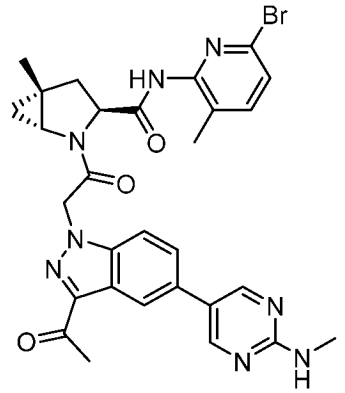
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 98 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.26 (B) | 646 |
| 99 |  | метил ((S)-1-((((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат | *** | 3.36 (B) | 788 |
| 100 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.55 (B) | 659 |

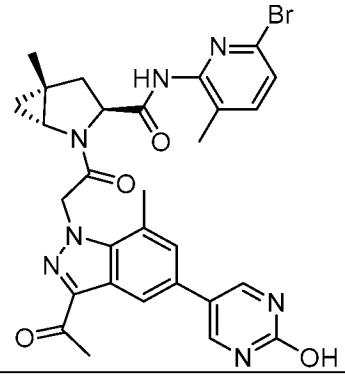
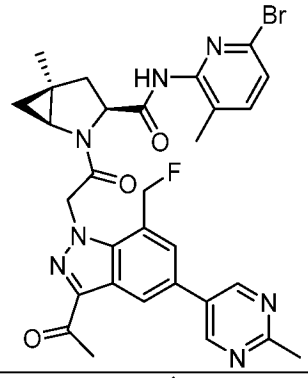
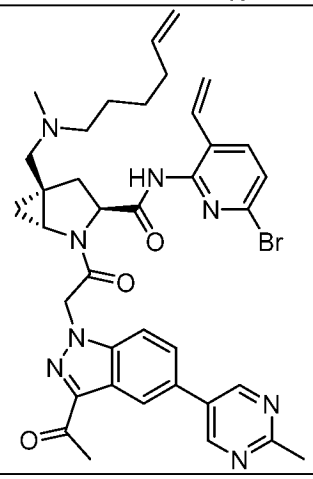
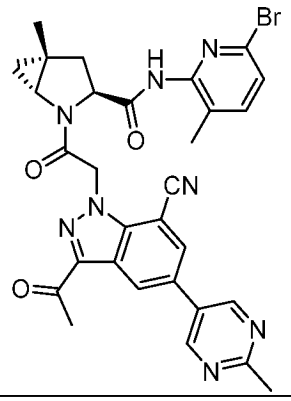
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 101 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метилсульфонамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.47 (B) | 709 |
| 102 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3,3-трифторпропанамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.45 (B) | 741 |
| 103 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.28 (A) | 645 |
| 104 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.76 (A) | 621 |

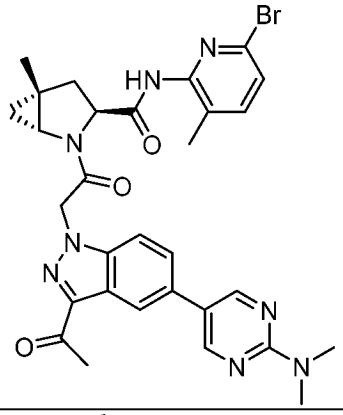
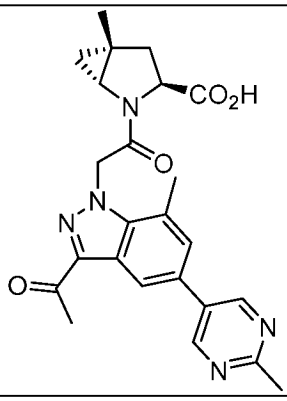
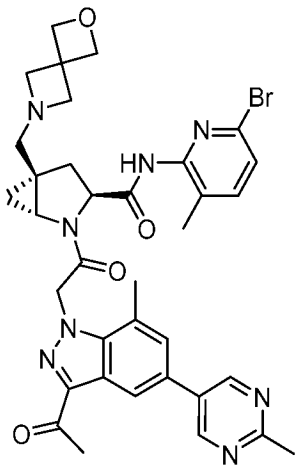
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 105 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 8.61 (D) | 540 |
| 106 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 8.16 (C) | 603 (M-1) |
| 107 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 9.30 (C) | 706 (M-2) |
| 108 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 12.23 (D) | 606 (M+2) |

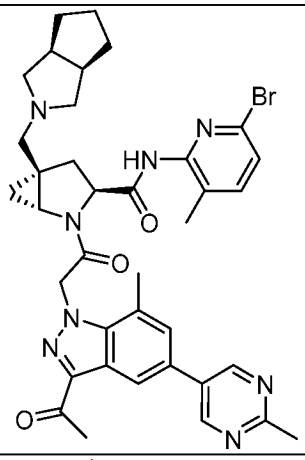
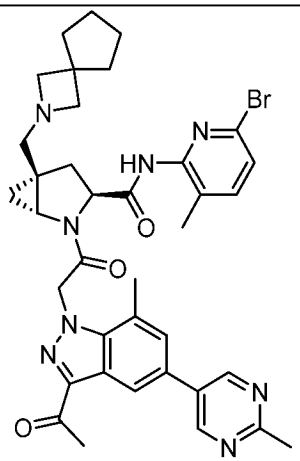
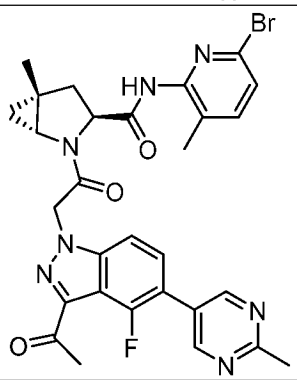
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 109 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 9.82 (D) | 588 (M-2) |
| 110 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 10.49 (C) | 692 (M-2) |
| 111 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота | * | 1.23 (A) | 434 |
| 112 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.37 (B) | 671 |

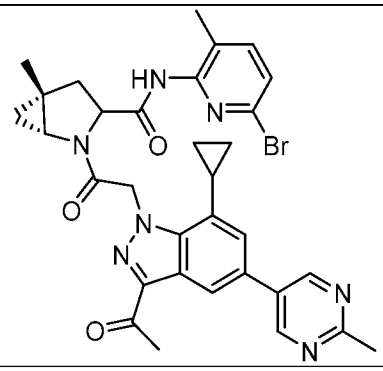
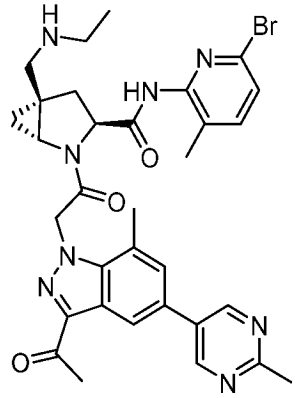
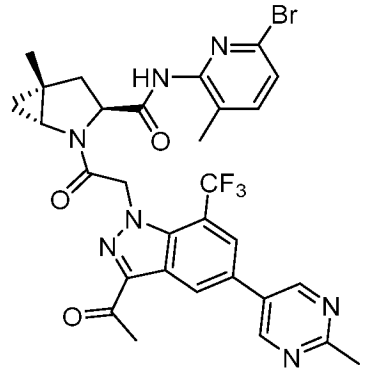
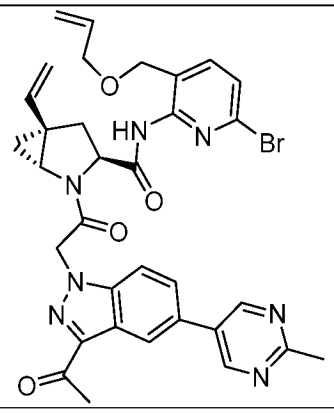
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 113 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((2-фторэтил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.21 (B) | 677 |
| 114 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.36 (B) | 676 |
| 115 |  | (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | ** | 1.47 (A) | 604 |
| 116 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.31 (A) | 620 |

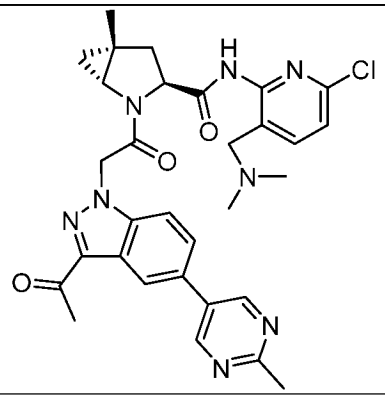
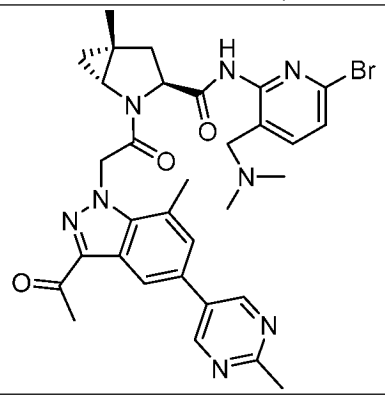
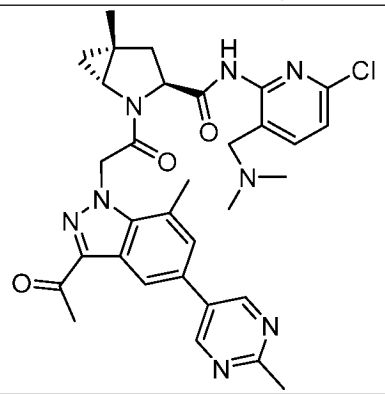
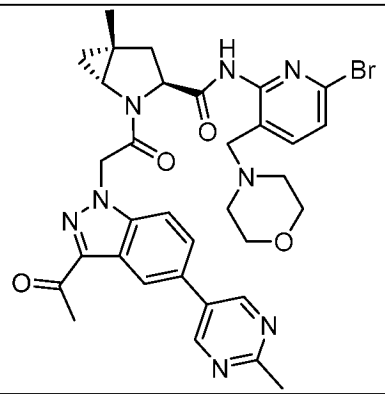
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 117 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 1.33 (A) | 665 |
| 118 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диэтиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.76 (B) | 687 |
| 119 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.82 (B) | 711 |
| 120 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.77 (A) | 617 |

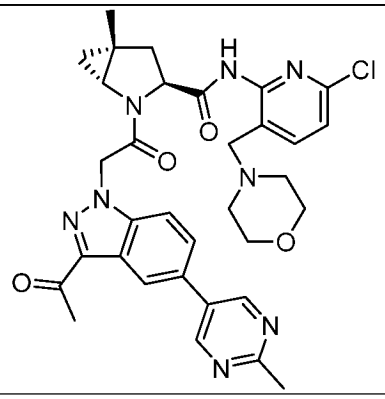
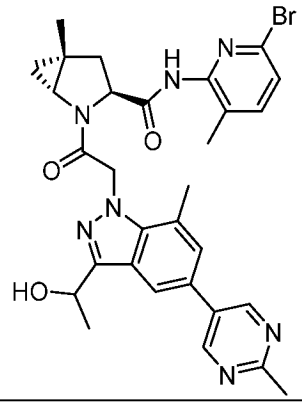
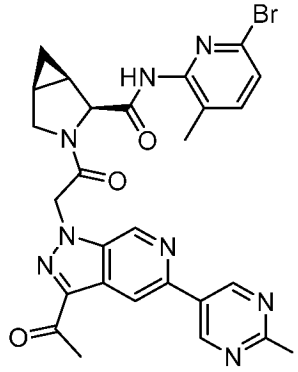
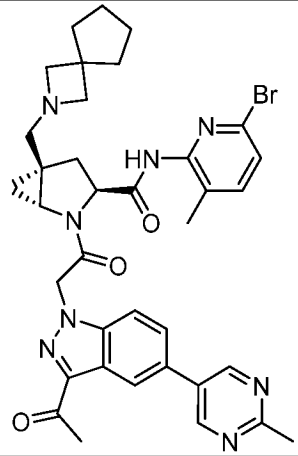
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 121 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.52 (A) | 617 |
| 122 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.06 (A) | 633 |
| 123 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((гекс-5-ен-1-ил(метил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.47 (A) | 725 |
| 124 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 629 |

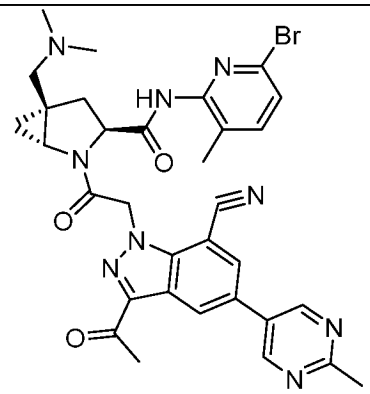
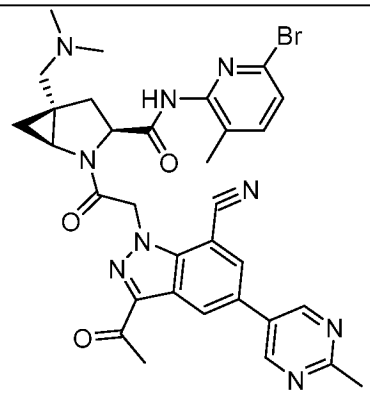
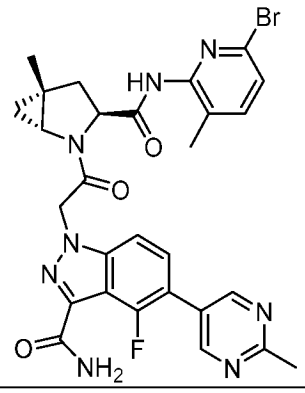
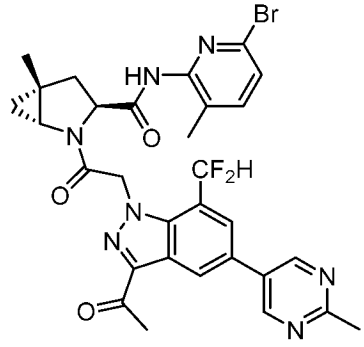
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 125 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.13 (A) | 631 |
| 126 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота | * | 1.42 (A) | 448 |
| 127 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.35 (B) | 713 |

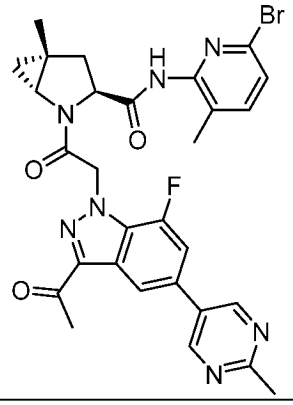
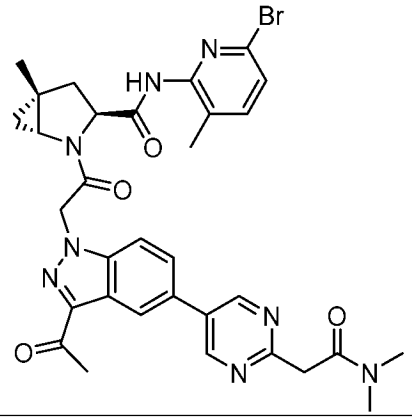
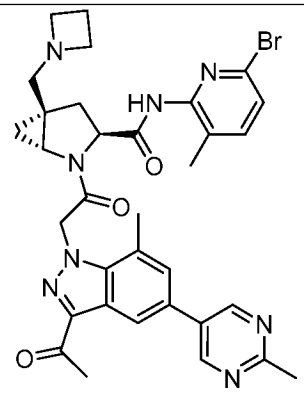
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 128 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.90 (B) | 725 |
| 129 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.78 (B) | 725 |
| 130 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.41 (B) | 620 |

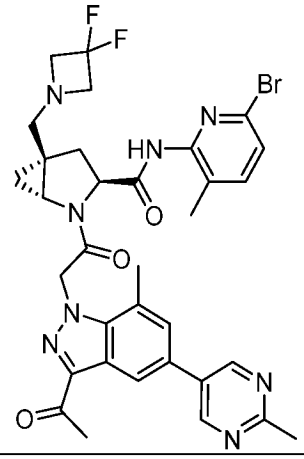
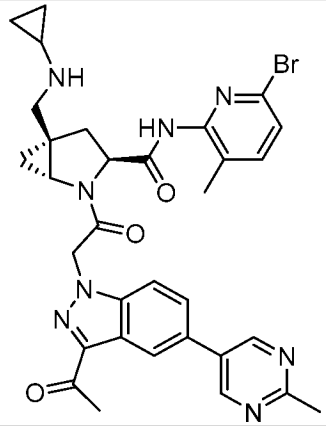
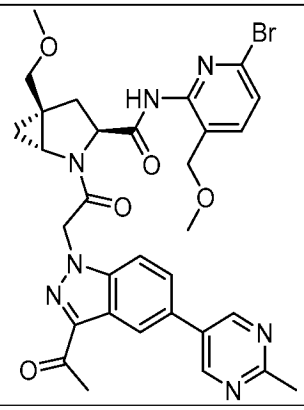
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 131 |  | (1R,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.66 (B) | 642 |
| 132 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((этиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.31 (B) | 659 |
| 133 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.72 (B) | 670 |
| 134 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-((аллилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.15 (A) | 670 |

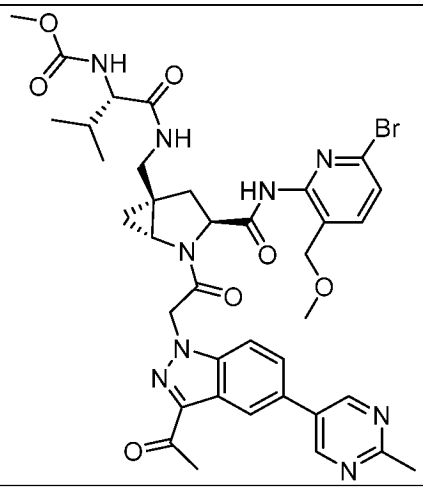
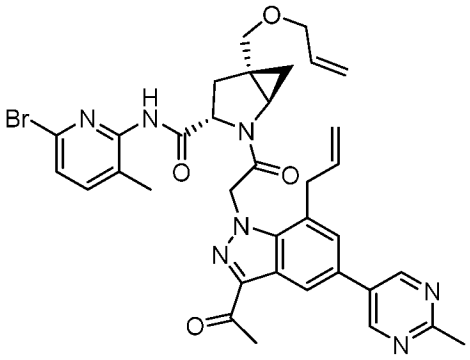
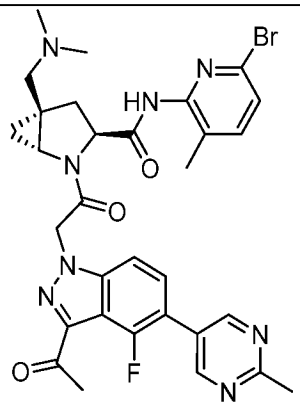
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 135 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.12 (A) | 601 |
| 136 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.24 (A) | 659 |
| 137 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.21 (A) | 615 |
| 138 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.21 (A) | 687 |

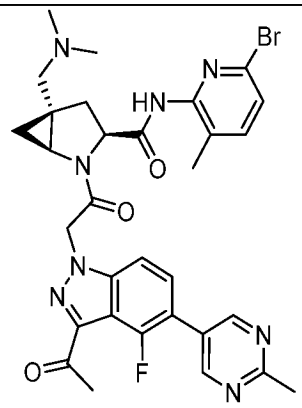
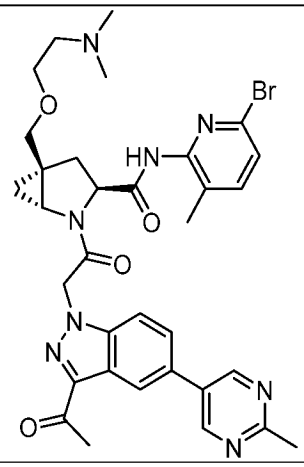
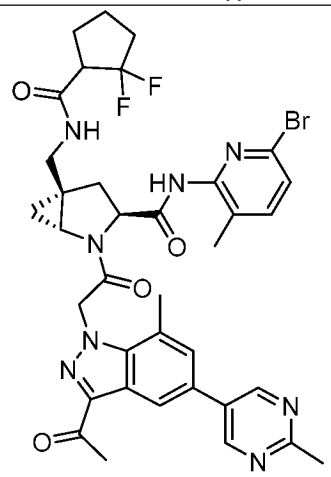
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 139 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.19(A) | 643 |
| 140 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.63 (A) | 618 |
| 141 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 1.46 (A) | 589 |
| 142 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.49 (B) | 711 |

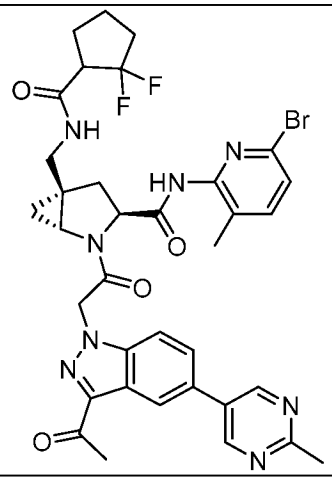
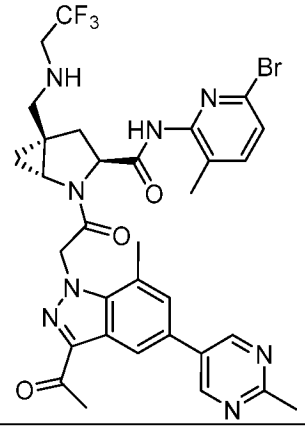
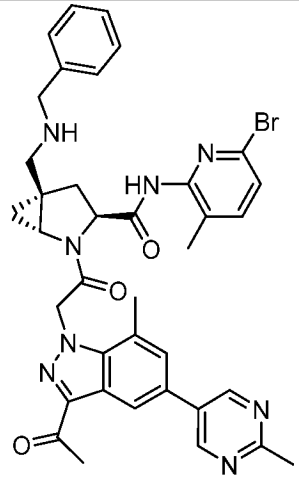
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 143 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.59 (B) | 670 |
| 144 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.65 (B) | 670 |
| 145 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 2.40 (B) | 621 |
| 146 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(дифторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.72 (B) | 652 |

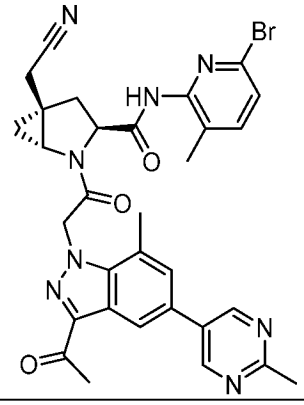
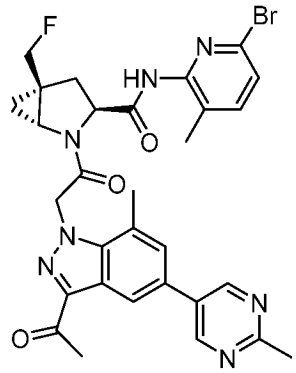
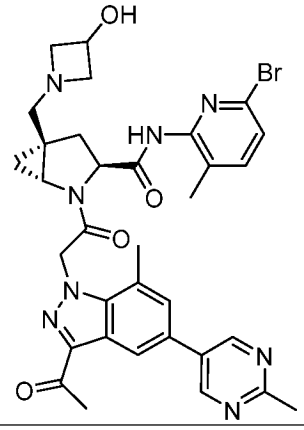
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 147 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.92 (A) | 620 |
| 148 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.66 (A) | 673 |
| 149 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.34 (B) | 671 |

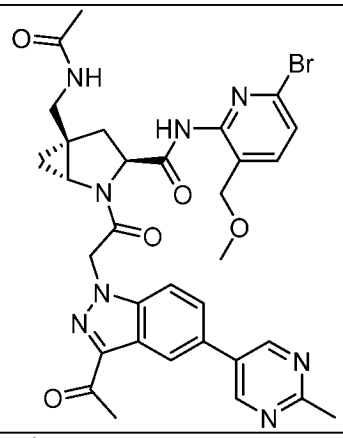
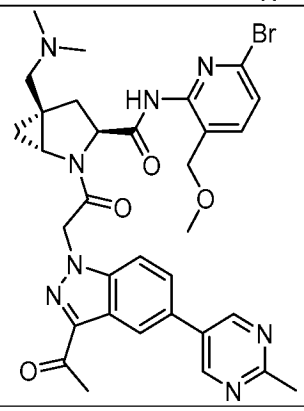
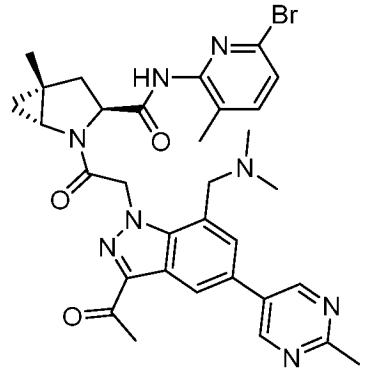
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 150 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.46 (B) | 707 |
| 151 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((циклопропиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.82 (B) | 657 |
| 152 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.33 (B) | 662 |

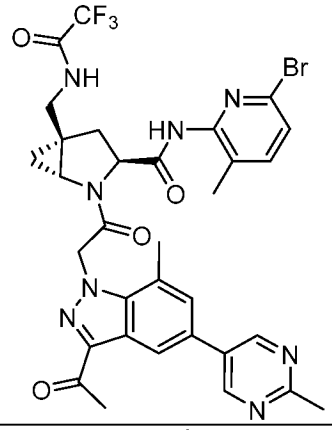
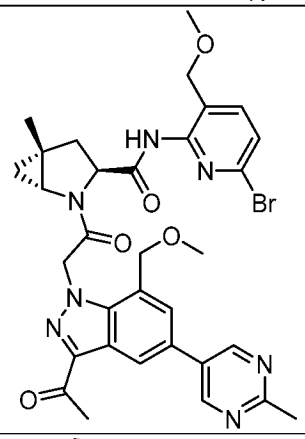
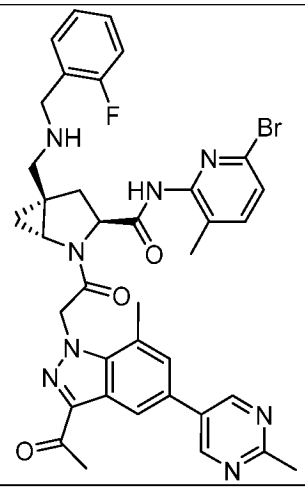
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 153 |  | метил ((S)-1-((((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат | *** | 2.95 (B) | 804 |
| 154 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-аллил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.71 (B) | 698 |
| 155 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.33 (B) | 663 |

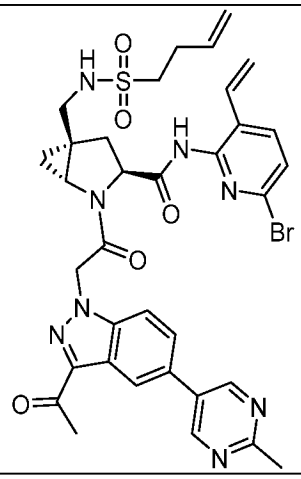
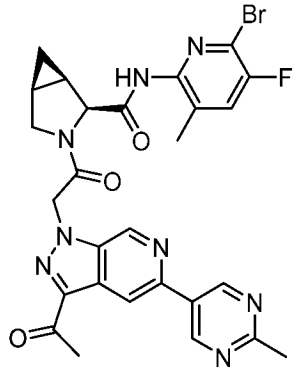
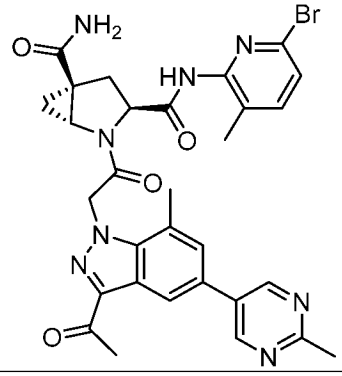
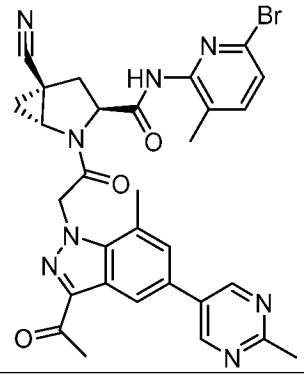
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 156 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-4-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 2.51 (B) | 663 |
| 157 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.08 (A) | 688 |
| 158 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентан-1-карбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.87 (A) | 762 |

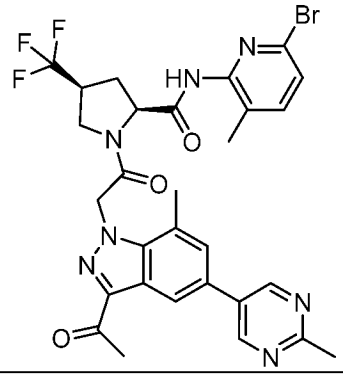
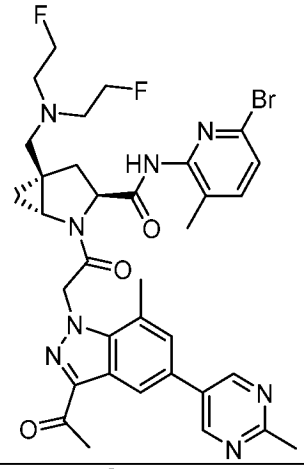
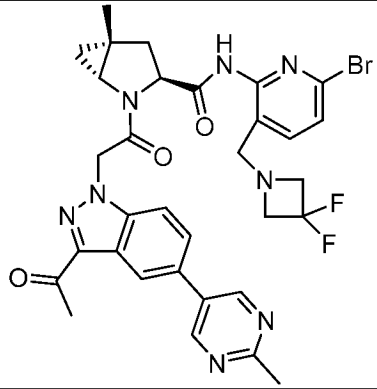
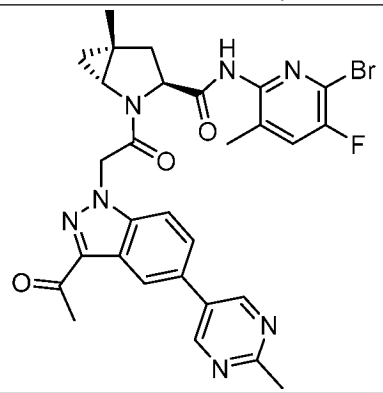
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 159 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2-дифторциклопентан-1-карбоксамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.79 (A) | 748 |
| 160 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.70 (A) | 712 |
| 161 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((бензиламино)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.36 (A) | 720 |

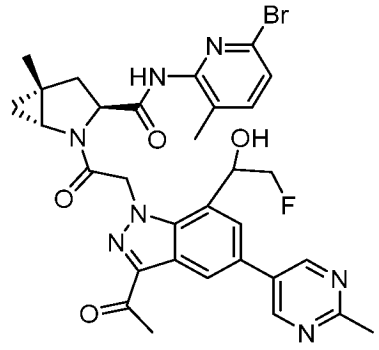
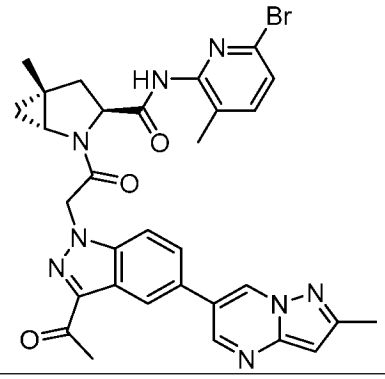
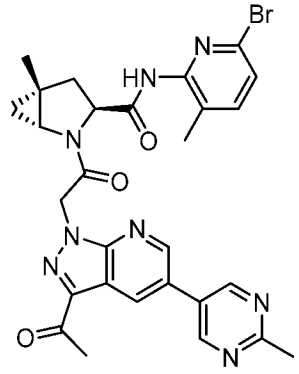
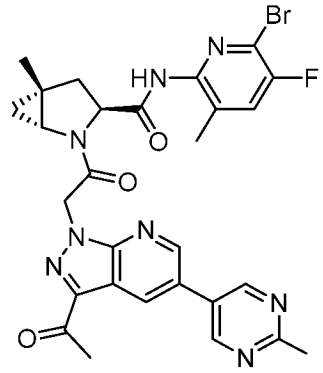
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 162 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.65 (A) | 640 |
| 163 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.77 (A) | 633 |
| 164 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.05 (A) | 686 |

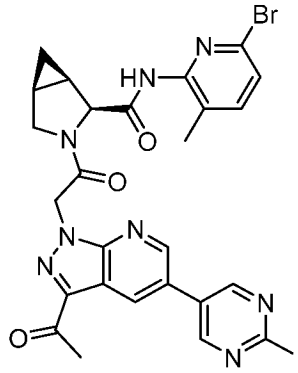
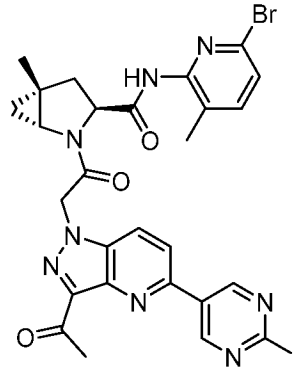
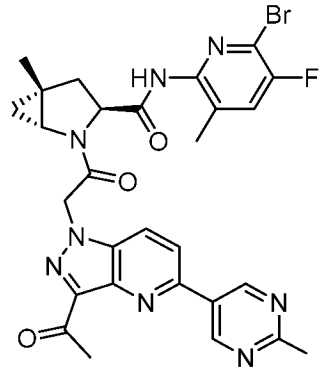
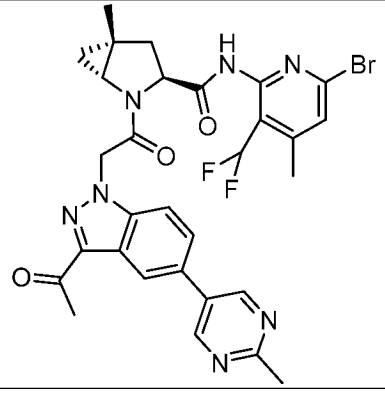
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 165 |  | (1R,3S,5R)-5-(ацетамидометил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.36 (A) | 688 |
| 166 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.02 (A) | 674 |
| 167 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.27 (A) | 658 |

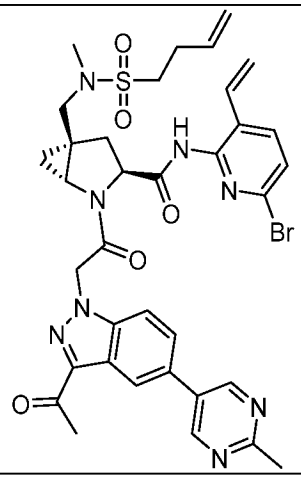
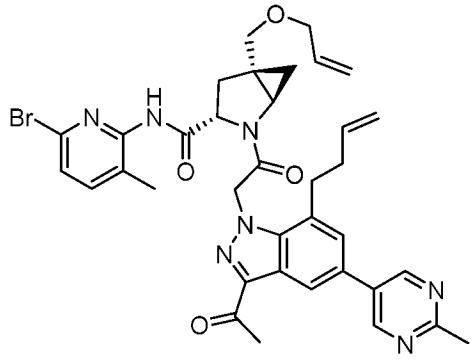
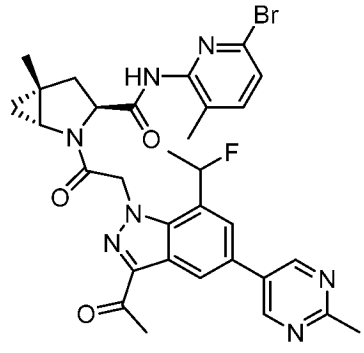
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 168 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.89 (A) | 726 |
| 169 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(метоксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.01 (A) | 675 |
| 170 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((2-фторбензил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.35 (A) | 738 |

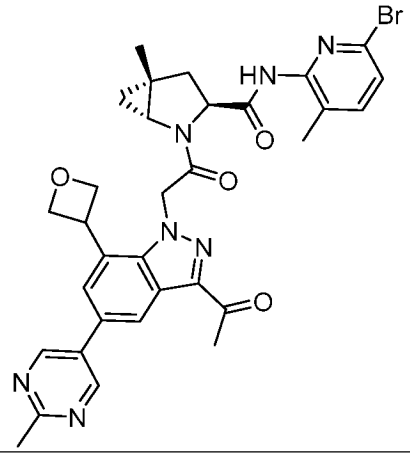
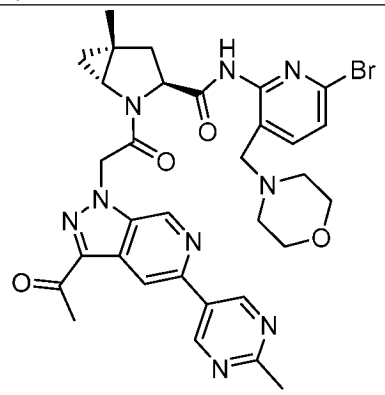
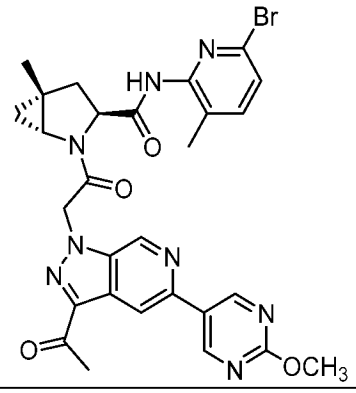
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 171 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-((бут-3-ен-1-илсульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.85 (A) | 748 |
| 172 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 1.55 (A) | 607 |
| 173 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N3-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,5-дикарбоксамид | * | 3.02 (B) | 645 |
| 174 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.35 (B) | 627 |

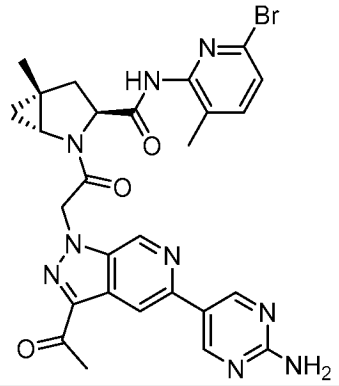
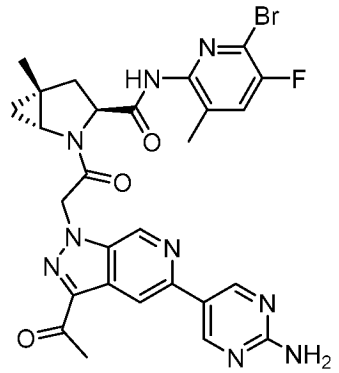
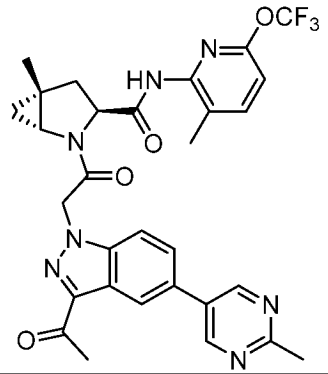
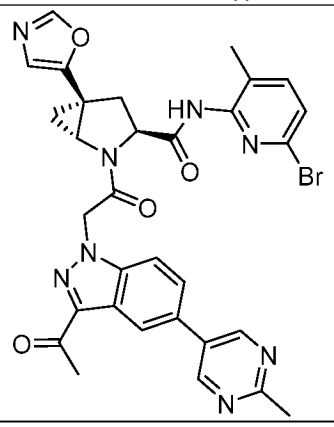
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 175 |  | (2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.36 (B) | 658 |
| 176 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((бис(2-фторэтил)амино)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.48 (B) | 723 |
| 177 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.83 (A) | 693 |
| 178 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.87 (A) | 620 |

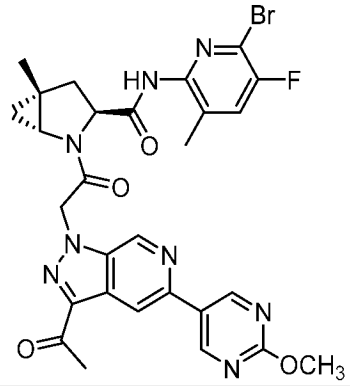
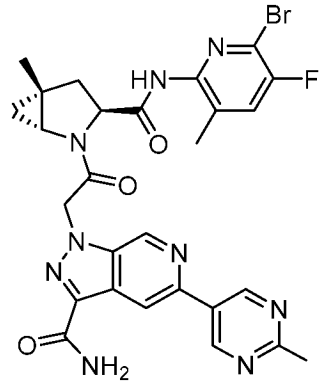
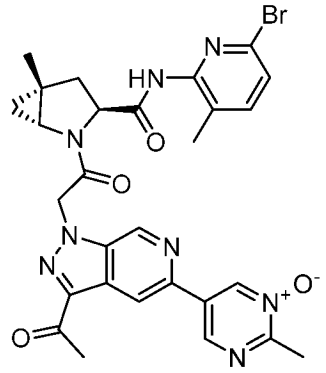
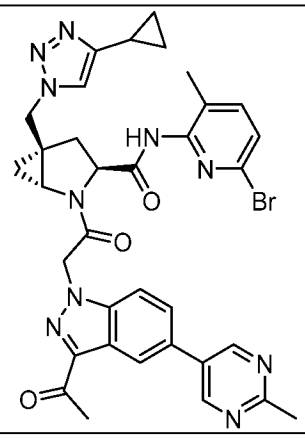
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 179 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(2-фтор-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.70(B) | 604 |
| 180 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 641 |
| 181 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 1.70 (A) | 603 |
| 182 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.79 (A) | 621 |

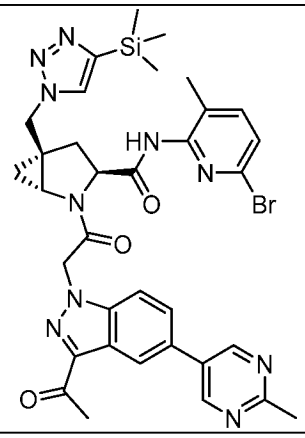
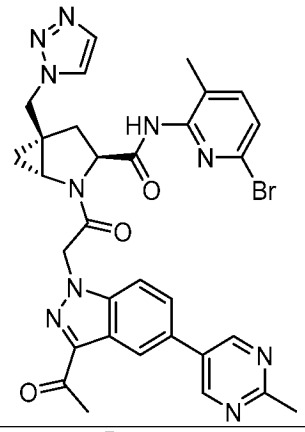
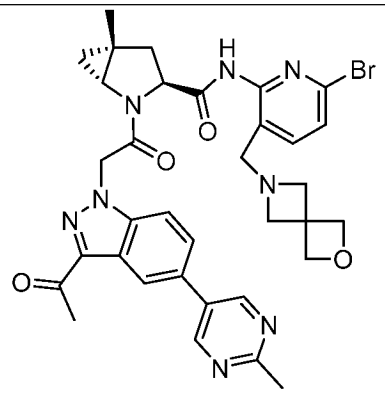
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 183 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 1.47 (A) | 589 |
| 184 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.55 (A) | 603 |
| 185 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.64 (A) | 621 |
| 187 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(дифторметил)-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 652 |

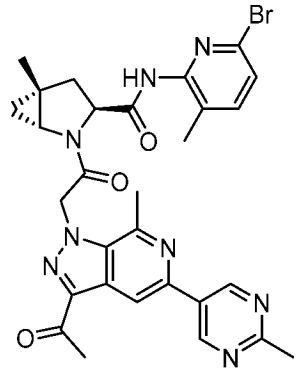
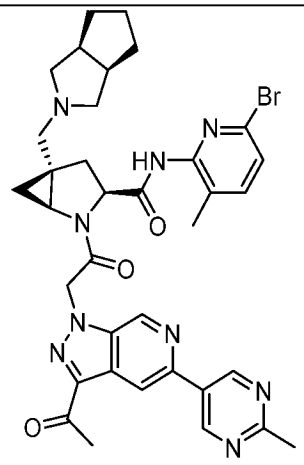
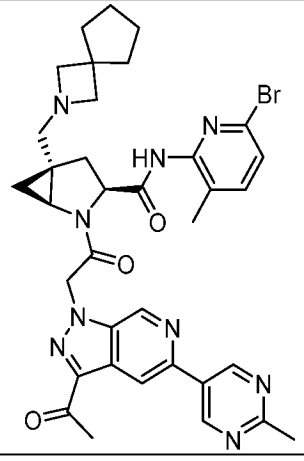
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 188 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-винилпиридин-2-ил)-5-(((N-метилбут-3-ен-1-ил)сульфонамидо)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.01 (A) | 761 |
| 189 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-7-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((аллилокси)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.36 (A) | 711 |
| 190 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.05 (A) | 647 |

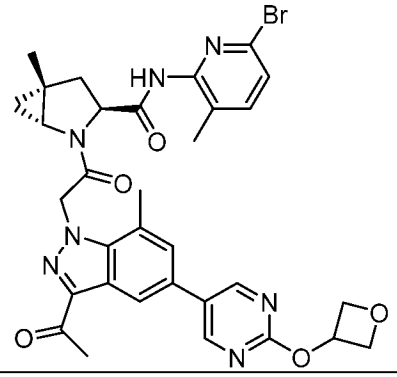
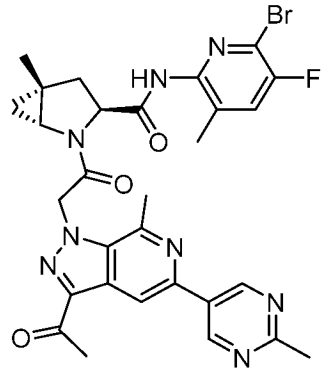
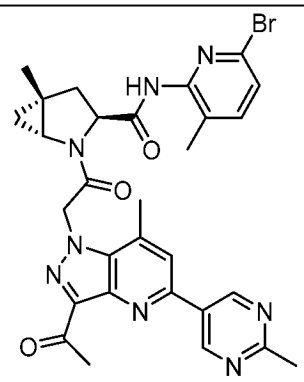
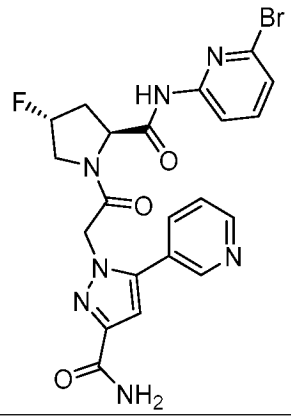
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 191 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 192 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.10 (A) | 688 |
| 193 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.84 (A) | 619 |

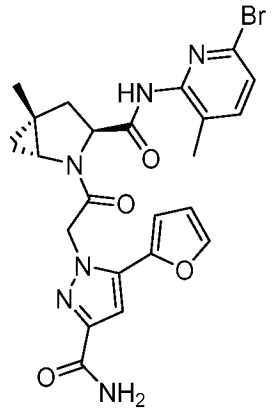
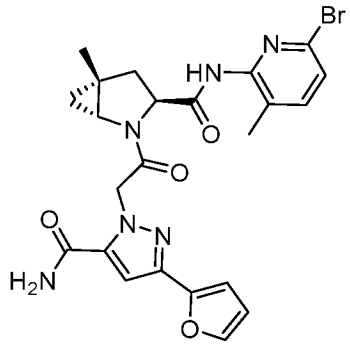
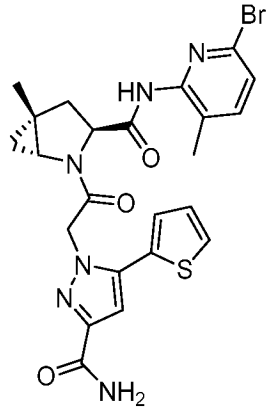
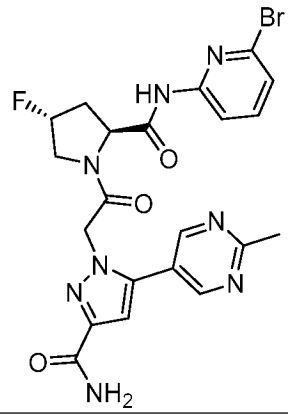
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 194 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.49 (A) | 604 |
| 195 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.58 (A) | 622 |
| 196 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 608 |
| 197 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(оксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.55 (A) | 655 |

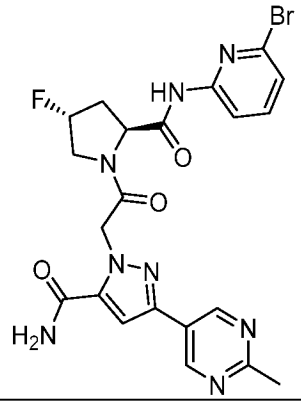
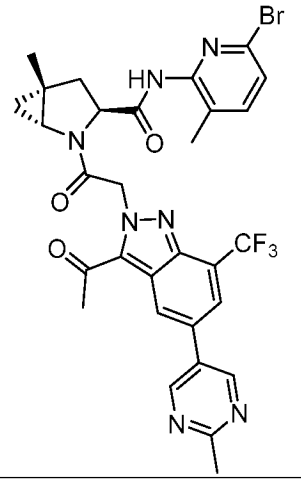
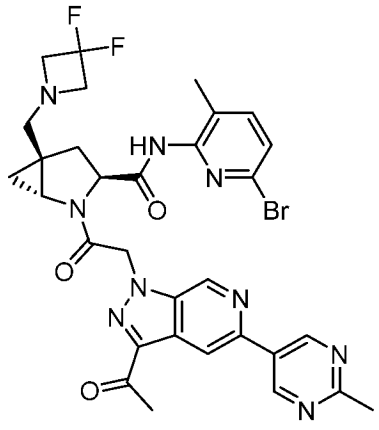
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 198 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.92 (A) | 637 |
| 199 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид | *** | 1.39 (A) | 623 |
| 200 |  | 5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид | *** | 2.97(B) | 619 |
| 201 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.65 (A) | 709 |

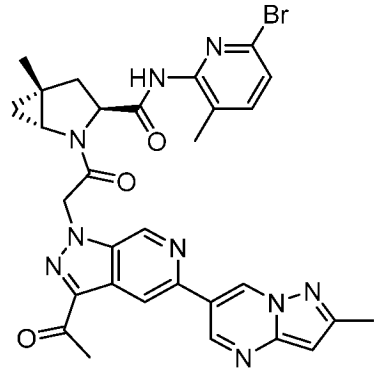
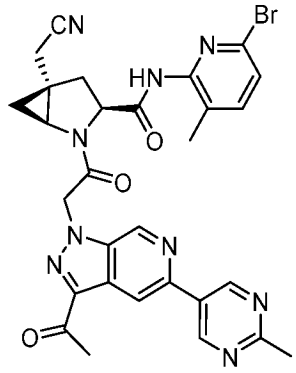
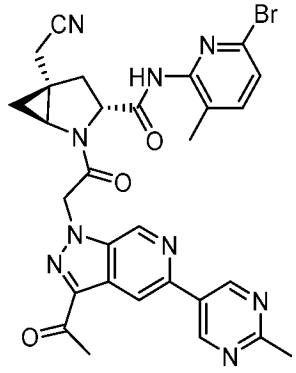
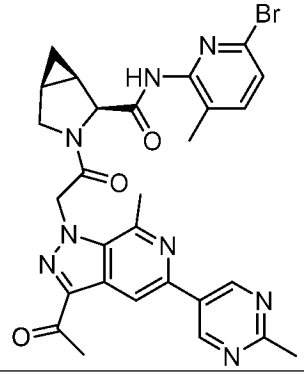
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 202 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.99 (A) | 741 |
| 203 |  | (1R,3S,5R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.41 (A) | 669 |
| 204 |  | (1R,3S,5R)-N-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.16 (A) | 699 |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 205 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.78 (A) | 617 |
| 206 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.15(B) | 712 |
| 207 |  | (1S,3S,5S)-5-((2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.16(B) | 712 |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 208 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-(оксетан-3-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 9.30(D) | 676 (M +2) |
| 209 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.86 (A) | 635 |
| 210 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 1.80 (A) | 617 |
| 211 |  | 1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид | *** | 0.97 (A) | 516 |

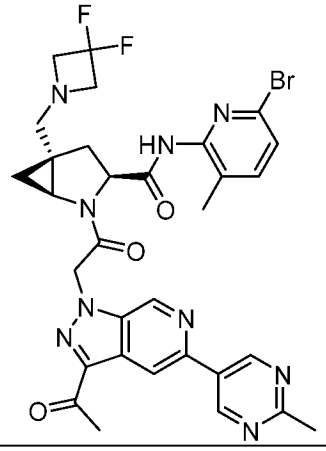
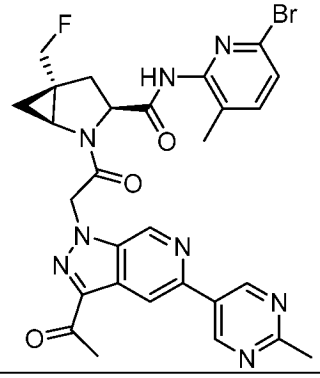
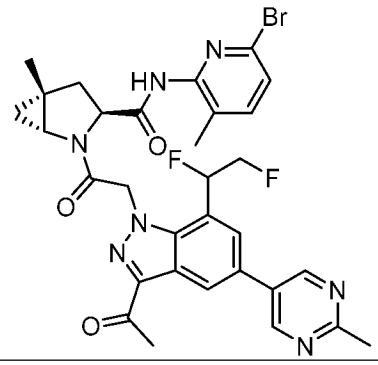
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 212 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.56 (A) | 527 |
| 213 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(5-карбамоил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.67 (A) | 527 |
| 214 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-карбамоил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.65 (A) | 543 |
| 215 |  | 1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид | * | 1.15 (A) | 531 |

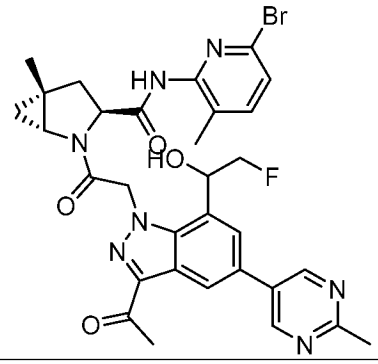
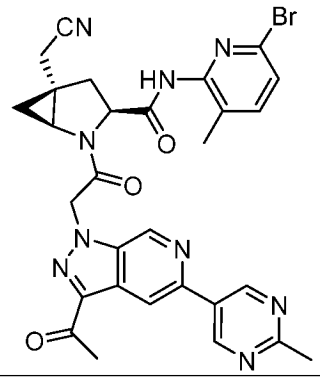
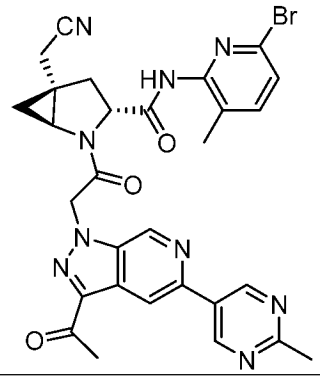
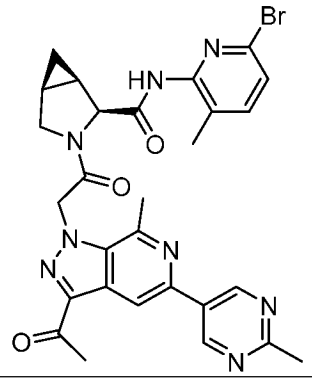
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 216 |  | 1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид | ** | 1.04 (A) | 531 |
| 217 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-2H-индазол-2-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.62 (B) | 670 |
| 218 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |

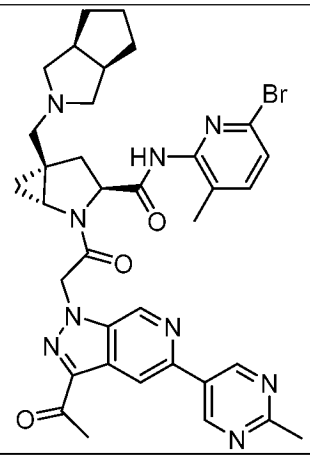
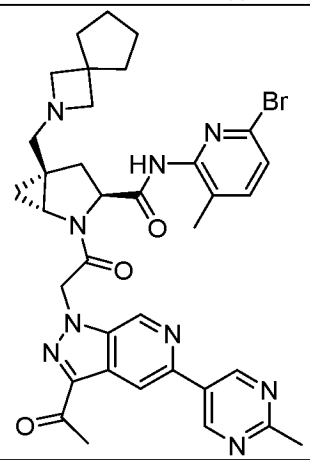
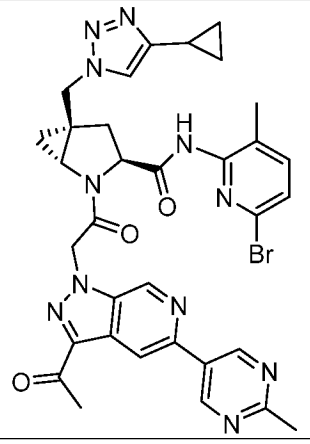
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 219 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 642 |
| 231 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.45(B) | 628 |
| 232 |  | (1S,3R,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.34(B) | 628 |
| 233 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]г | | 1.58 (A) | 603 |

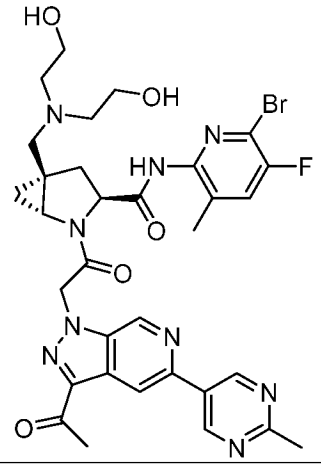
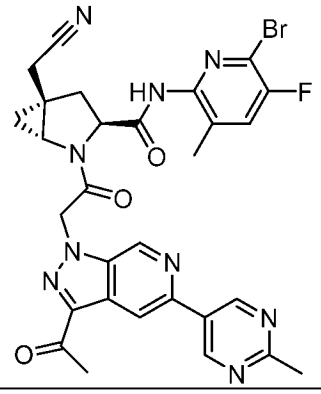
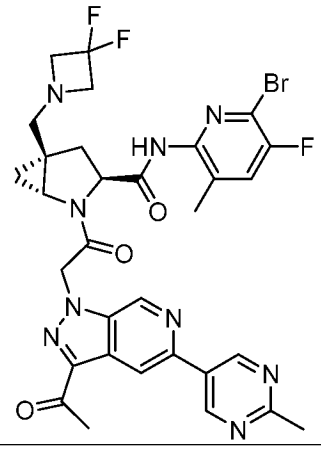
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ | RT мин (Метод A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ексан-2-карбоксамид | | | |

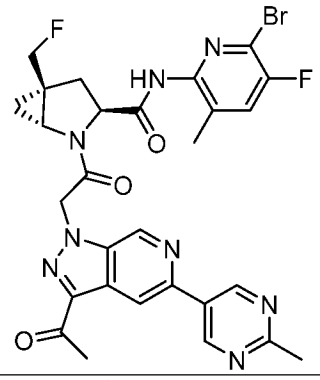
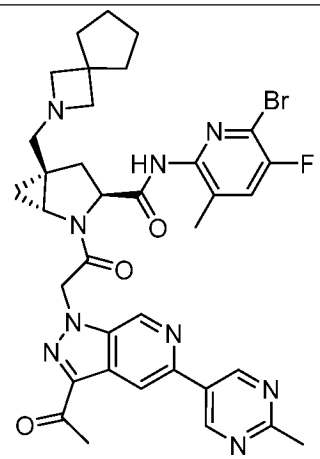
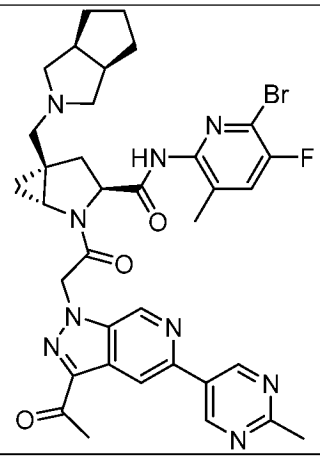
**ТАБЛИЦА 7. Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению**

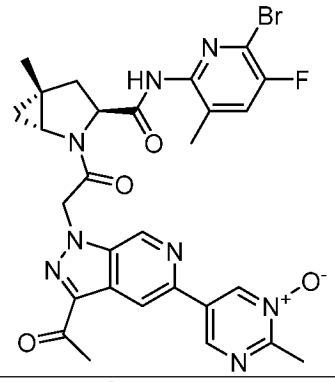
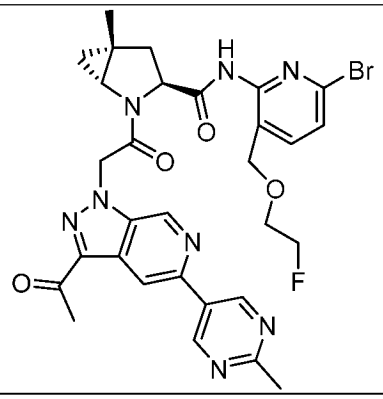
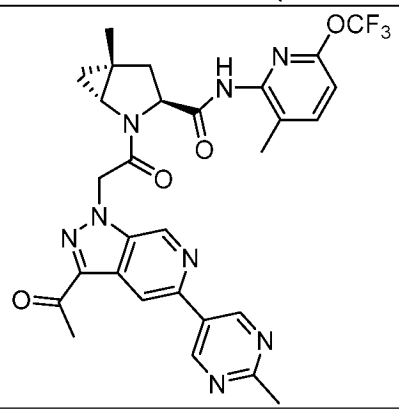
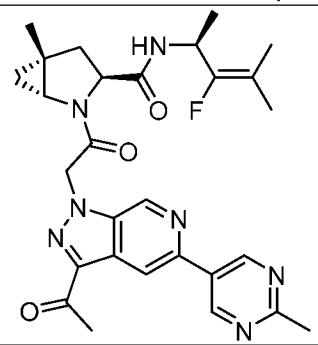
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 234 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 235 |  | (1S,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.06 (B) | 621 |
| 237 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(1,2-дифторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.12 (B) | 666 |

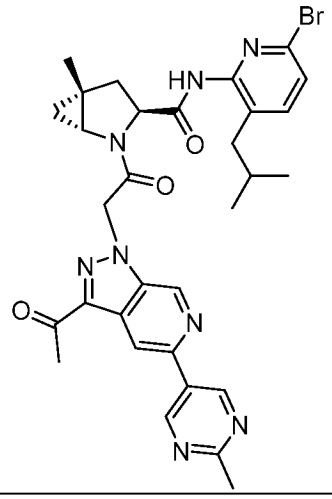
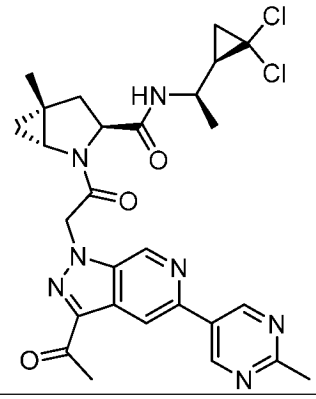
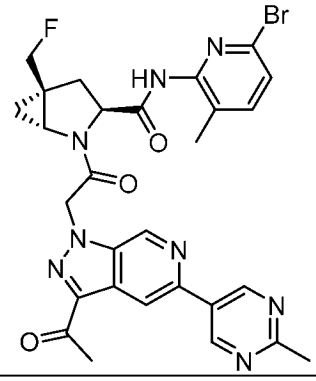
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 238 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(2-фтор-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.70 (B) | 664 |
| 239 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.45 (B) | 628 |
| 240 |  | (1S,3R,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.34 (B) | 628 |
| 241 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 1.58 (A) | 603 |

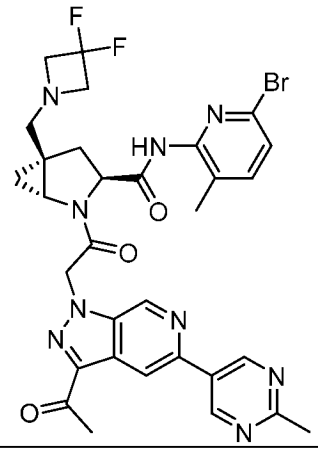
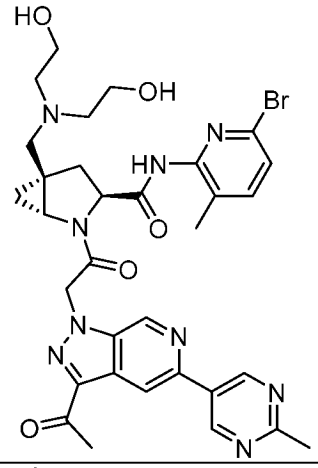
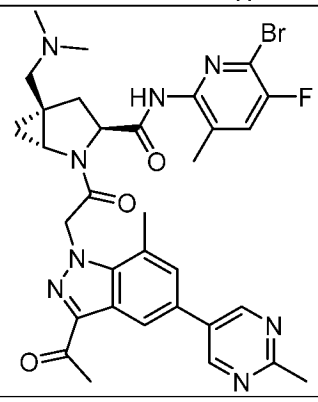
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 245 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.44 (B) | 712 |
| 246 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.49 (B) | 712 |
| 247 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.56 (A) | 710 |

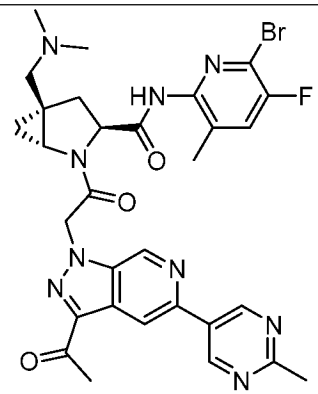
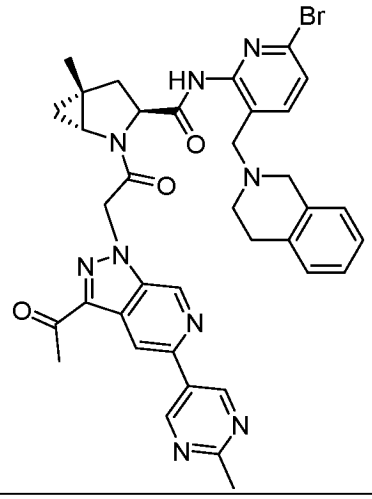
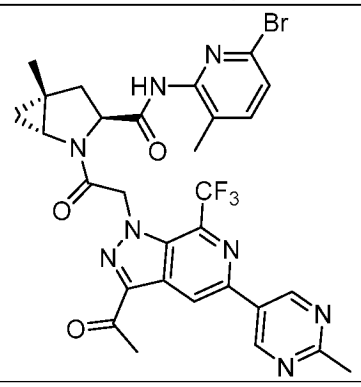
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 248 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.11 (B) | 724 |
| 249 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.04 (B) | 646 |
| 250 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.07 (B) | 712 |

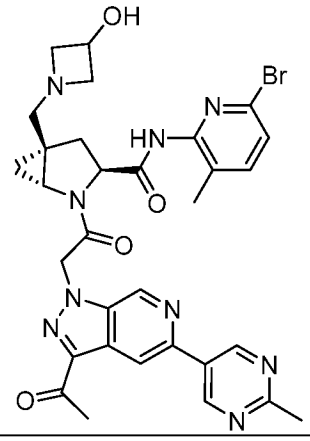
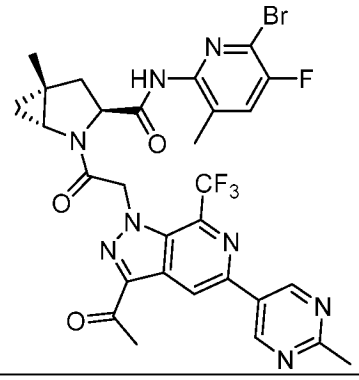
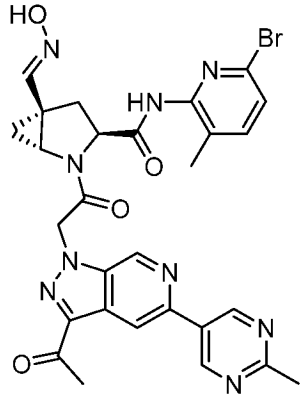
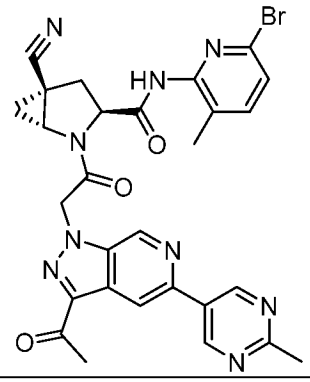
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 251 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.88 (B) | 639 |
| 252 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.32 (B) | 730 |
| 253 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.26 (B) | 730 |

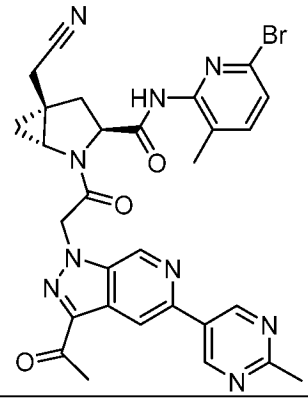
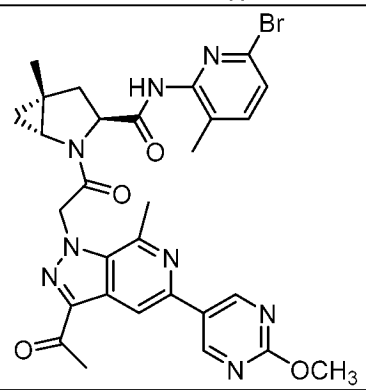
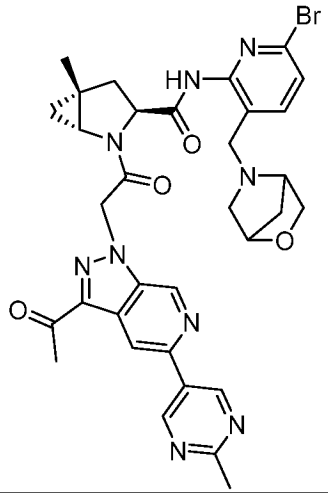
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 254 |  | 5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-2-метилпиримидин-1-оксид | *** | 2.50 (B) | 637 |
| 255 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((2-фторэтокси)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.77 (A) | 666 |
| 256 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.93 (A) | 609 |
| 257 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.16 (A) | 533 |

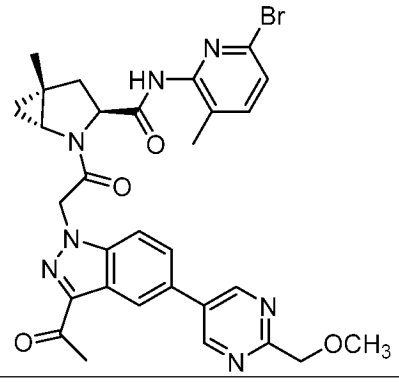
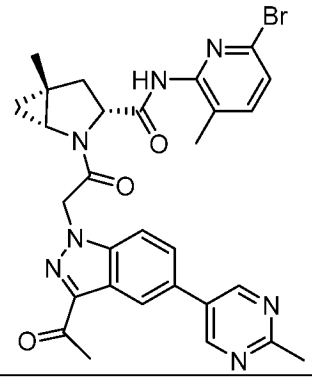
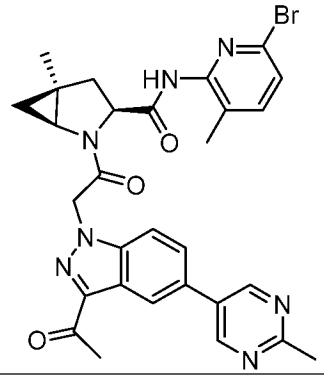
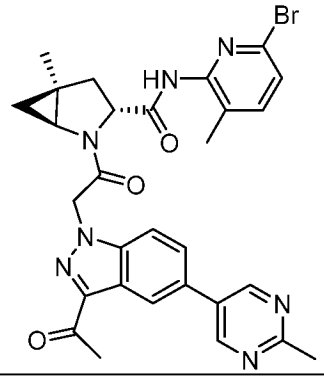
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 258 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-изобутилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.05 (A) | 645 |
| 259 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.11 (A) | 569 |
| 260 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.95 (B) | 621 |

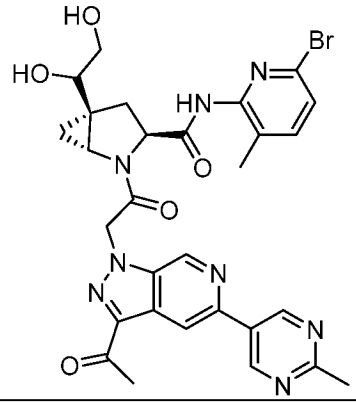
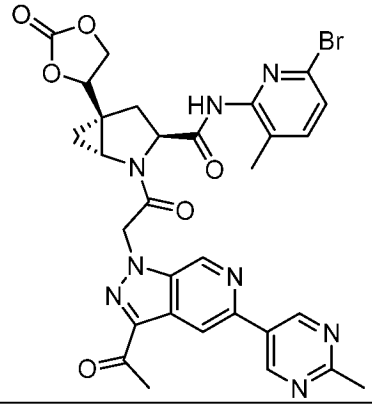
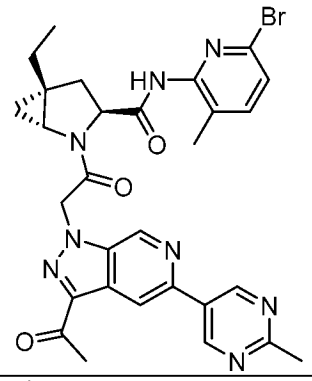
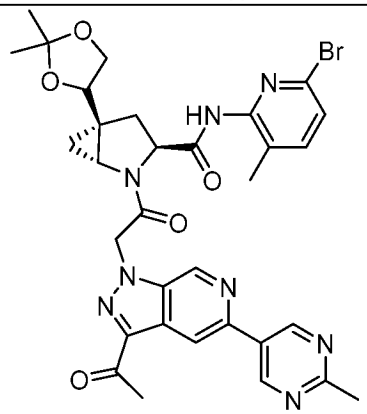
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 261 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.47 (B) | 694 |
| 262 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.34 (B) | 706 |
| 263 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.56 (B) | 677 |

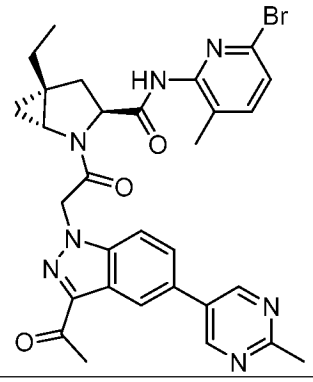
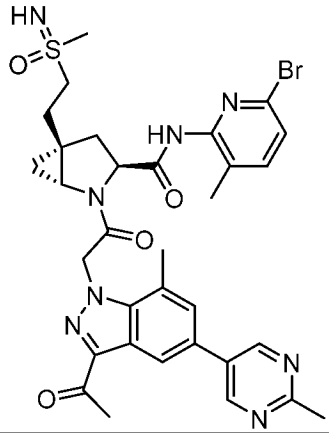
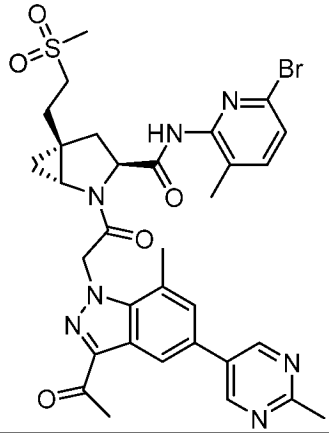
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 264 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.33 (B) | 664 |
| 265 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.46 (A) | 734 |
| 269 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.54 (B) | 671 |

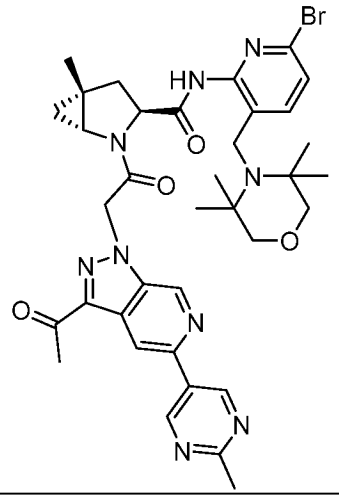
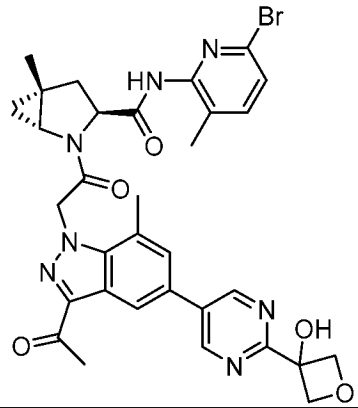
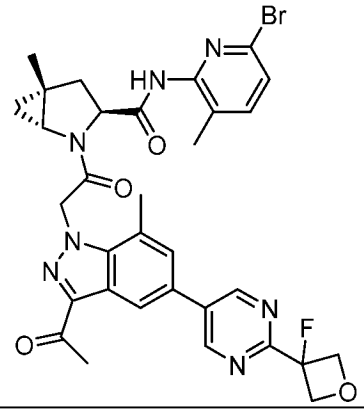
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 270 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.84 (B) | 674 |
| 271 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.68 (B) | 689 |
| 272 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((E)-(гидроксиимино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.37 (B) | 632 |
| 273 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.87 (B) | 614 |

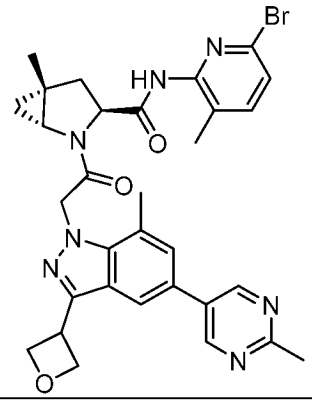
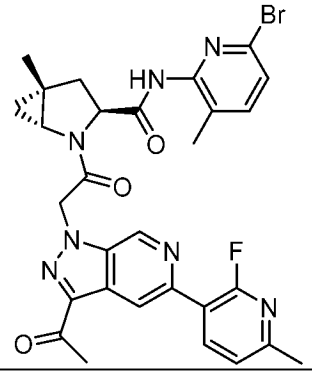
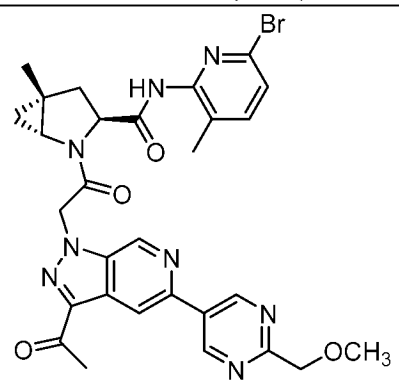
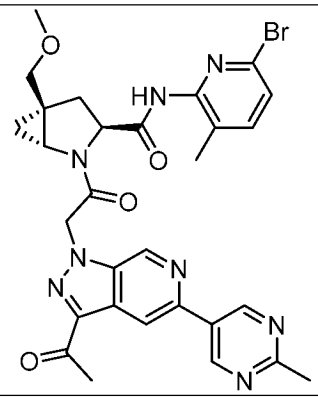
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 274 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(цианометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.43 (B) | 628 |
| 275 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7-метил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.96 (A) | 633 |
| 277 |  | (1R,3S,5R)-N-(3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илметил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.14 (A) | 700 |

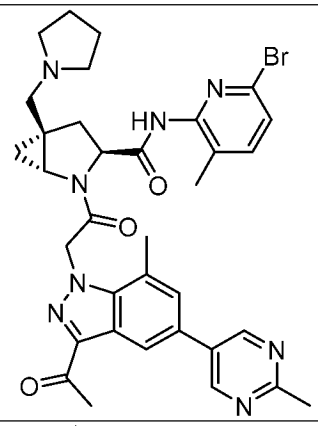
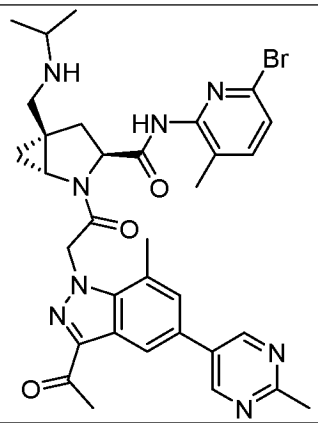
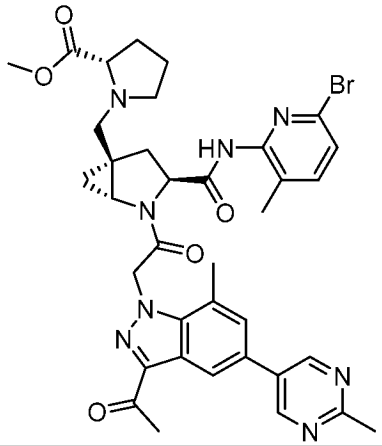
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 278 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(метоксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.77 (A) | 632 |
| 279 |  | (1R,3R,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 2.23 (A) | 601 |
| 280 |  | (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.22 (A) | 601 |
| 281 |  | (1S,3R,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 2.14 (A) | 601 |

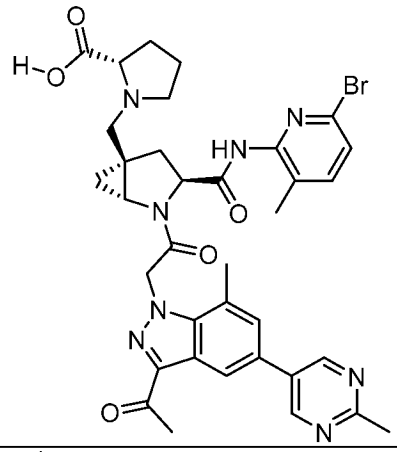
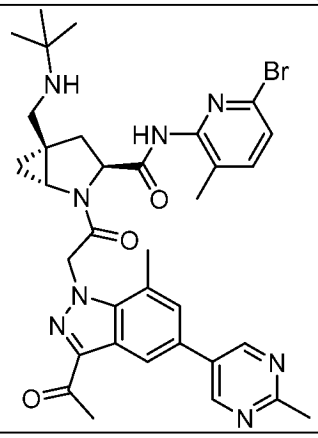
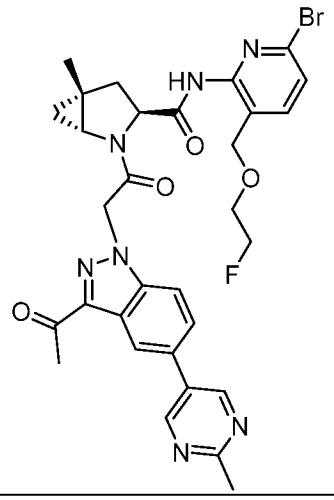
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 282 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.77 (B) | 649 |
| 283 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((S)-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.45 (B) | 675 |
| 284 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.28 (B) | 617 |
| 285 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.38 (B) | 689 |

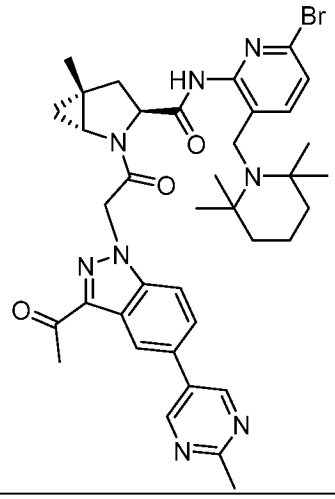
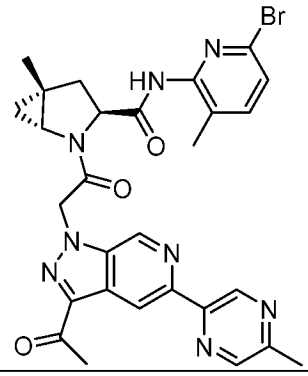
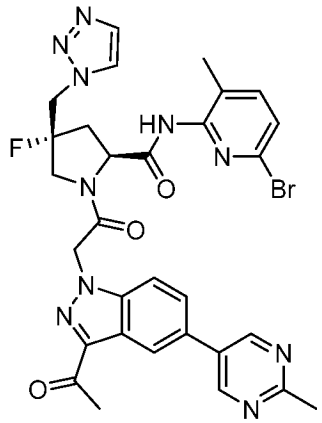
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 286 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.22 (B) | 616 |
| 287 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-(S-метилсульфонимидоил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.56 (B) | 707 |
| 288 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-(метилсульфонил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.96 (B) | 708 |

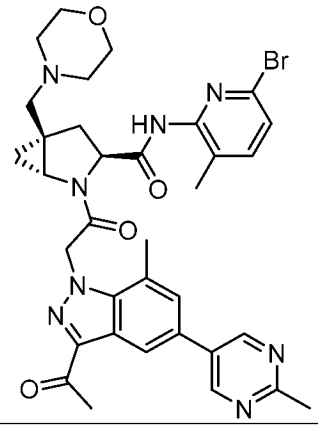
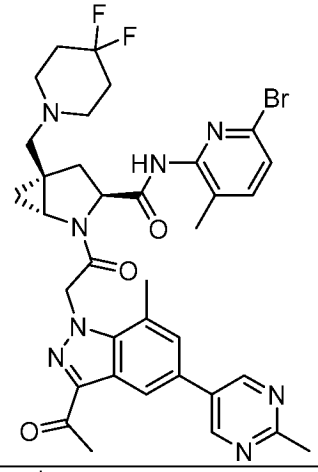
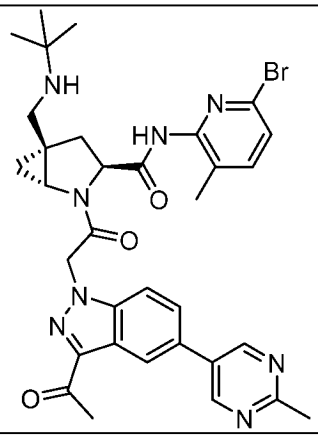
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 289 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.91 (A) | 744 |
| 290 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.15 (A) | 673 |
| 291 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(3-фтороксетан-3-ил)пиримидин-5-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.41 (A) | 675 |

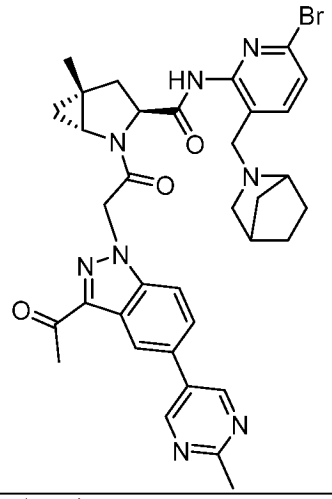
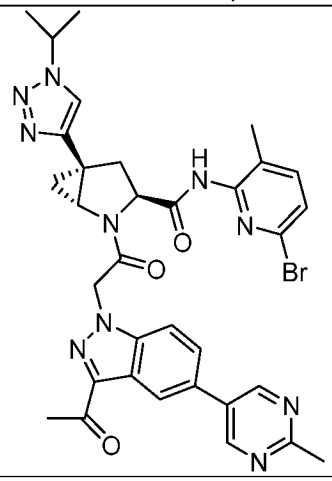
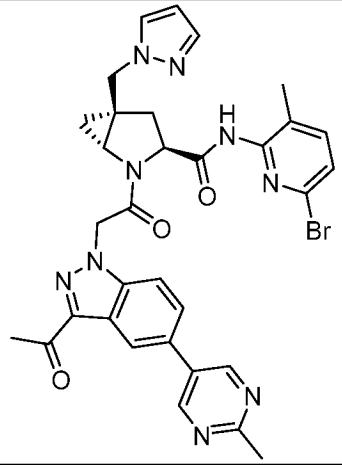
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 292 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.07 (A) | 629 |
| 293 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.09 (A) | 620 |
| 294 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(метоксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.66 (A) | 633 |
| 295 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.04 (B) | 633 |

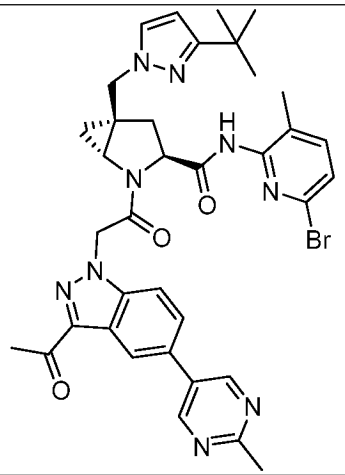
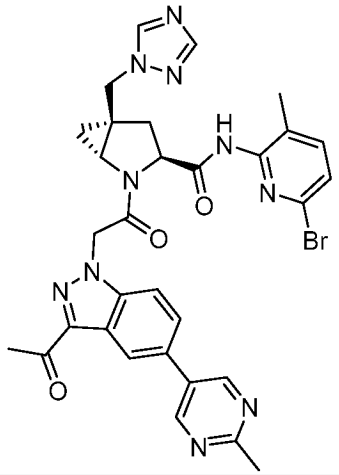
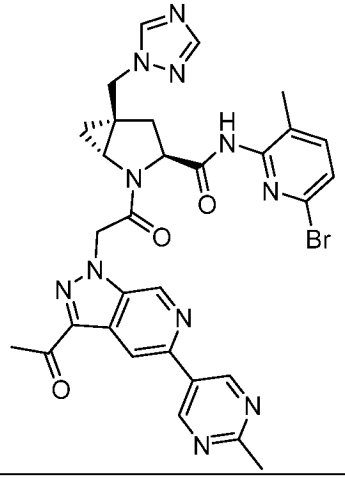
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 296 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.23 (B) | 685 |
| 297 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((изопропиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.91 (B) | 673 |
| 298 |  | метил (((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)-L-пролинат | *** | 2.92 (B) | 743 |

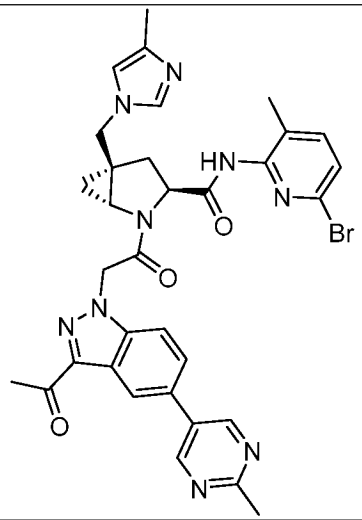
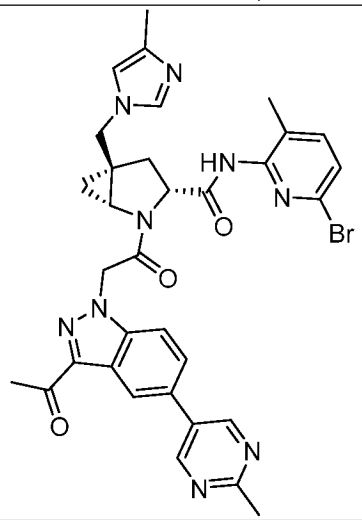
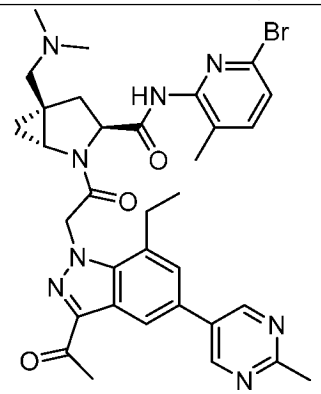
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 299 |  | (((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)-L-пролин | *** | 2.85 (B) | 729 |
| 300 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((трет-бутиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.16 (B) | 687 |
| 301 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((2-фторэтокси)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.89 (A) | 664 |

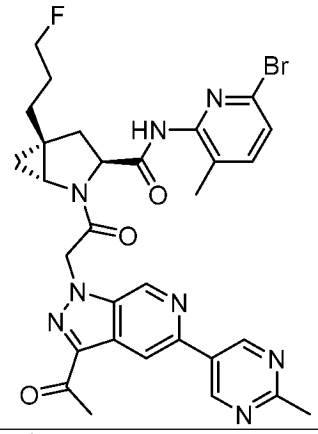
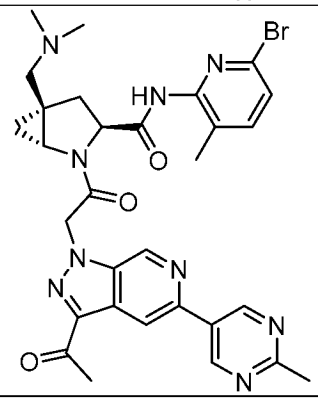
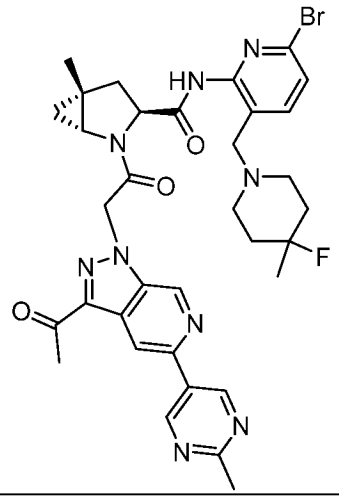
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 302 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 303 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.91 (A) | 603 |
| 304 |  | (2S,4R)-4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.03 (B) | 675 |

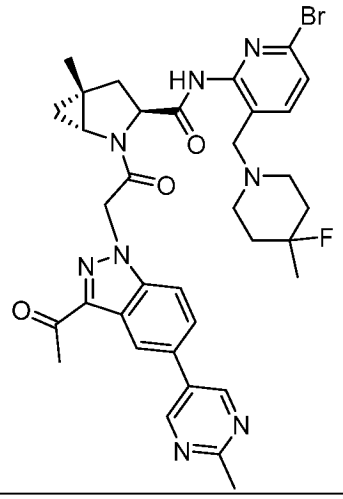
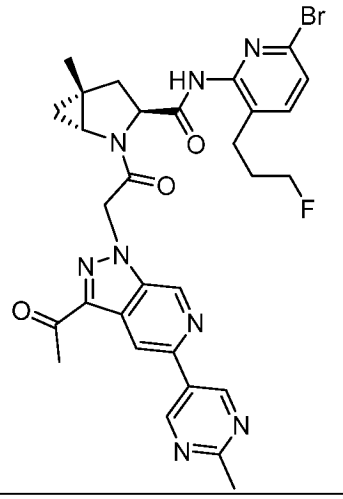
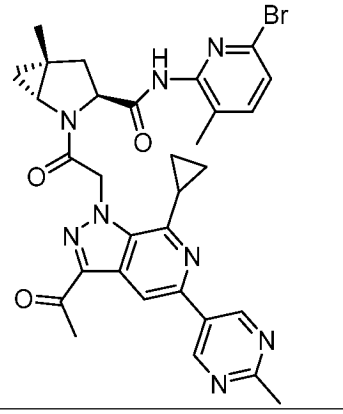
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 305 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(морфолинометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.03 (B) | 703 |
| 306 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.95 (B) | 737 |
| 307 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((трет-бутиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.26 (B) | 675 |

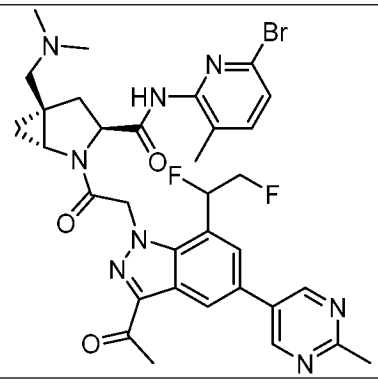
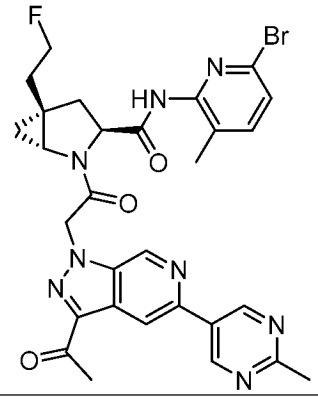
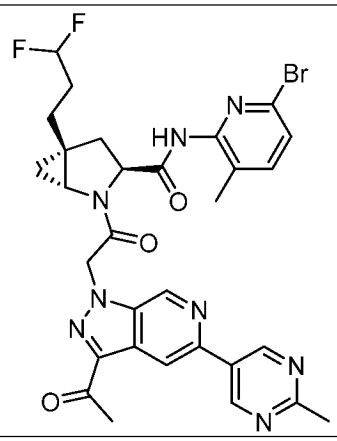
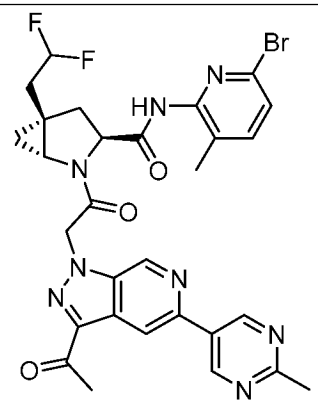
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 308 |  | (1R,3S,5R)-N-(3-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-илметил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 309 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.71 (A) | 699 |
| 310 |  | (1R,3S,5R)-5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.62 (A) | 670 |

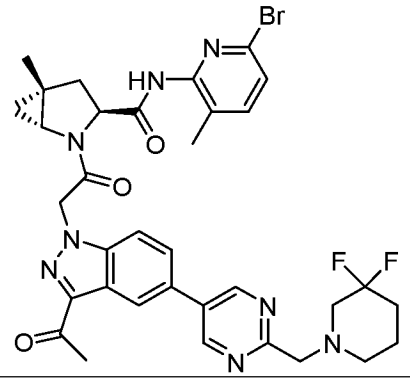
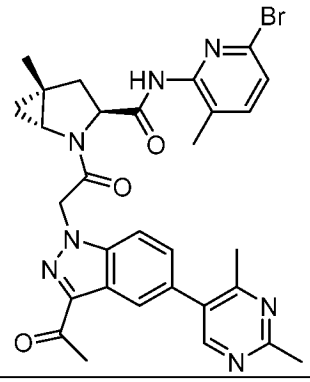
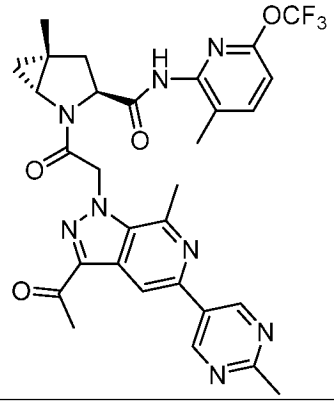
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 311 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-(трет-бутил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.22 (A) | 726 |
| 312 |  | (1R,3S,5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.36 (A) | 671 |
| 313 |  | (1R,3S,5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.27 (A) | 672 |

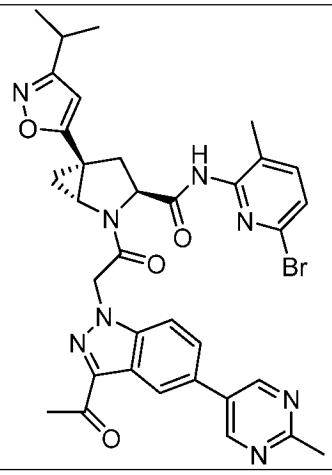
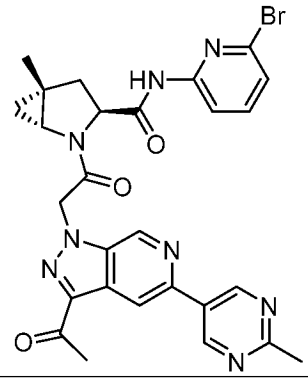
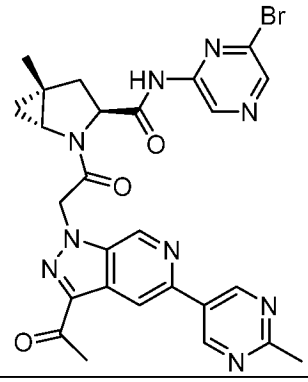
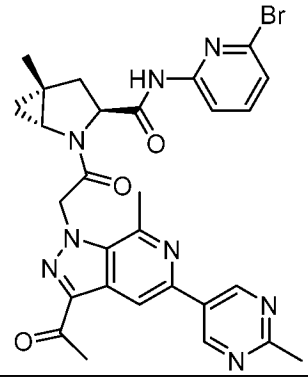
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 314 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.12 (A) | 684 |
| 315 |  | (1R,3R,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.19 (A) | 684 |
| 316 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.17 (B) | 675 |

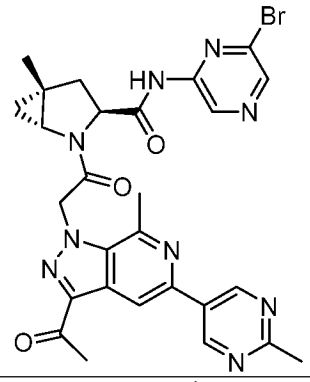
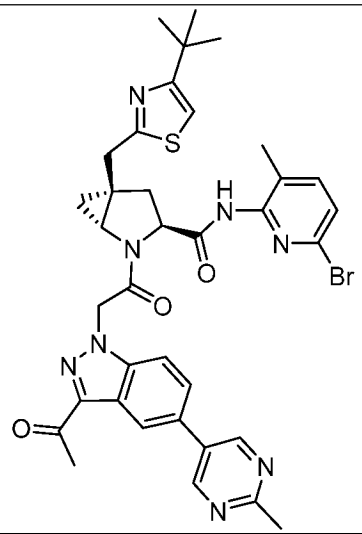
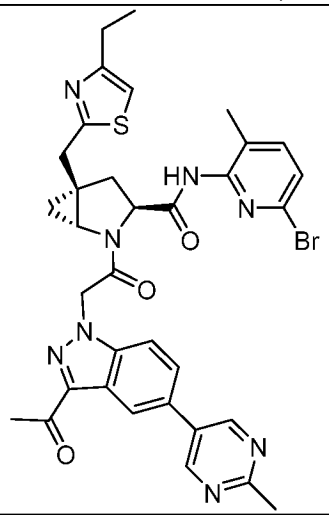
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 319 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-фторпропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.05 (B) | 651 |
| 320 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.23 (B) | 648 |
| 321 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.26 (A) | 718 |

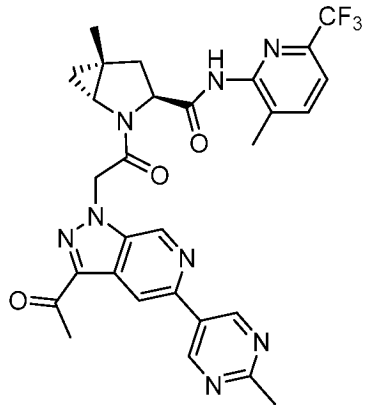
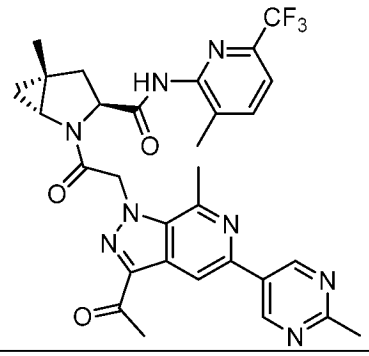
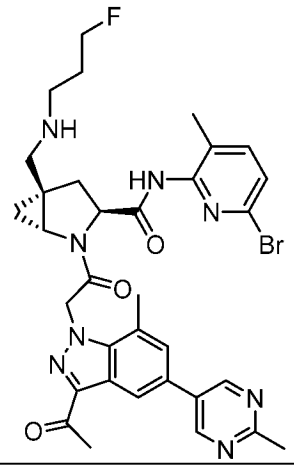
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 322 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 323 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(3-фторпропил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 324 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.07 (A) | 643 |

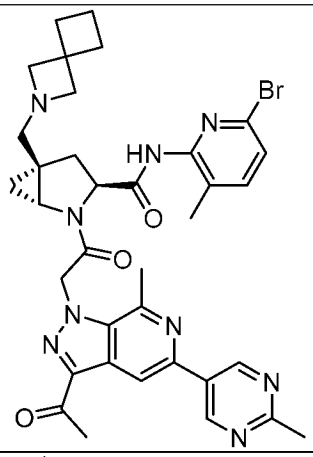
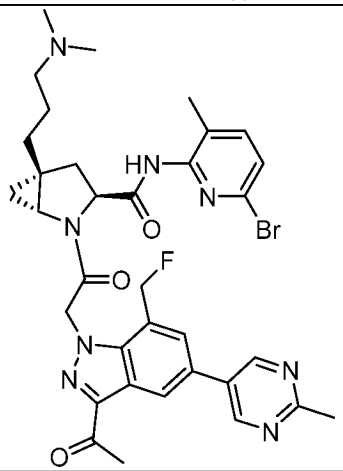
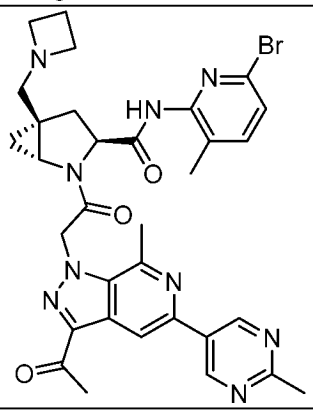
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 325 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(1,2-дифторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.09 (B) | 709 |
| 326 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-фторэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.31 (B) | 635 |
| 327 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(3,3-дифторпропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.56 (B) | 667 |
| 328 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2,2-дифторэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.37 (B) | 653 |

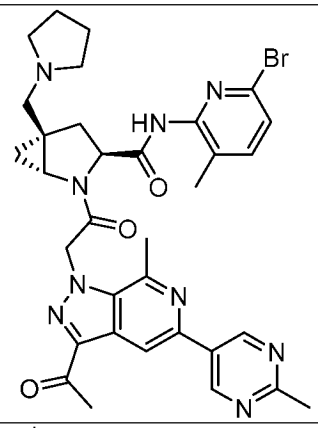
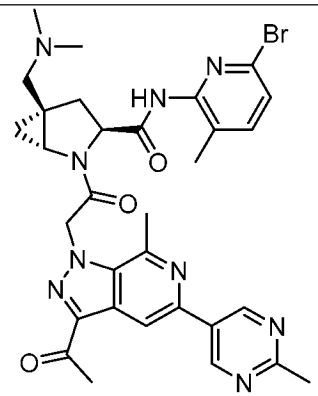
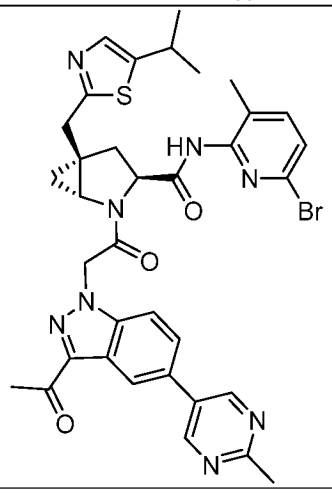
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 330 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.65 (A) | 722 |
| 331 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.81 (A) | 618 |
| 332 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.03 (A) | 623 |

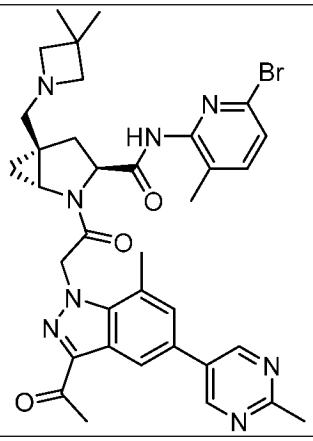
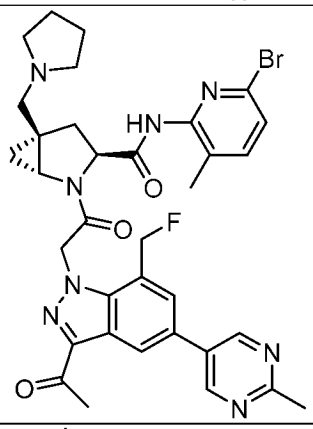
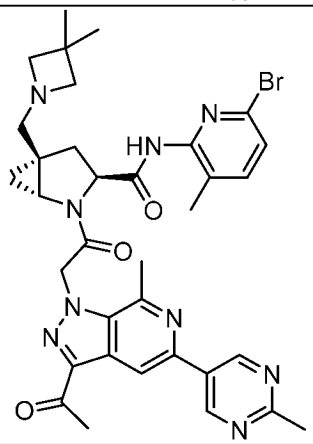
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 333 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-изопропилизоксазол-5-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.13 (A) | 699 |
| 334 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.91 (A) | 589 |
| 335 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.71 (A) | 592 |
| 336 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.02 (A) | 603 |

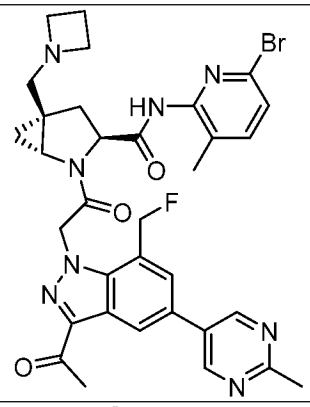
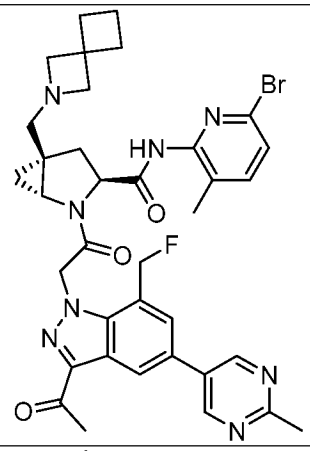
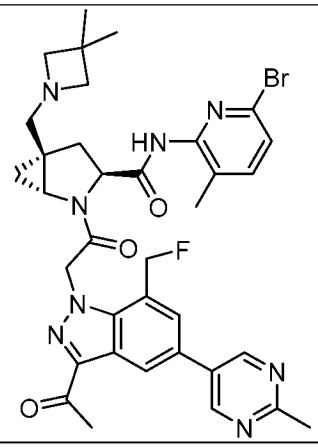
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 337 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.82 (A) | 604 |
| 338 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.40 (A) | 741 |
| 339 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((4-этилтиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.99 (A) | 713 |

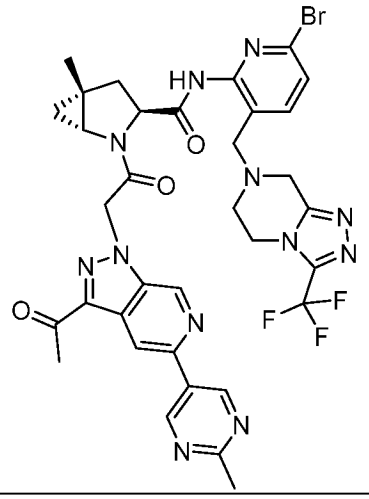
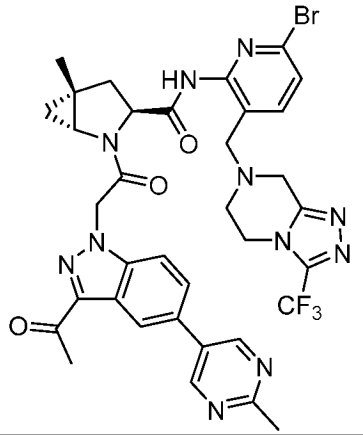
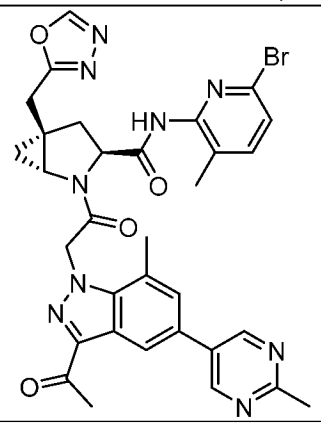
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 340 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.82 (A) | 593 |
| 341 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.92 (A) | 607 |
| 342 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((3-фторпропил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.62 (B) | 691 |

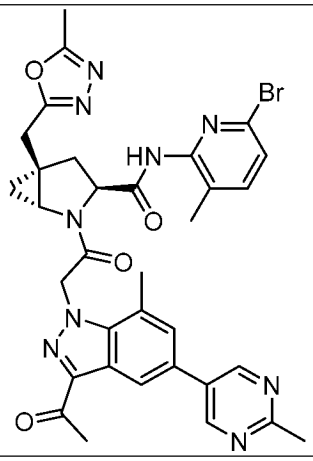
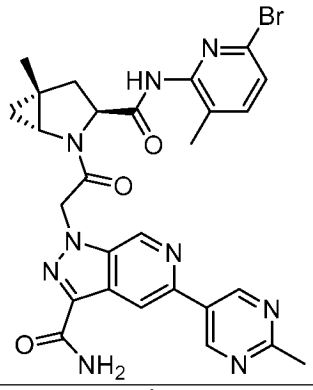
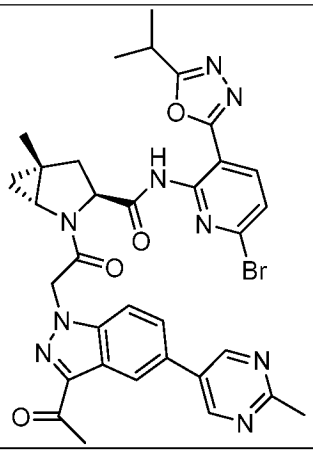
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 344 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.71 (B) | 712 |
| 345 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-(диметиламино)пропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.61 (B) | 705 |
| 346 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.31 (B) | 672 |

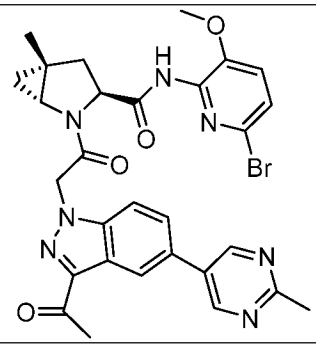
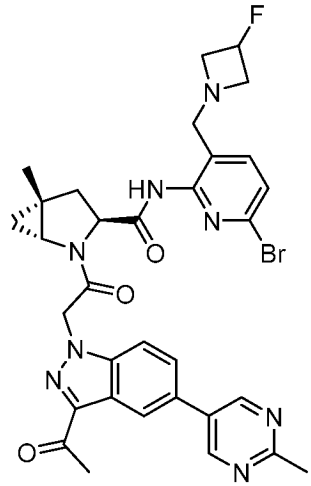
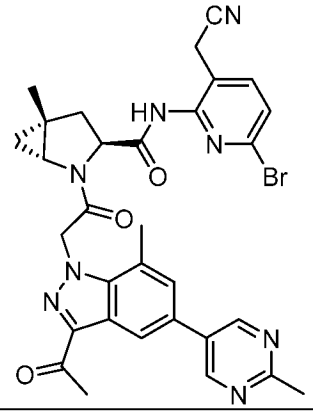
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 347 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.29 (B) | 686 |
| 348 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.56 (B) | 660 |
| 349 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-изопропилтиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.20 (A) | 729 |

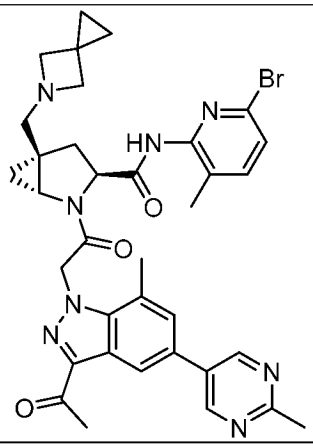
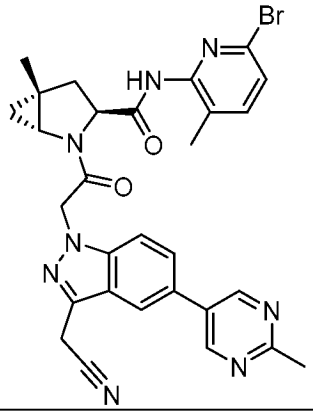
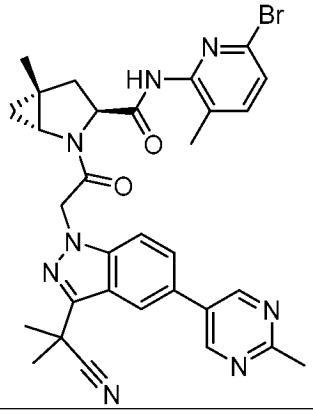
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 350 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.47 (B) | 699 |
| 351 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.28 (B) | 703 |
| 352 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.25 (B) | 700 |

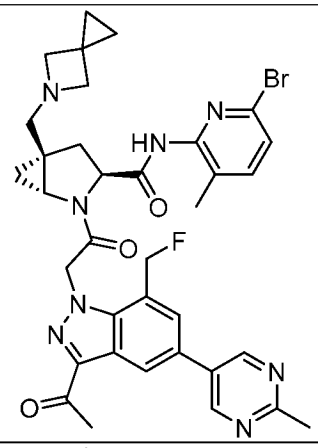
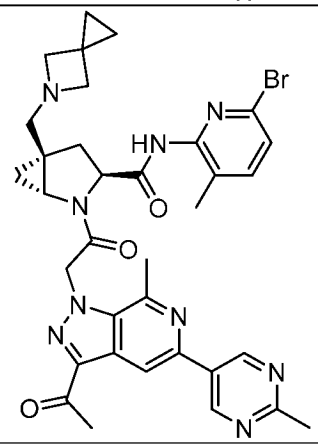
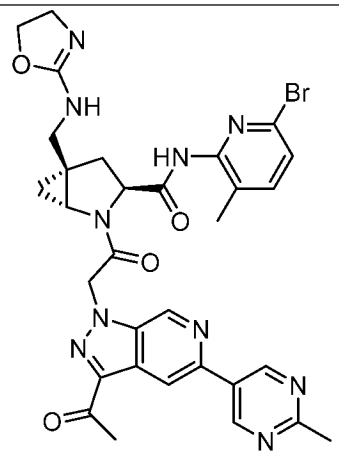
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 353 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(азетидин-1-илметил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.46 (B) | 689 |
| 354 |  | (1R,3S,5R)-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.26 (B) | 729 |
| 355 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.95 (B) | 717 |

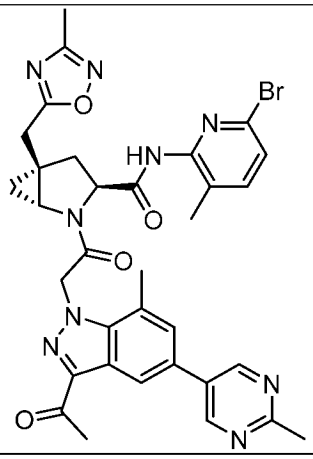
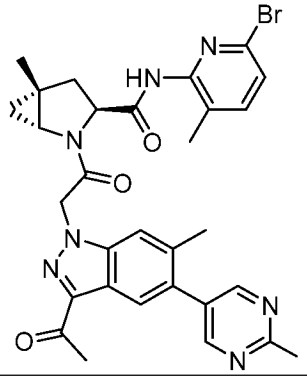
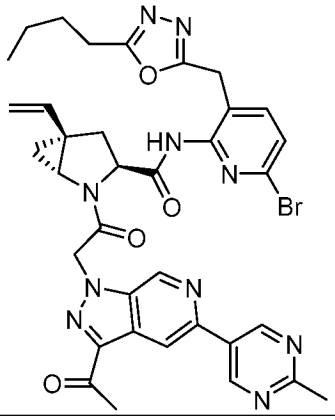
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 356 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 357 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 359 |  | (1R,3S,5R)-5-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.87 (B) | 684 |

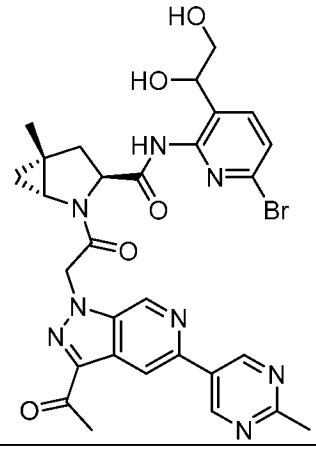
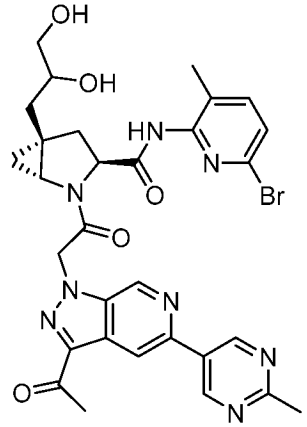
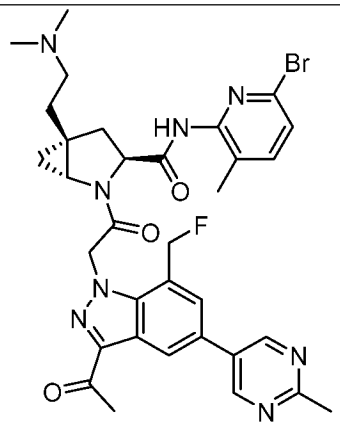
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 360 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.98 (B) | 698 |
| 361 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид | *** | 2.50 (B) | 604 |
| 362 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.93 (A) | 700 |

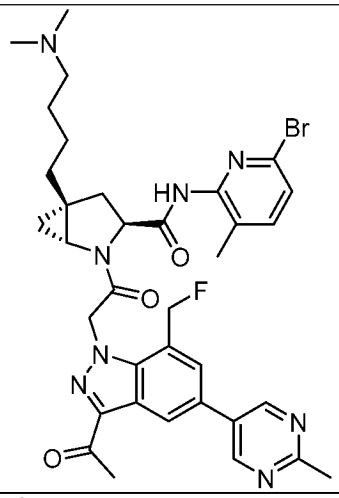
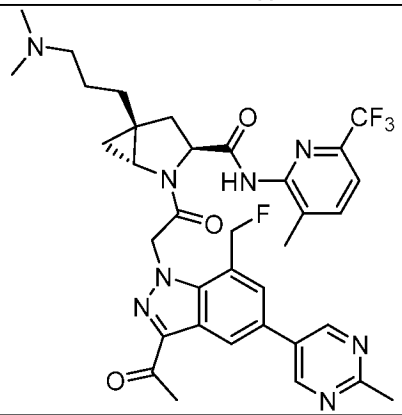
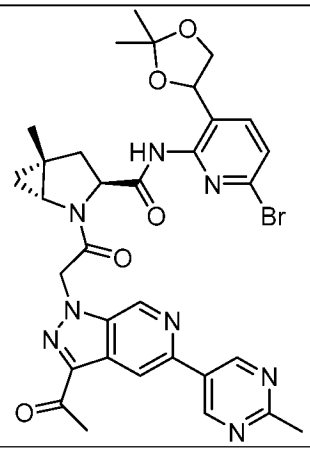
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 363 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.80 (A) | 620 |
| 364 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.74 (B) | 675 |
| 365 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(цианометил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.39 (B) | 641 |

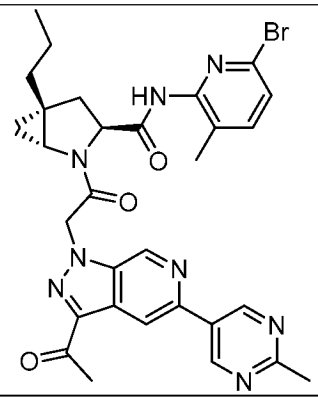
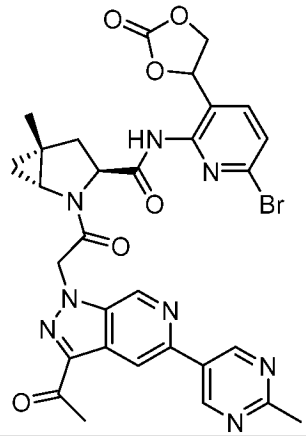
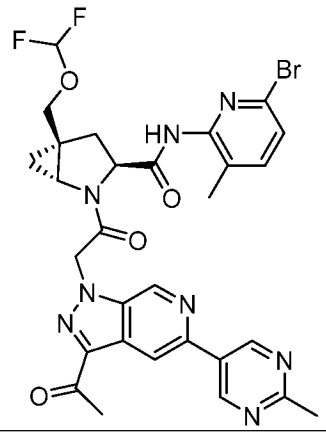
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 366 |  | (1R,3S,5R)-5-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.74 (B) | 697 |
| 367 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(цианометил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.05 (B) | 599 |
| 368 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.74 (B) | 627 |

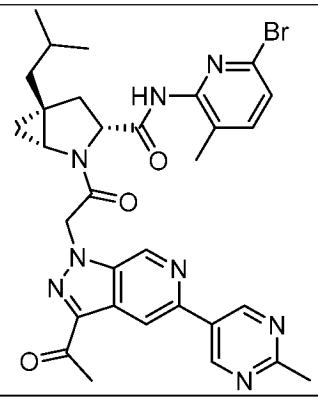
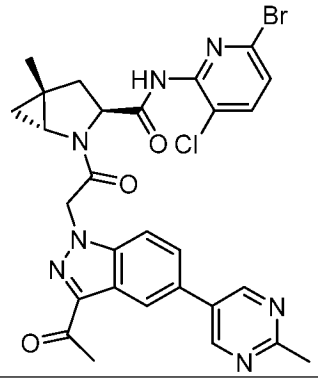
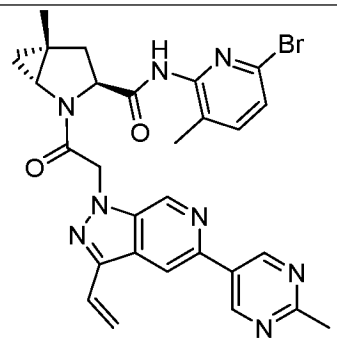
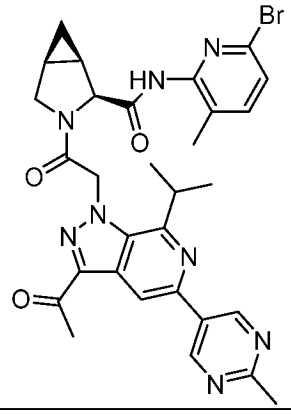
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 369 |  | (1R,3S,5R)-5-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.65 (B) | 715 |
| 370 |  | (1R,3S,5R)-5-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-илметил)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.67 (B) | 698 |
| 371 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((4,5-дигидрооксазол-2-ил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.53 (B) | 687 |

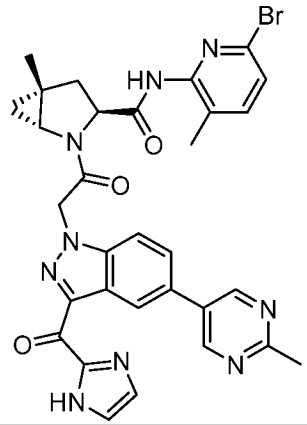
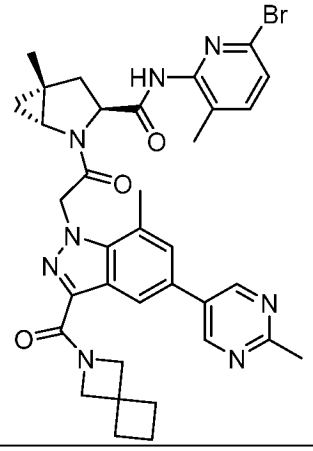
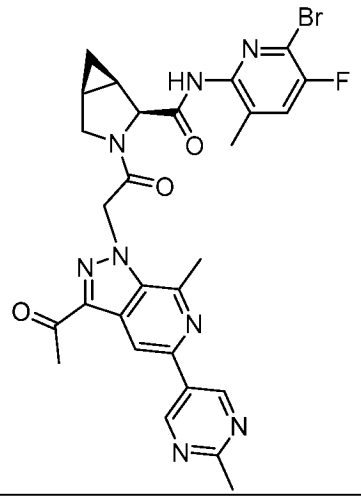
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 372 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.00 (B) | 698 |
| 373 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.89 (A) | 616 |
| 374 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((5-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-винил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 741 |

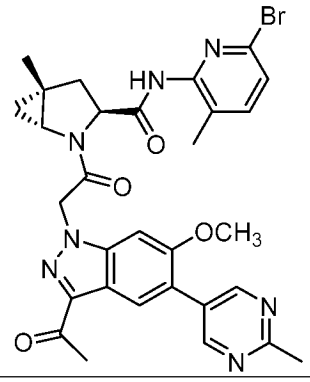
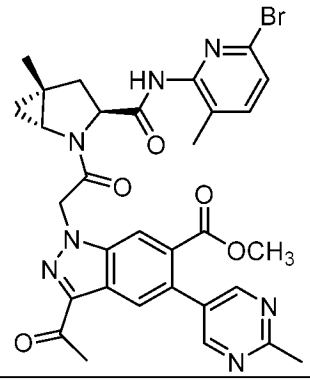
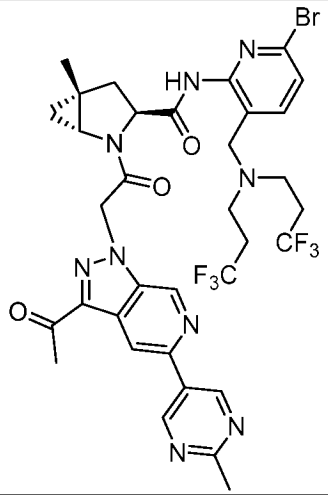
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 375 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.19 (B) | 649 |
| 376 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.44 (B) | 663 |
| 377 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.42 (B) | 691 |

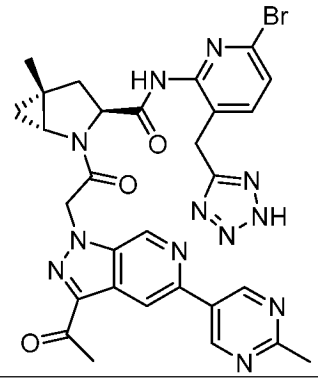
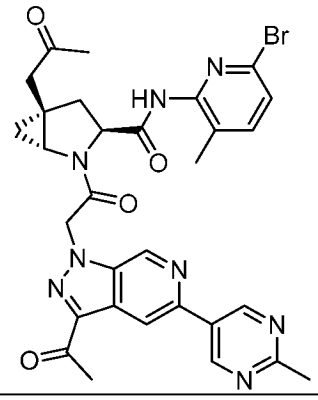
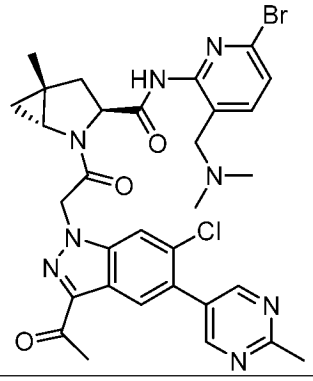
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 378 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-(диметиламино)бутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.24 (B) | 719 |
| 380 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(3-(диметиламино)пропил)-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.95 (B) | 695 |
| 381 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.29 (B) | 689 |

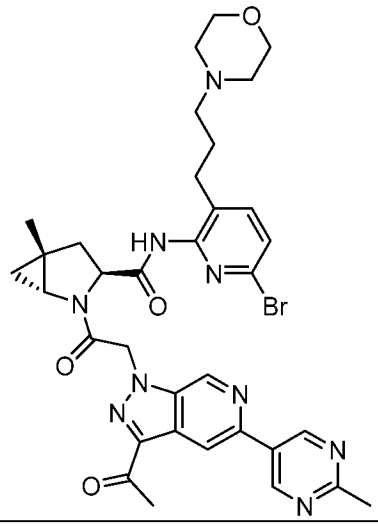
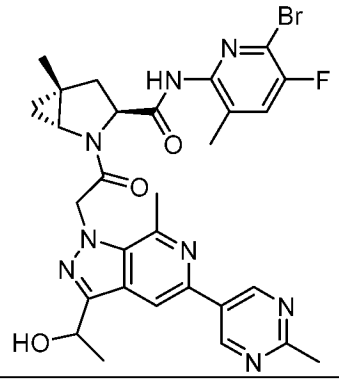
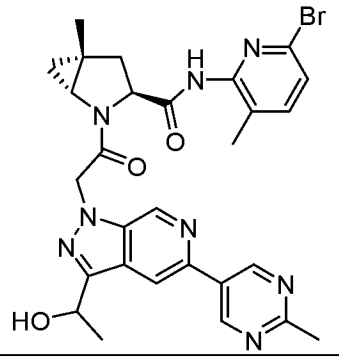
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 382 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-пропил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.40 (B) | 631 |
| 383 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.70 (B) | 675 |
| 384 |  | (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((дифторметокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.86 (B) | 669 |

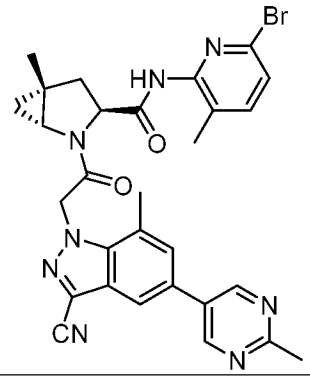
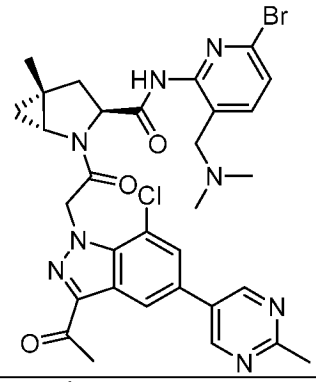
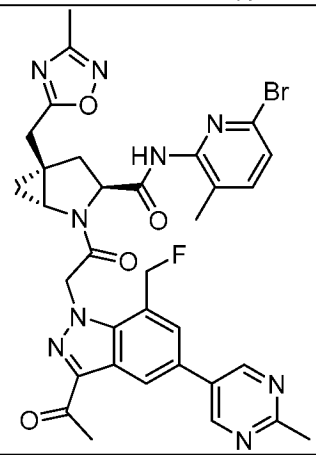
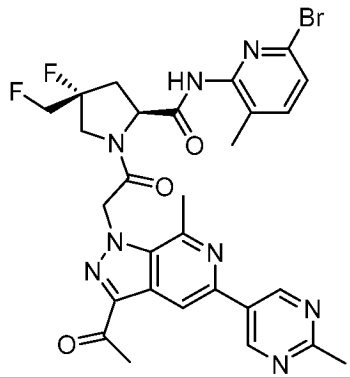
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 385 |  | (1R,3R,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-изобутил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 3.55 (B) | 645 |
| 386 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.35 (B) | 622 |
| 387 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-винил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.78 (A) | 586 |
| 388 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-изопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 2.01 (A) | 633 |

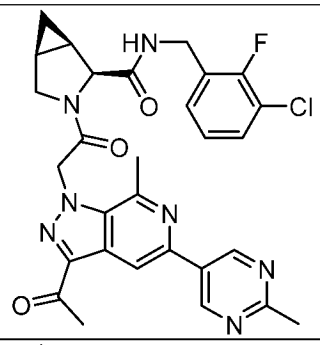
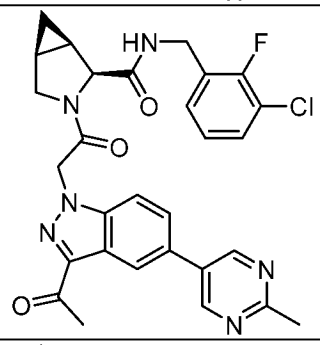
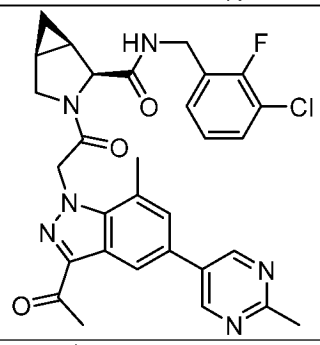
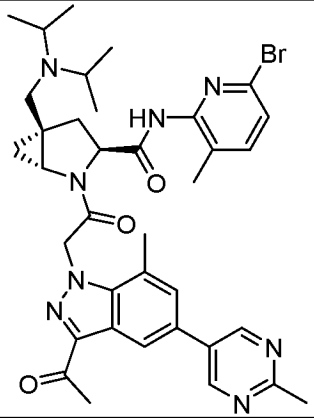
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 389 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-(1H-имидазол-2-карбонил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 8.79 (D) | 656 (M+2) |
| 390 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 11.51 (D) | 695 (M-2) |
| 393 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 1.73 (A) | 623 |

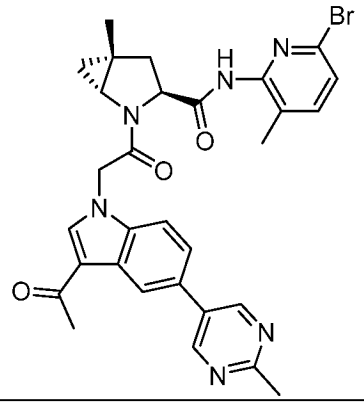
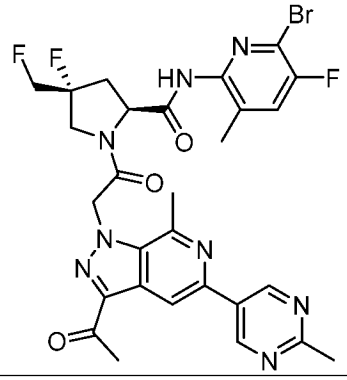
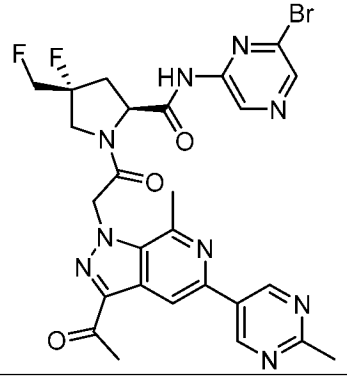
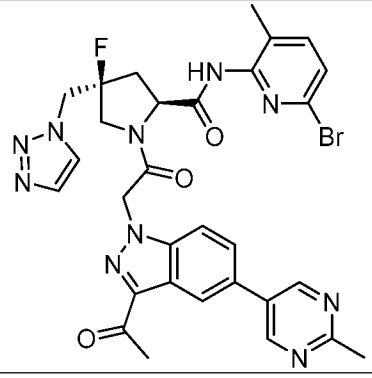
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 394 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.88 (A) | 632 |
| 395 |  | метил 3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксилат | *** | 1.87 (A) | 660 |
| 396 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-((бис(3,3,3-трифторпропил)амино)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.62 (A) | 810 |

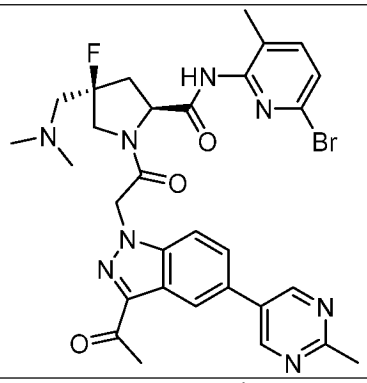
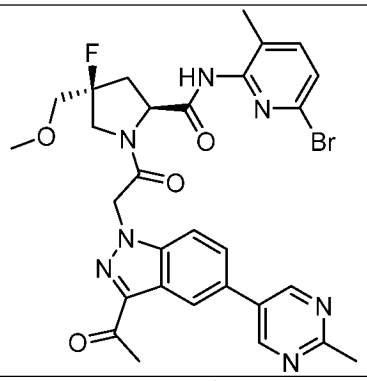
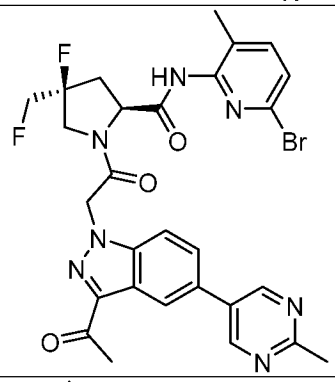
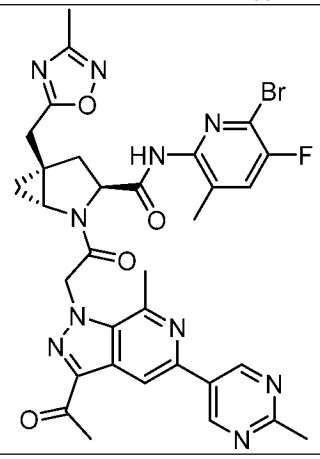
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 397 |  | (1R,3S,5R)-N-(3-((2H-тетразол-5-ил)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.94 (B) | 671 |
| 398 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(2-оксопропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.77 (B) | 645 |
| 399 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-хлор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.77 (B) | 679 |

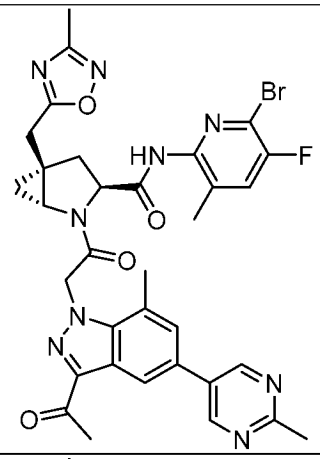
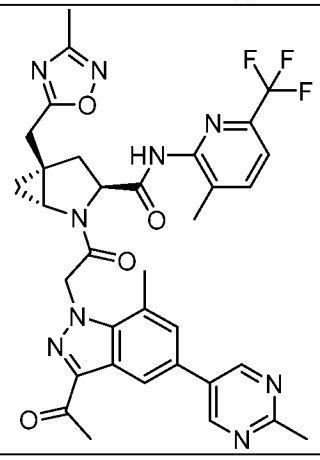
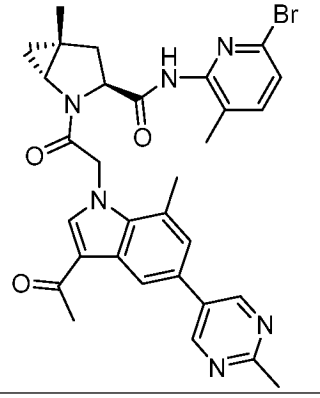
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 400 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(3-морфолинопропил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.48 (B) | 716 |
| 401 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.62 (A) | 636 |
| 402 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.42 (A) | 607 |

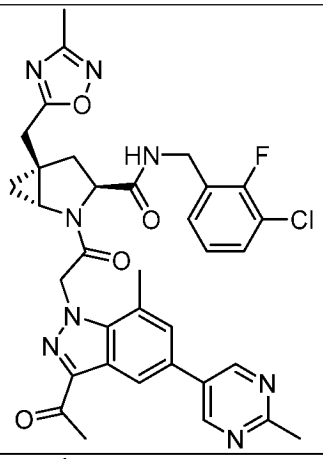
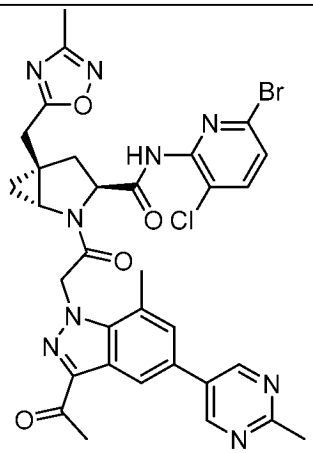
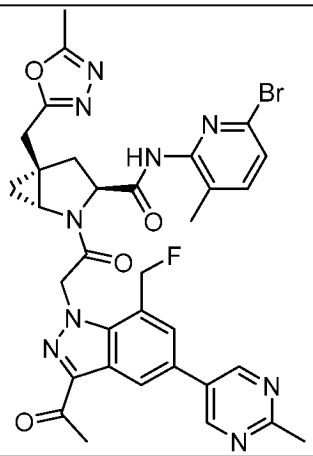
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 407 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-циано-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 11.21 (D) | 601 (M+2) |
| 408 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-хлор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.00 (B) | 679 |
| 409 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.92 (B) | 716 |
| 410 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.02 (B) | 641 |

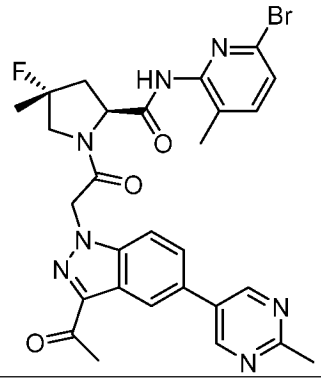
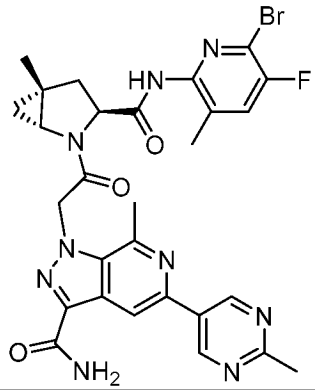
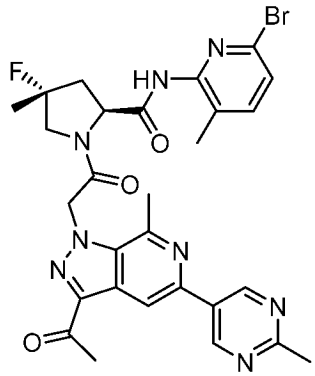
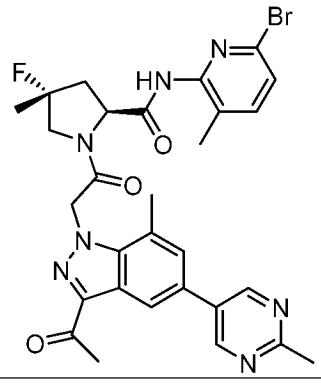
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 411 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 3.29 (B) | 576 |
| 412 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 3.28 (B) | 561 |
| 413 |  | (1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид | *** | 3.41 (B) | 575 |
| 415 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диизопропиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.81 (B) | 715 |

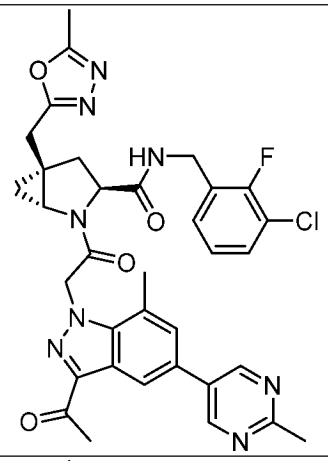
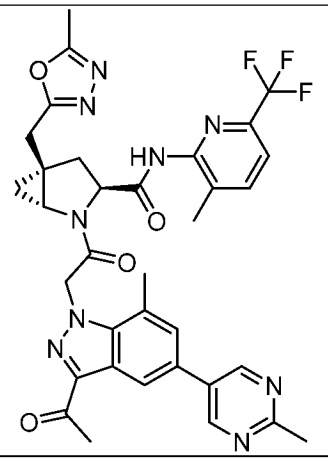
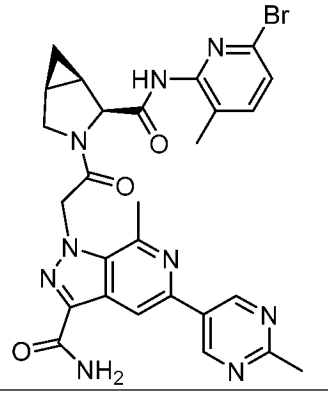
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 416 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.70 (A) | 603 |
| 417 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.11 (B) | 659 |
| 418 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.13 (B) | 628 |
| 419 |  | (2S,4S)-4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.97 (B) | 675 |

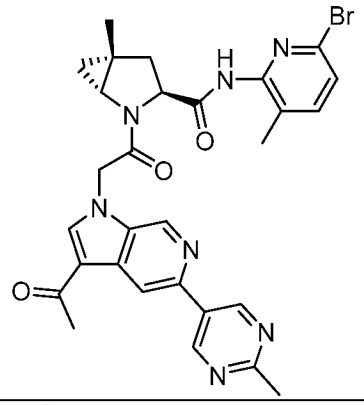
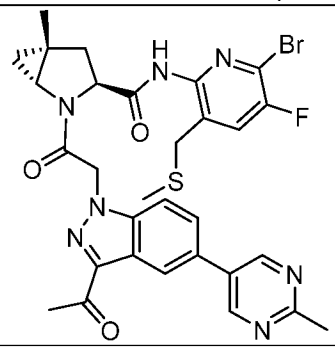
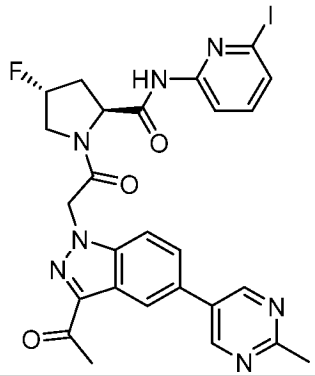
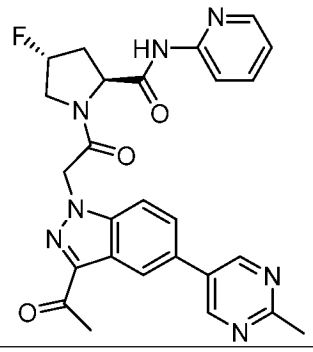
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 420 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | ** | 2.16 (B) | 651 |
| 421 |  | (2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.22 (B) | 638 |
| 422 |  | (2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.67 (B) | 626 |
| 423 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.44 (B) | 717 |

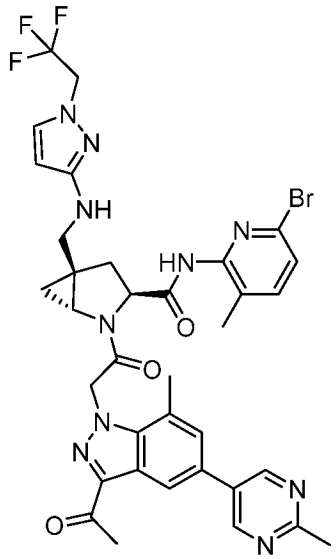
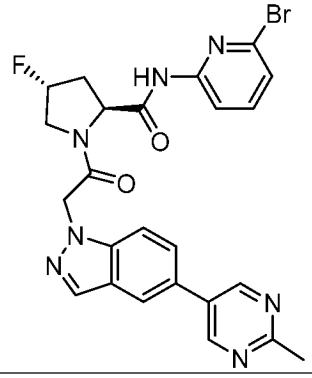
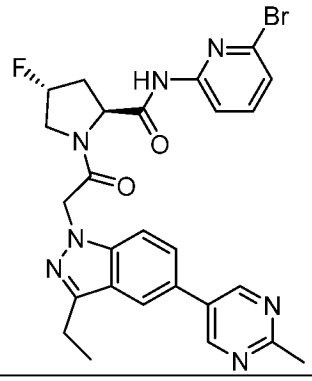
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 424 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.54 (B) | 716 |
| 425 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.66 (B) | 688 |
| 426 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.78 (A) | 615 |

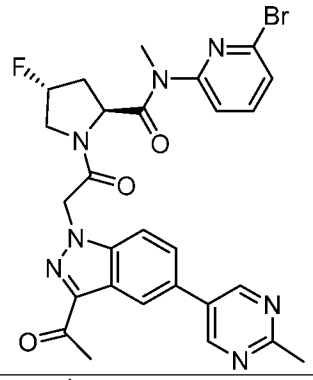
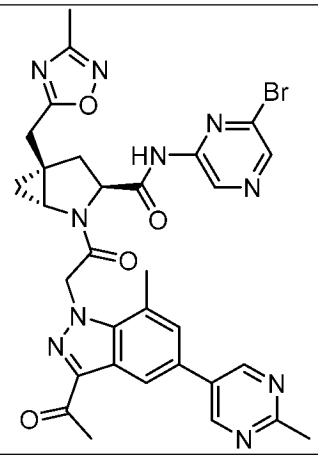
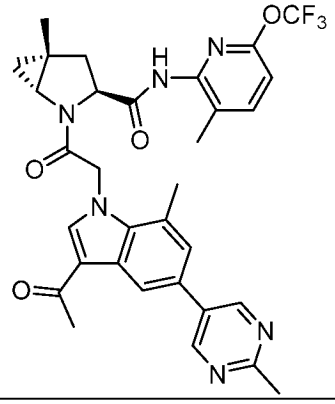
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 427 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.62 (B) | 671 |
| 428 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.35 (B) | 720 |
| 429 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(фторметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.22 (B) | 716 |

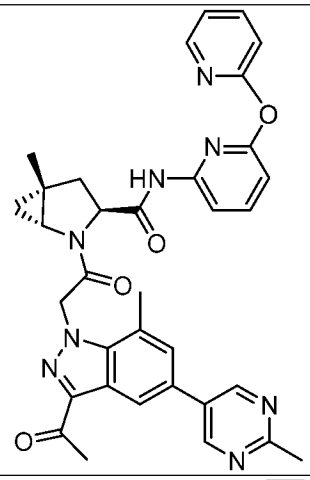
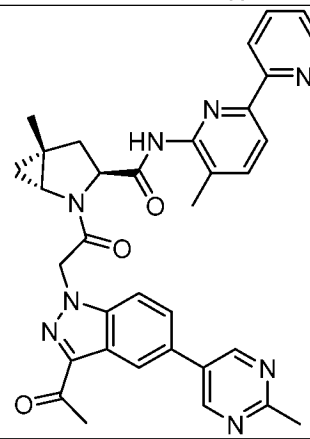
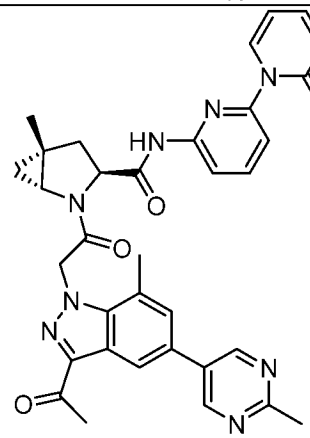
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 430 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид | *** | 3.18 (B) | 608 |
| 431 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид | *** | 1.55 (A) | 636 |
| 432 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.84 (B) | 623 |
| 433 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.96 (B) | 622 |

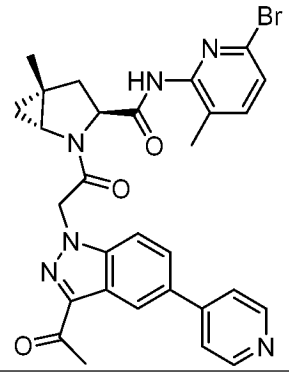
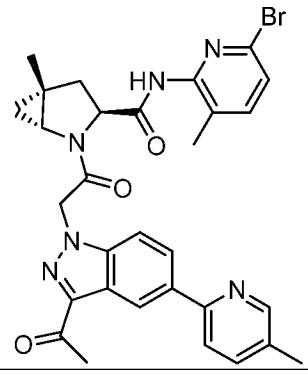
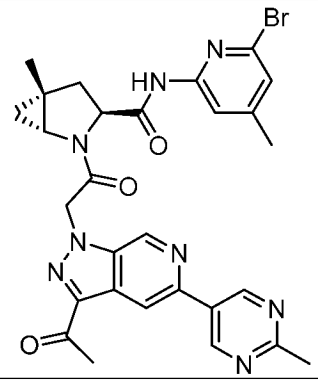
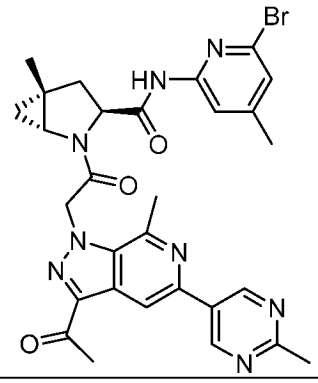
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 434 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.15 (B) | 671 |
| 435 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.27 (B) | 688 |
| 436 |  | 1-(2-((1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид | *** | 1.30 (A) | 604 |

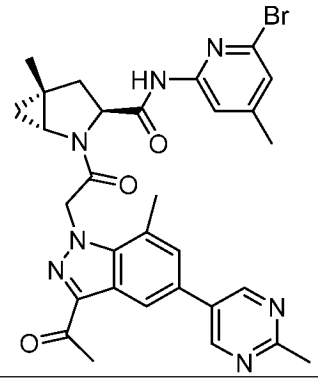
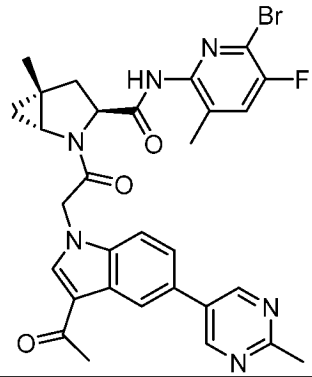
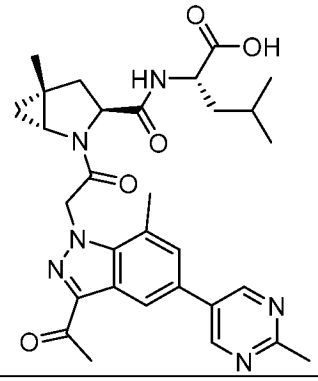
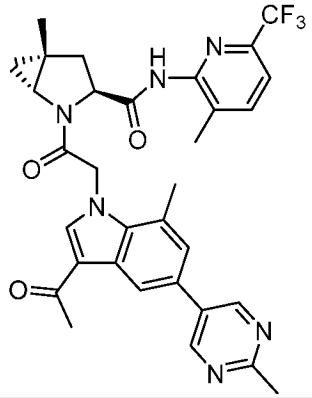
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 437 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.46 (A) | 602 |
| 438 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-((метилтио)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 439 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-иодопиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 2.93 (B) | 628 |
| 440 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид | *** | 1.63 (B) | 502 |

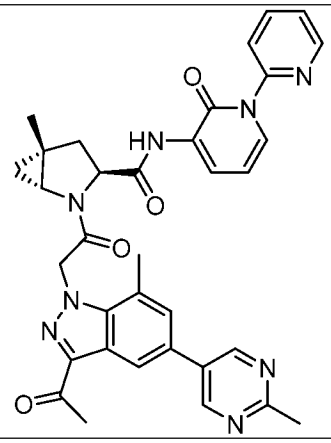
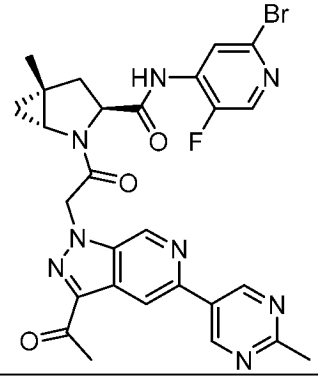
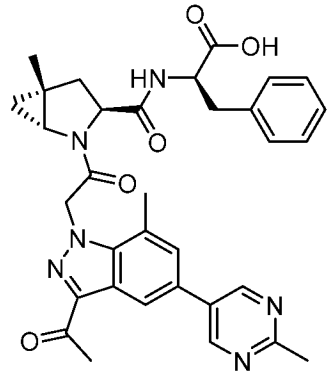
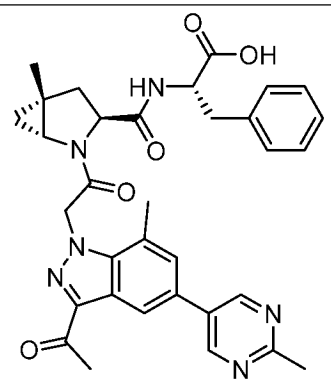
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 441 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.23 (B) | 779 |
| 444 |  | (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид | ** | 2.68 (B) | 538 |
| 445 |  | (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(2-(3-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид | ** | 3.18 (B) | 566 |

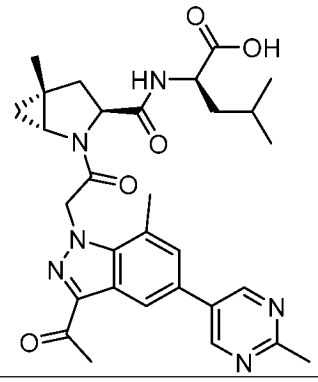
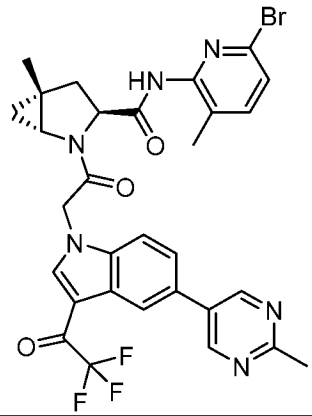
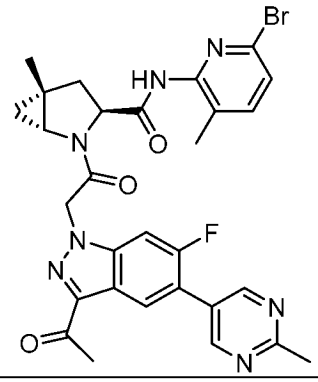
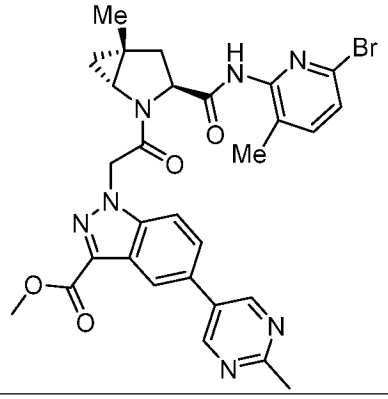
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 446 |  | (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид | * | 3.05 (B) | 594 |
| 447 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.33 (B) | 685 |
| 448 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.04 (A) | 621 |

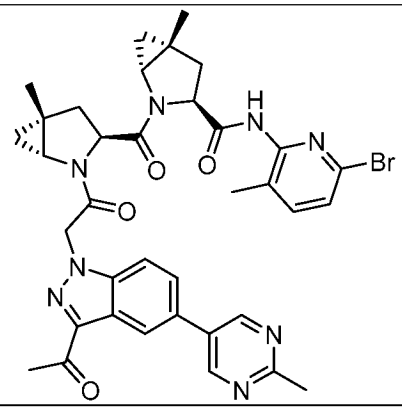
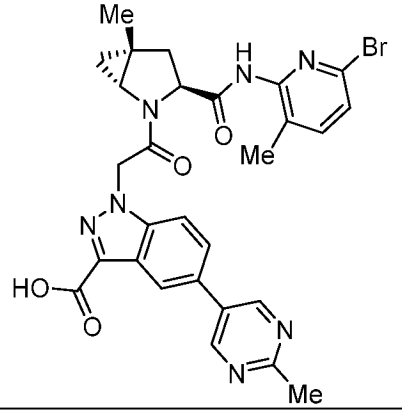
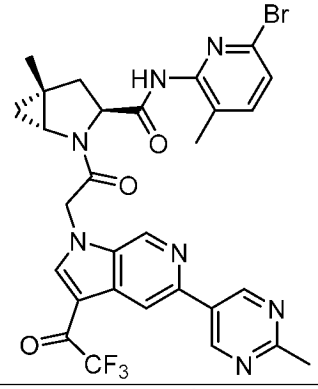
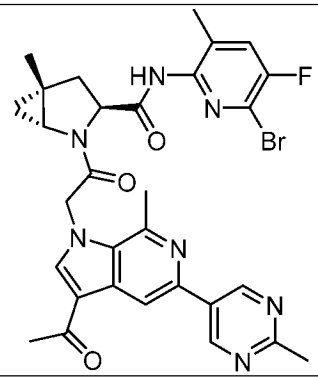
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 449 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(пиридин-2-илокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.16 (B) | 617 |
| 450 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(5-метил-[2,2'-бипиридин]-6-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.31 (B) | 601 |
| 451 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-6'-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.00 (B) | 617 |

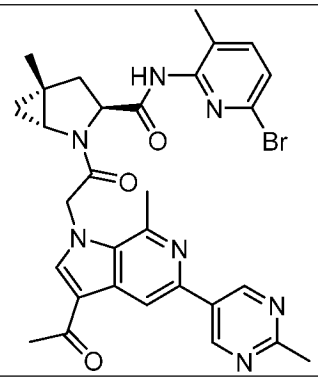
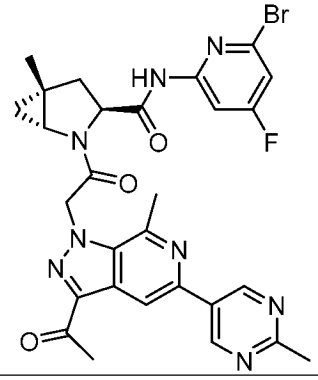
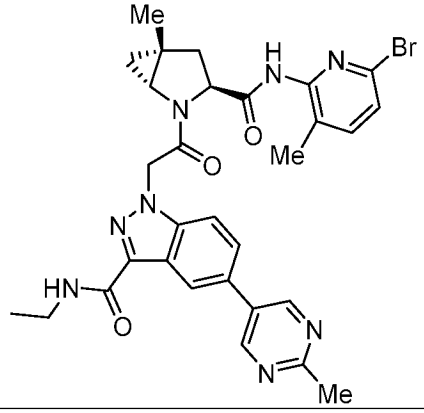
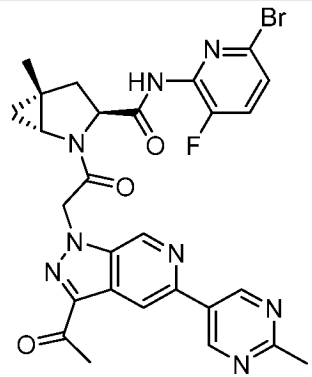
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 452 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.26 (B) | 587 |
| 453 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.20 (B) | 601 |
| 454 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 3.36 (B) | 603 |
| 455 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.48 (B) | 617 |

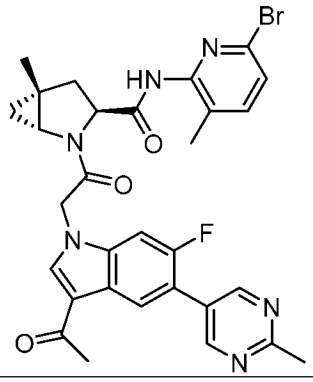
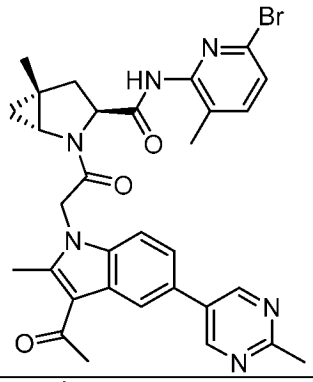
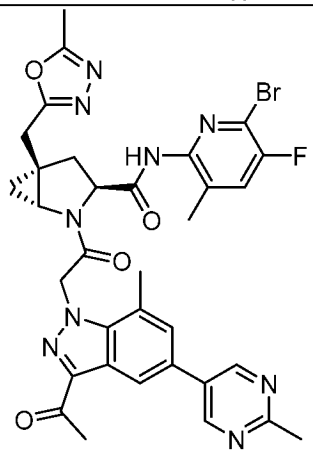
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 456 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.50 (B) | 616 |
| 457 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.89 (B) | 619 |
| 458 |  | ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-L-лейцин | *** | 2.98 (B) | 561 |
| 459 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.92 (A) | 605 |

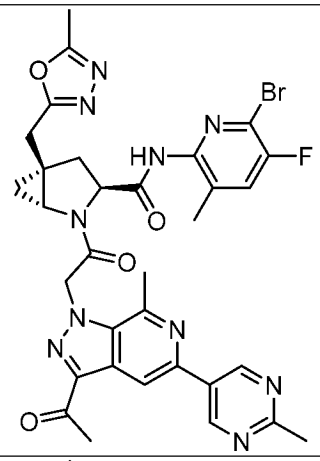
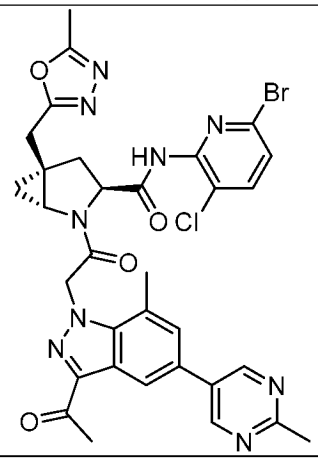
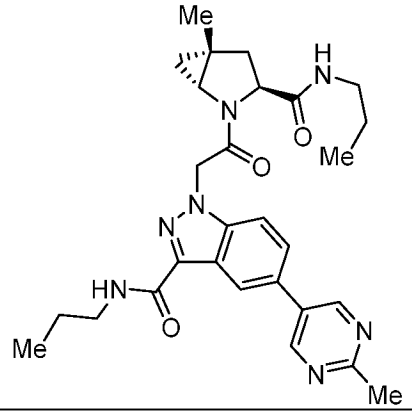
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 460 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.35 (B) | 617 |
| 461 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(2-бром-5-фторпиридин-4-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 3.48 (B) | 607 |
| 462 |  | ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-D-фенилаланин | ** | 3.50 (B) | 595 |
| 463 |  | ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-L-фенилаланин | | 3.48 (B) | 595 |

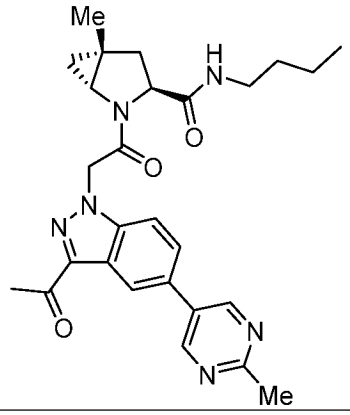
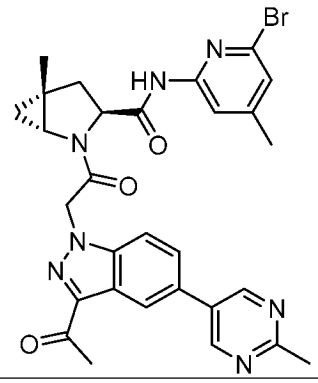
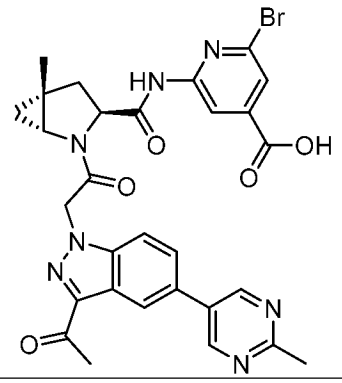
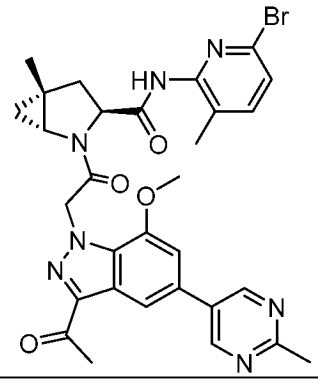
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 464 |  | ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-D-лейцин | ** | 3.30 (B) | 561 |
| 465 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.51 (B) | 655 |
| 466 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.28 (B) | 620 |
| 467 |  | метил 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксилат | *** | | |

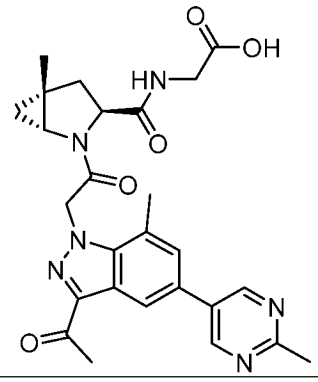
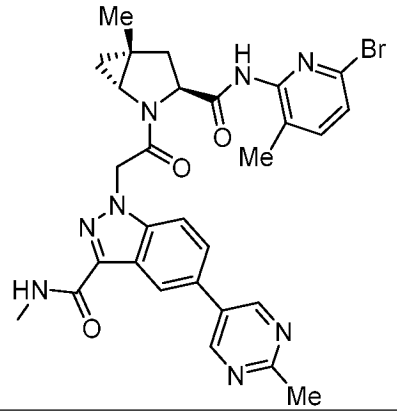
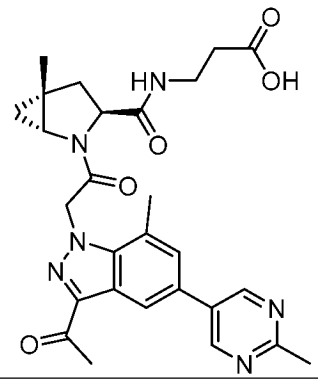
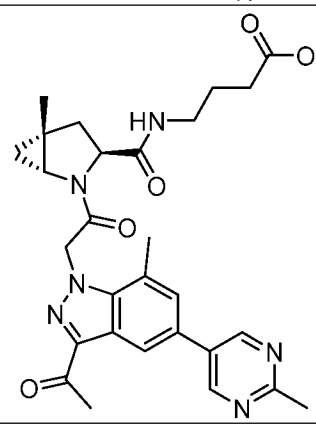
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 468 |  | (1R,3S,5R)-2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 469 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота | * | 1.52 (A) | 604 |
| 470 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.67 (B) | 656 |
| 471 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.95 (B) | 634 |

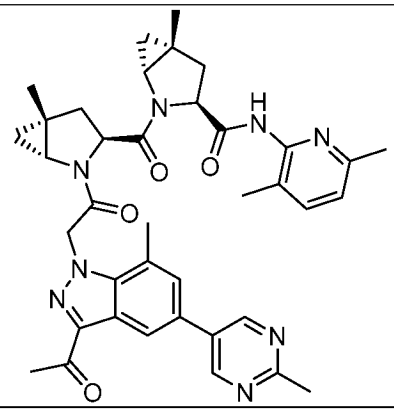
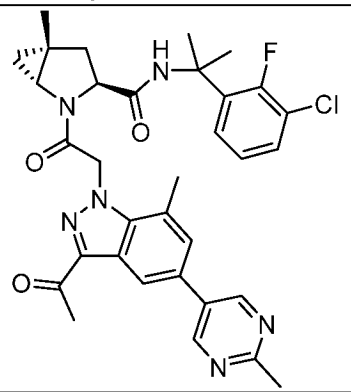
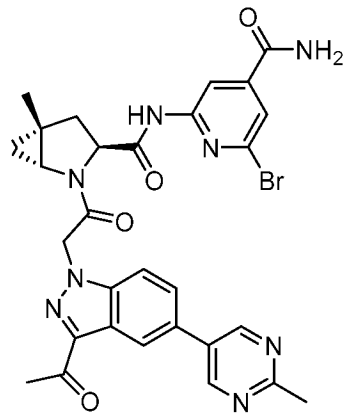
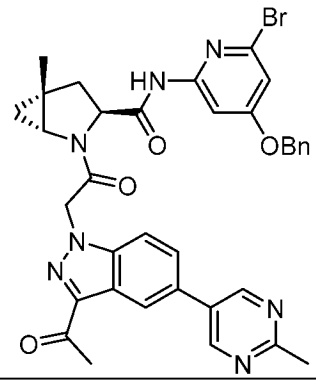
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 472 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.88 (B) | 616 |
| 473 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.68 (B) | 621 |
| 474 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.71 (A) | 631 |
| 481 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.03 (B) | 607 |

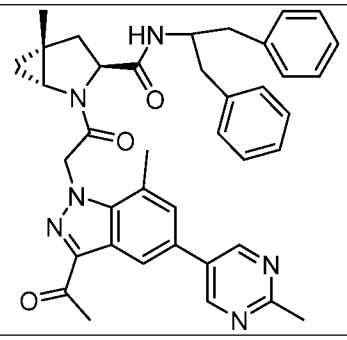
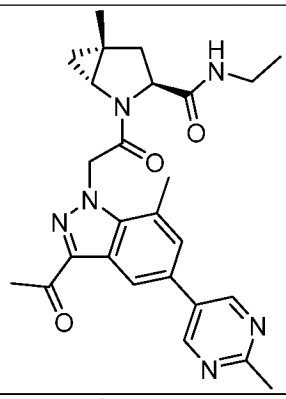
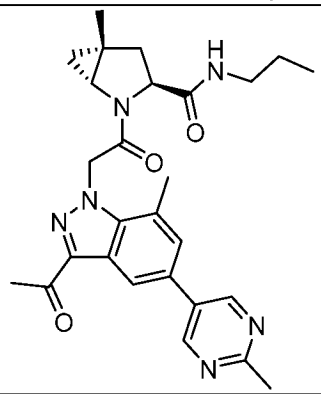
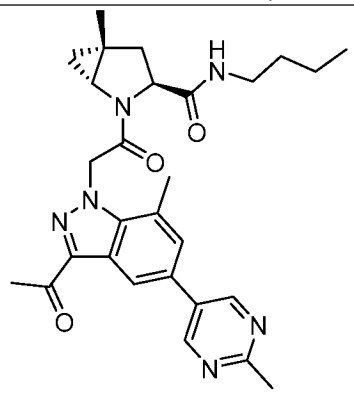
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 482 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-6-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.34 (B) | 619 |
| 483 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-2-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.29 (B) | 615 |
| 484 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.04 (B) | 716 |

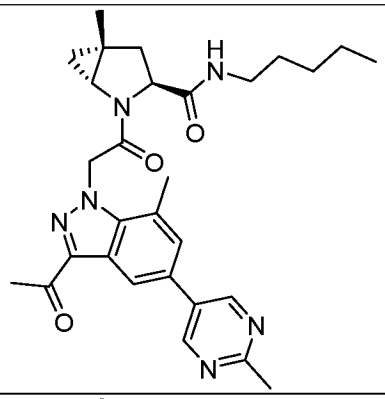
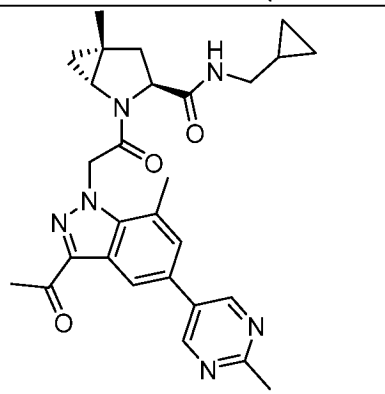
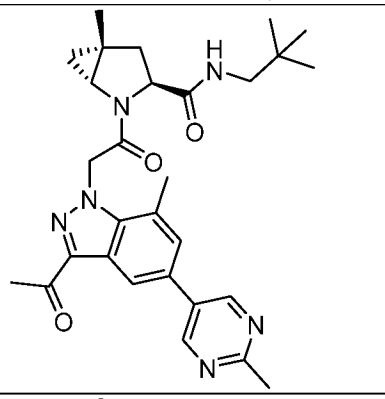
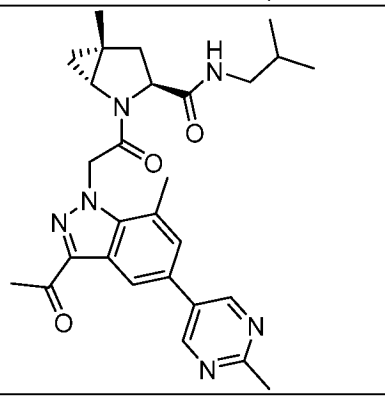
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 485 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.97 (B) | 717 |
| 486 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.92 (B) | 720 |
| 487 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-5-метил-3-(пропилкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-пропил-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 1.57 (A) | 518 |

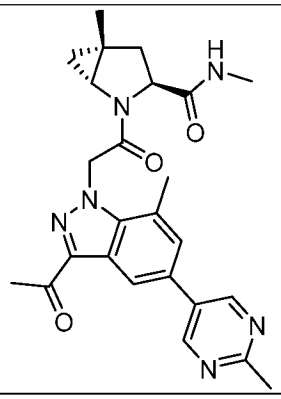
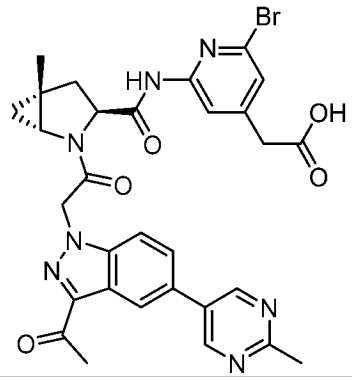
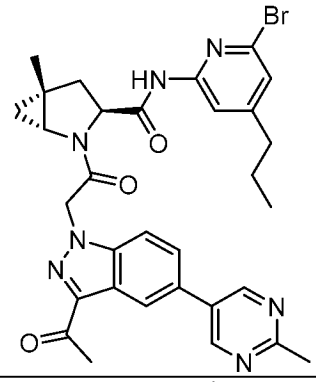
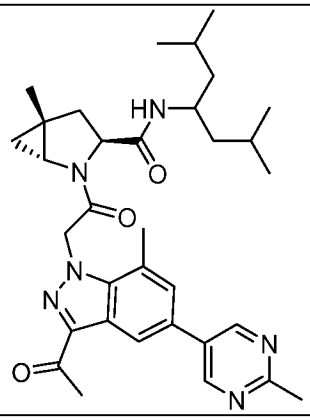
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 488 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-бутил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.67 (A) | 489 |
| 492 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.49 (B) | 602 |
| 493 |  | 2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромизоникотиновая кислота | *** | 3.37 (B) | 632 |
| 494 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.39 (B) | 632 |

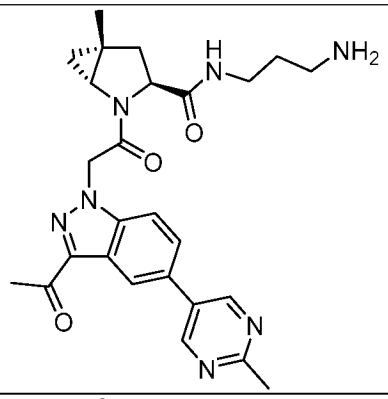
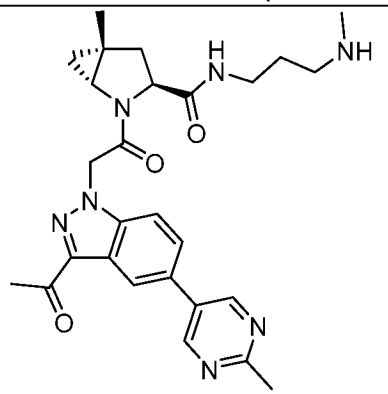
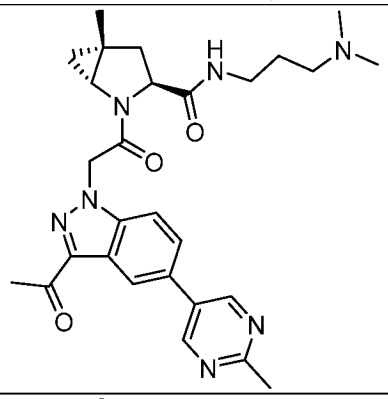
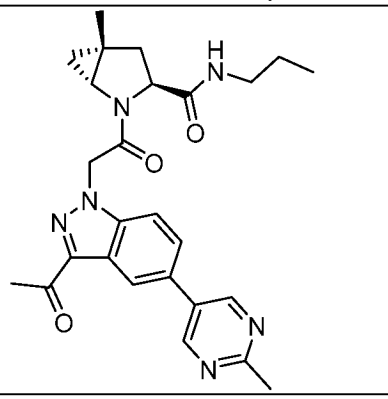
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 495 |  | ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)глицин | ** | 2.88 (B) | 505 |
| 496 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.31 (A) | 461 |
| 497 |  | 3-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)пропановая кислота | *** | 2.92 (B) | 519 |
| 498 |  | 4-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)бутановая кислота | *** | 3.09 (B) | 533 |

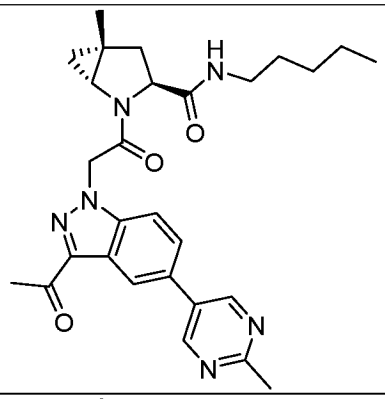
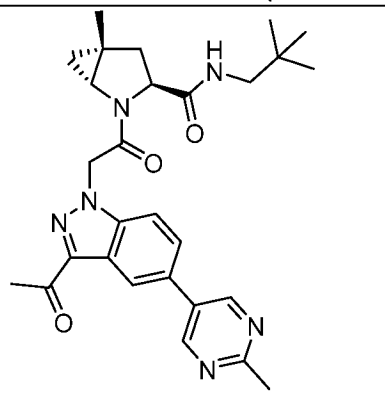
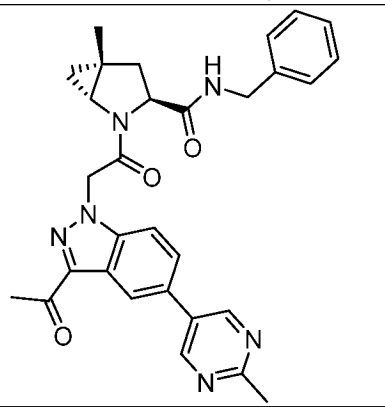
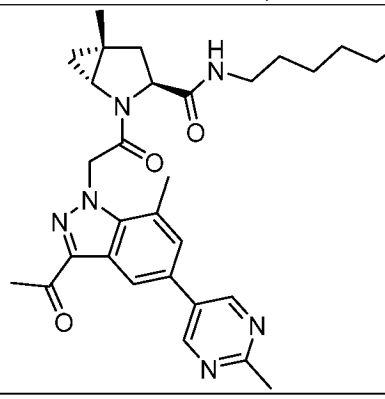
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 501 |  | (1R,3S,5R)-2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-N-(3,6-диметилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 502 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.31 (A) | 617 |
| 503 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-карбамоилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.80 (B) | 631 |
| 504 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(бензилокси)-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.42 (B) | 694 |

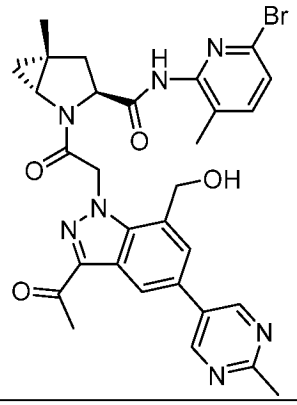
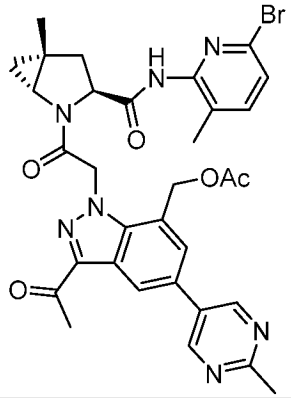
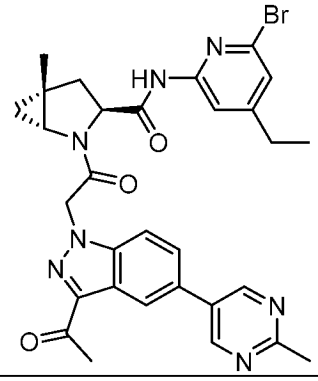
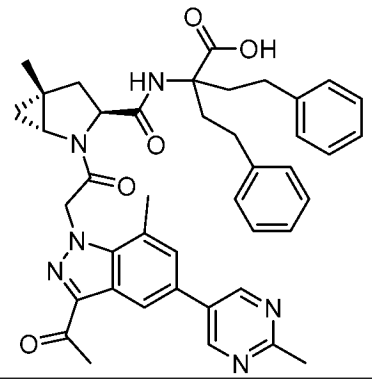
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 505 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1,3-дифенилпропан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 3.87 (B) | 641 |
| 506 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-этил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.42 (A) | 474 |
| 507 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-пропил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.58 (A) | 488 |
| 508 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-бутил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.77 (A) | 502 |

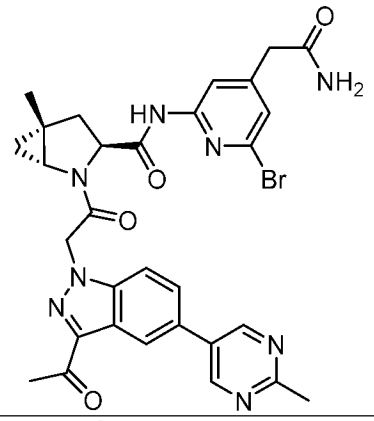
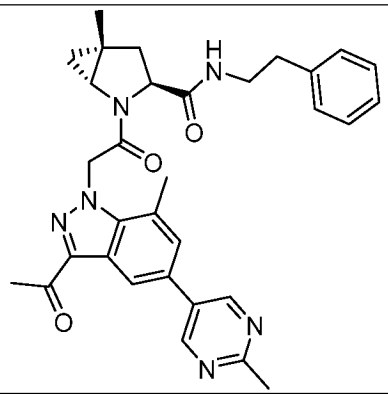
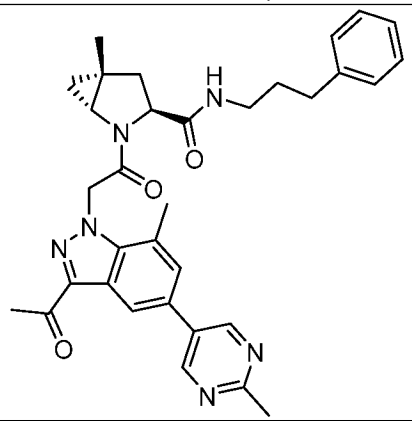
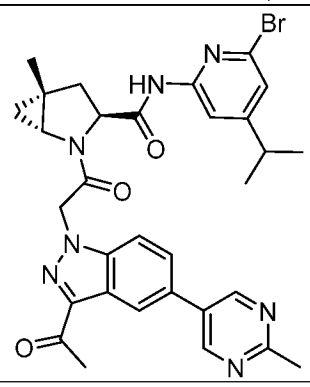
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 509 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-пентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 516 |
| 510 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(циклопропилметил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.64 (A) | 500 |
| 511 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-неопентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 1.92 (A) | 516 |
| 512 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-изобутил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.75 (A) | 502 |

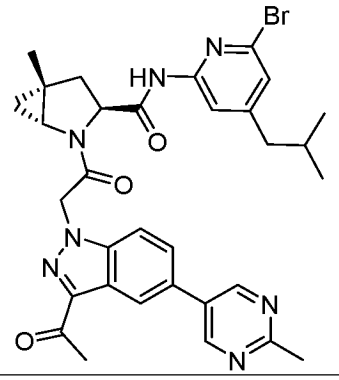
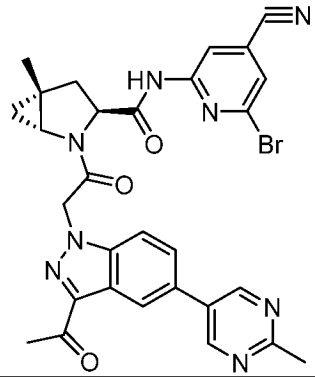
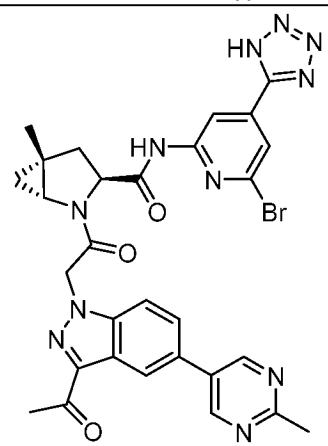
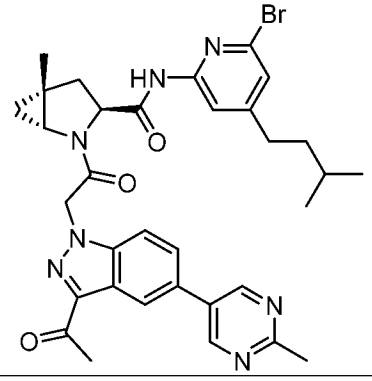
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 513 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N,5-диметил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 514 |  | 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромпиридин-4-ил)уксусная кислота | *** | 3.23 (B) | 646 |
| 516 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-пропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 4.10 (B) | 630 |
| 517 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2,6-диметилгептан-4-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.30 (B) | 573 |

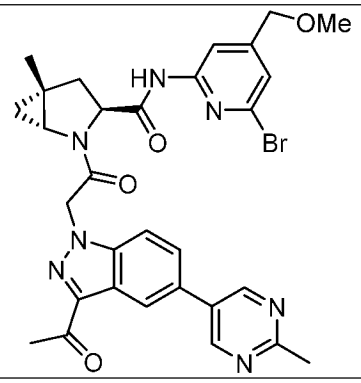
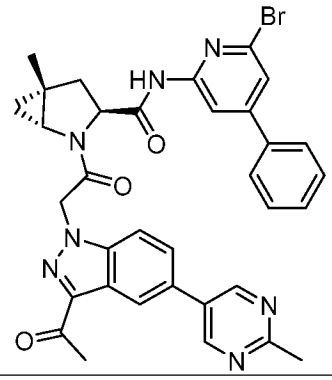
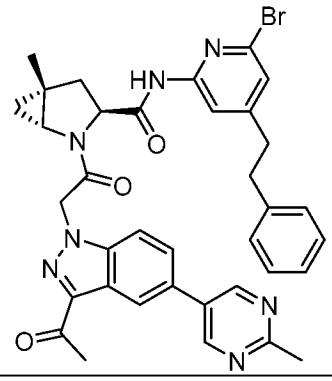
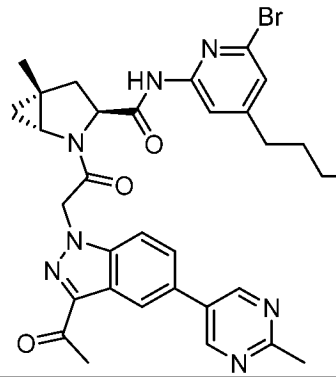
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 518 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-аминопропил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 0.89 (A) | 489 |
| 519 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-(метиламино)пропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 0.91 (A) | 503 |
| 520 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 0.93 (A) | 517 |
| 521 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-пропил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.48 (A) | 474 |

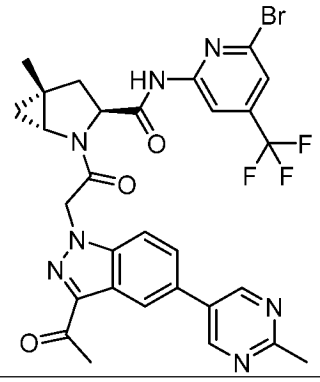
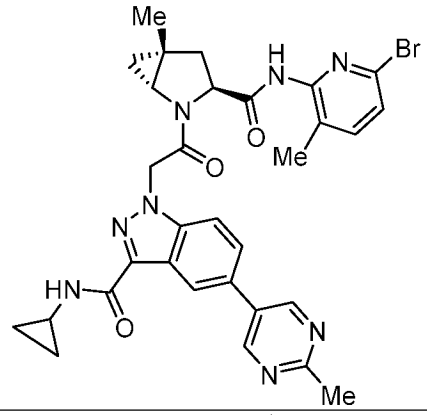
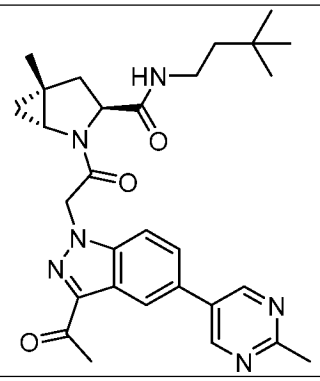
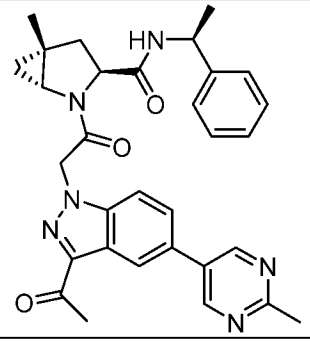
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 522 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-пентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.86 (A) | 502 |
| 523 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-неопентил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.81 (A) | 502 |
| 524 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-бензил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.74 (A) | 522 |
| 525 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-гексил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.12 (A) | 530 |

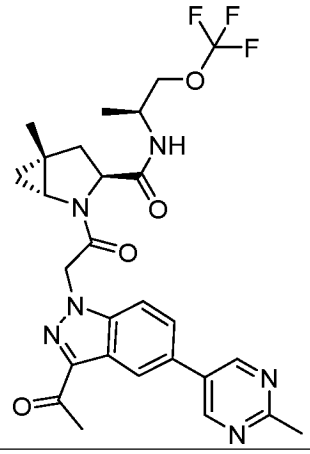
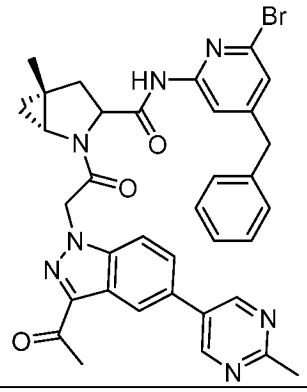
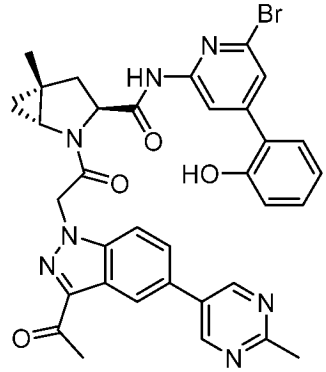
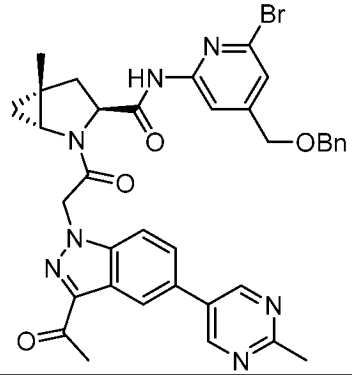
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 526 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(гидроксиметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.68 (A) | 632 |
| 529 |  | (3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-7-ил)метилацетат | *** | 1.95 (A) | 674 |
| 532 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-этилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.71 (B) | 616 |
| 533 |  | 2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-2-фенэтил-4-фенилбутановая кислота | * | 3.96 (B) | 713 |

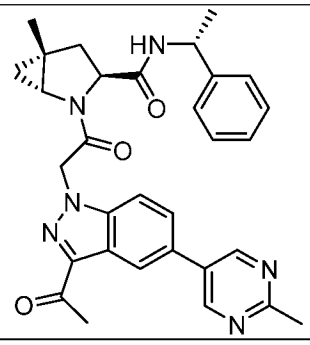
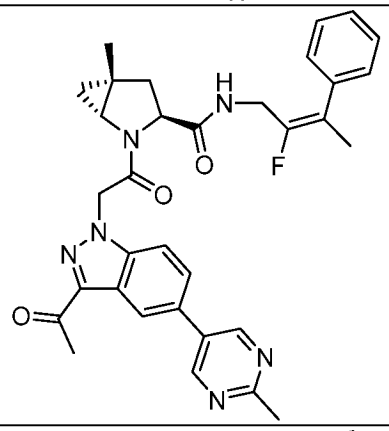
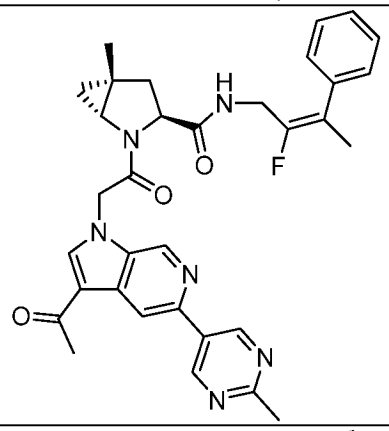
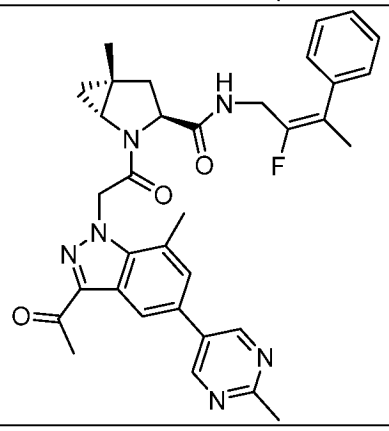
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 534 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(2-амино-2-оксоэтил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.81 (B) | 645 |
| 536 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-фенэтил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 550 |
| 537 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-фенилпропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.03 (A) | 564 |
| 541 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-изопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.93 (B) | 630 |

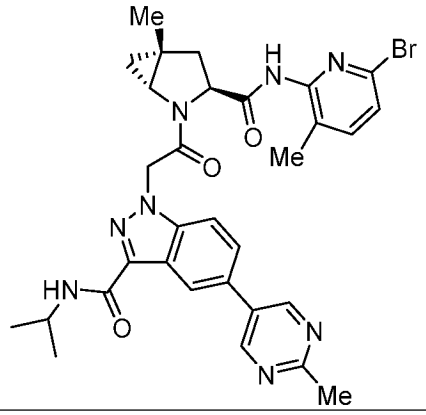
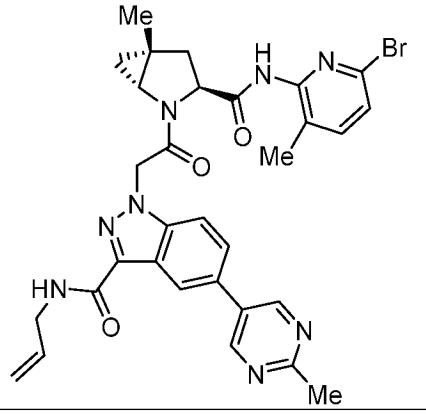
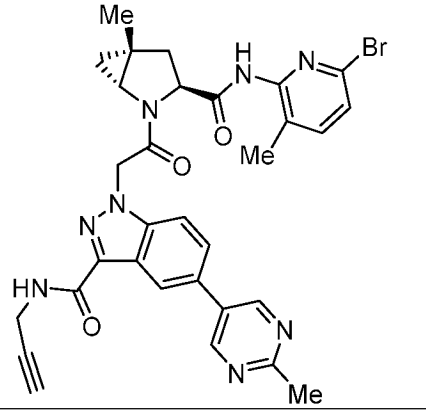
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 542 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-изобутилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.45 (B) | 644 |
| 543 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-цианопиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.95 (B) | 613 |
| 544 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.65 (B) | 656 |
| 545 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-изопентилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.65 (B) | 658 |

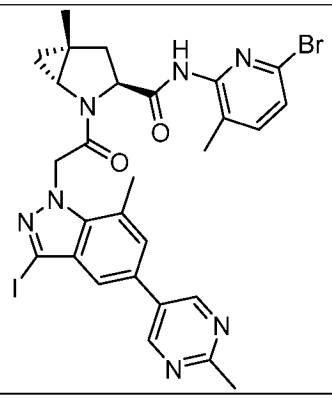
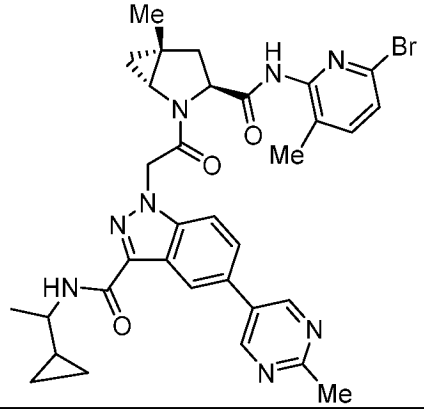
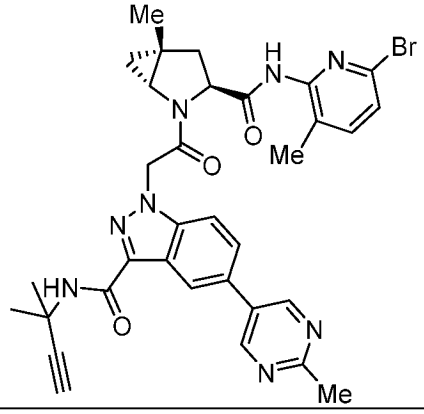
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 546 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.68 (B) | 632 |
| 547 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-фенилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.45 (B) | 664 |
| 548 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-фенэтилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.45 (B) | 692 |
| 549 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-бутилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.53 (B) | 644 |

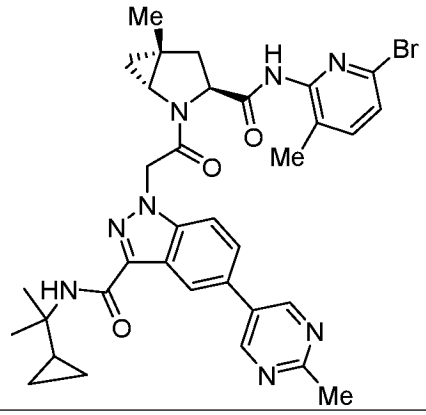
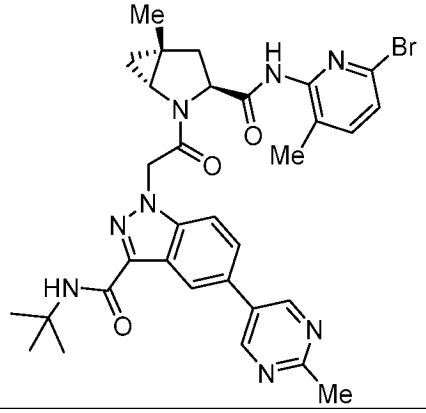
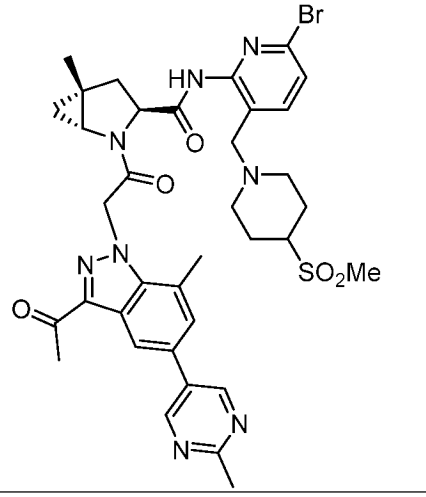
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 550 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 551 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.73 (A) | 642 |
| 552 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 553 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |

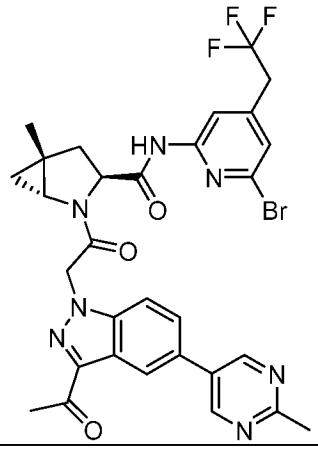
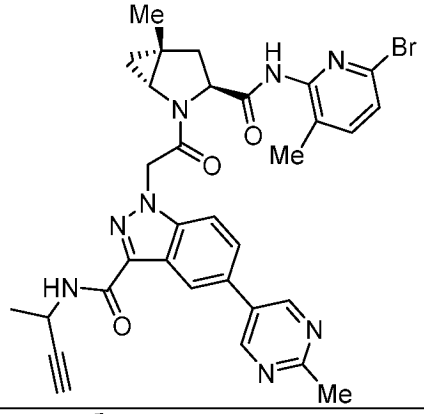
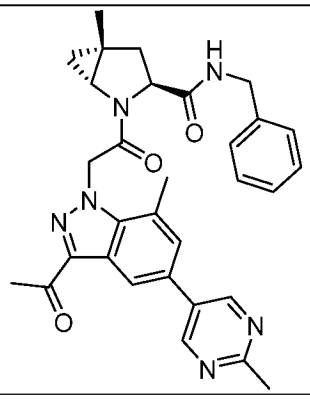
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 554 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 555 |  | (1R,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бензил-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 556 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 557 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-((бензилокси)метил)-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |

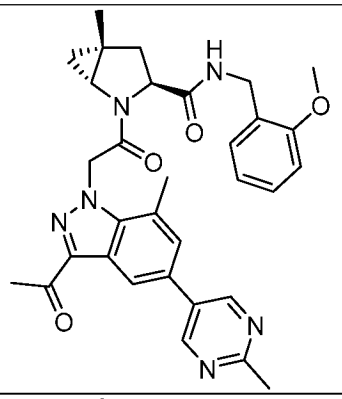
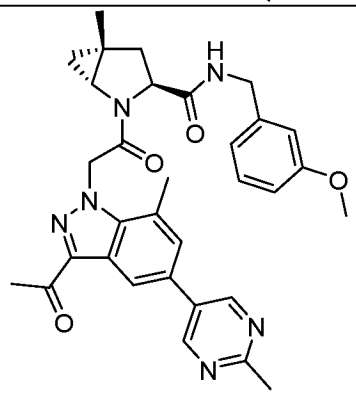
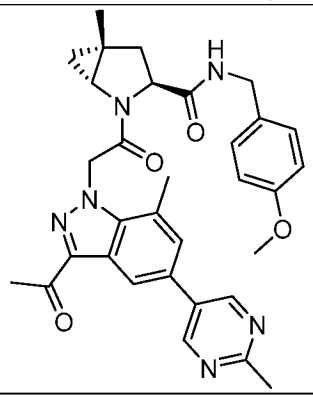
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 558 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 559 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.14 (A) | 581 |
| 560 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.85 (A) | 581 |
| 561 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.23 (A) | 595 |

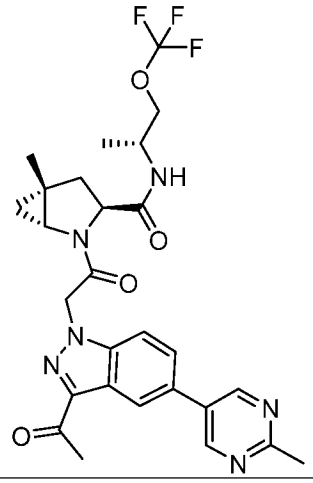
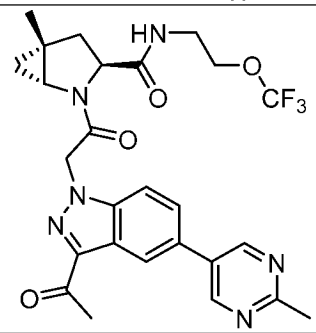
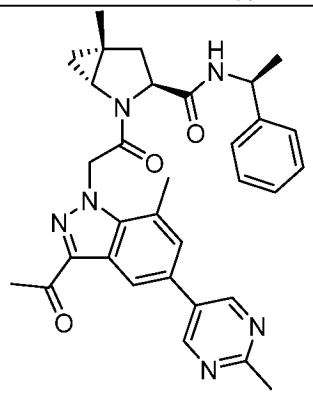
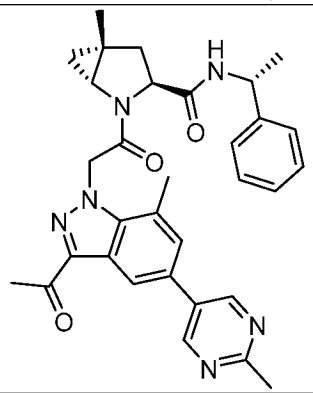
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 562 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-изопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 1.87 (A) | 644 |
| 563 |  | N-аллил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.80 (A) | 642 |
| 564 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.73 (A) | 640 |

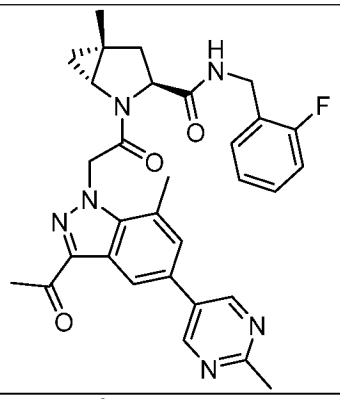
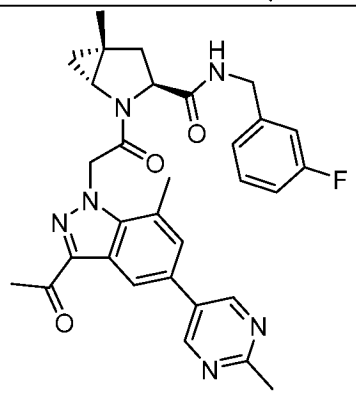
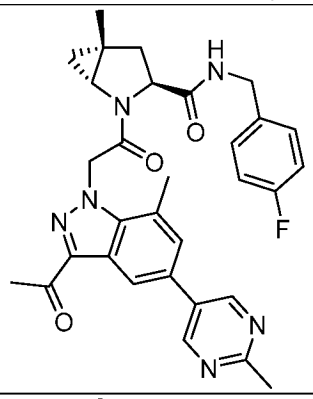
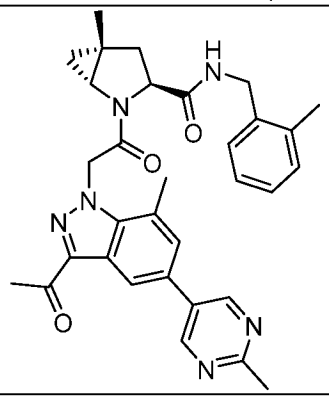
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 565 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-(2-(3-иодо-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.15 (A) | 699 |
| 566 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 2.07 (A) | 670 |
| 567 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-метилбут-3-ин-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 1.99 (A) | 668 |

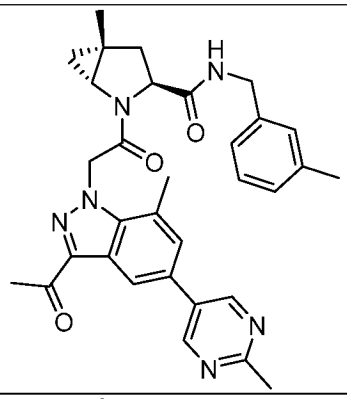
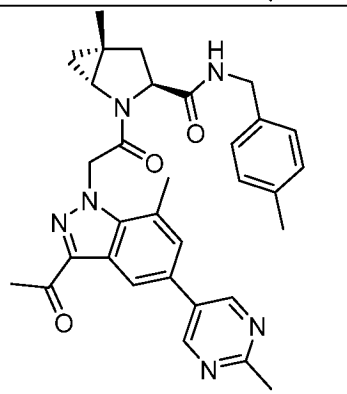
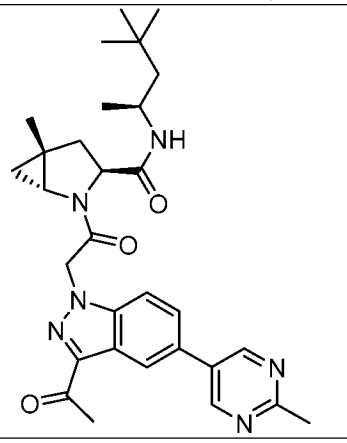
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 568 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 2.30 (A) | 684 |
| 570 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(трет-бутил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 2.14 (A) | 658 |
| 571 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.28 (A) | 776 |

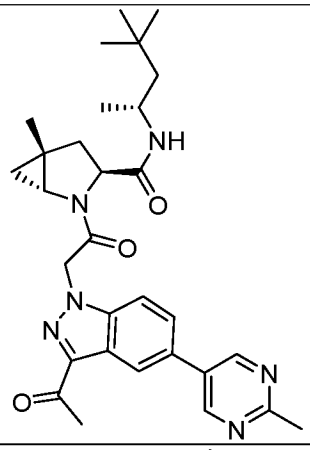
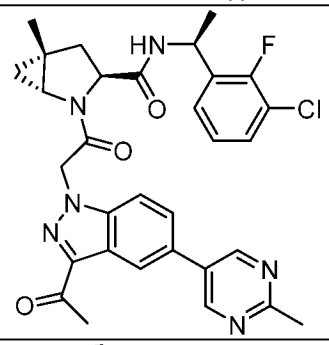
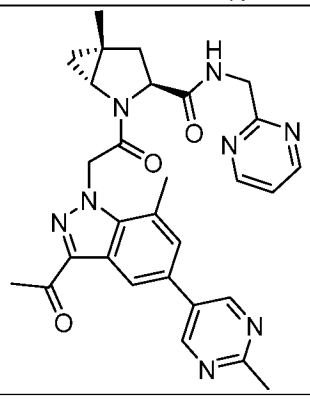
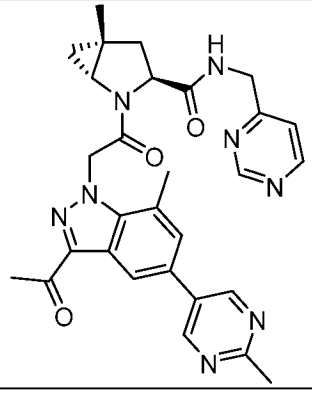
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 572 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 573 |  | 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.87 (A) | 654 |
| 574 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-бензил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.88 (A) | 536 |

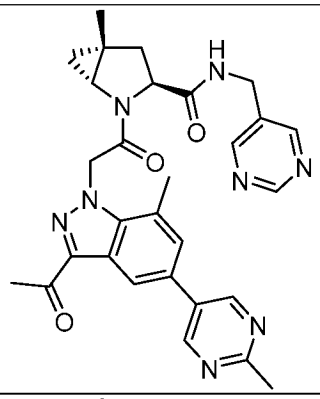
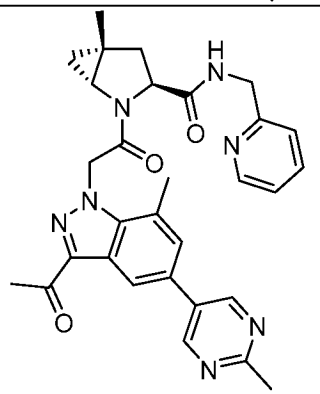
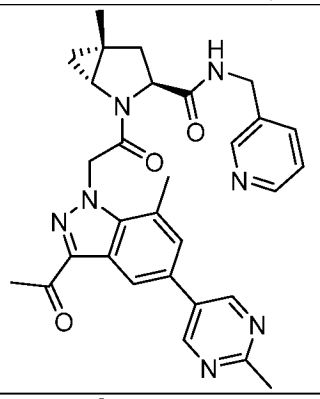
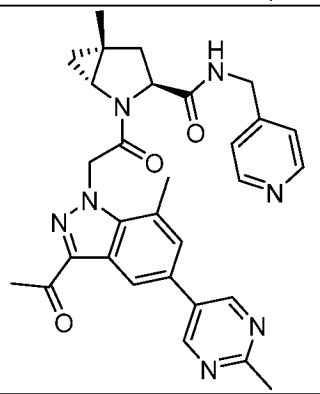
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 575 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-метоксибензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 566 |
| 576 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-метоксибензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.86 (A) | 566 |
| 577 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-метоксибензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.90 (A) | 566 |

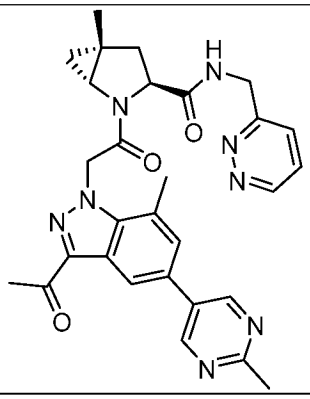
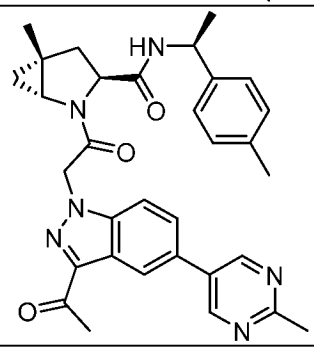
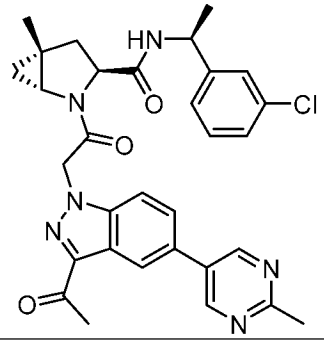
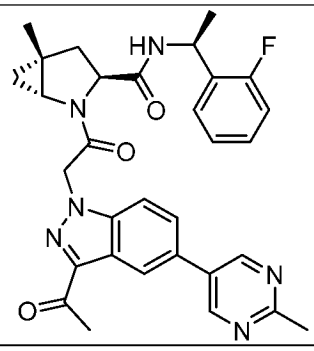
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 578 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((R)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 579 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-(трифторметокси)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 580 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.93 (A) | 550 |
| 581 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.92 (A) | 550 |

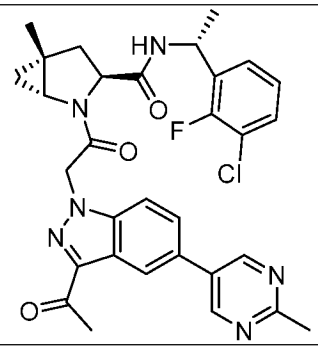
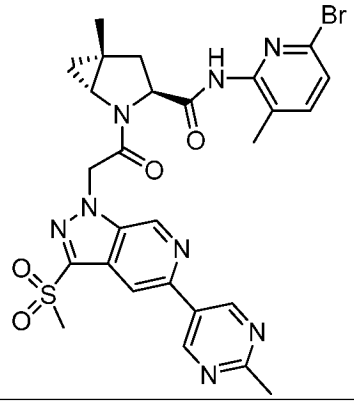
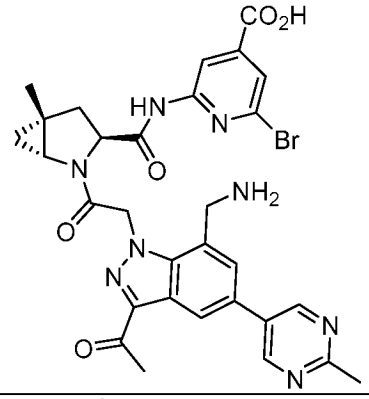
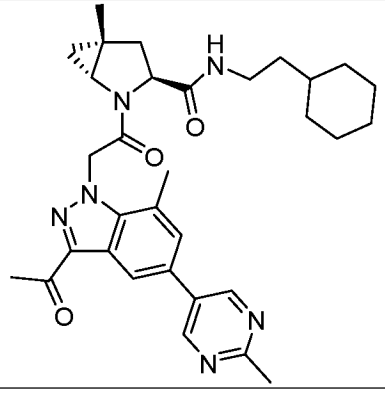
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 582 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.87 (A) | 554 |
| 583 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.86 (A) | 554 |
| 584 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.88 (A) | 554 |
| 585 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-метилбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.95 (A) | 550 |

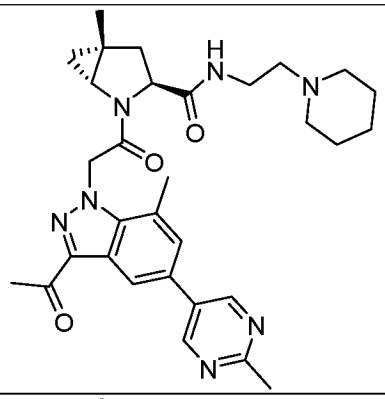
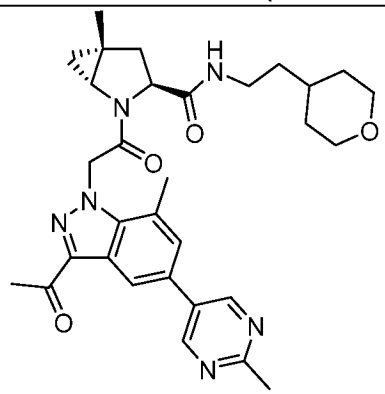
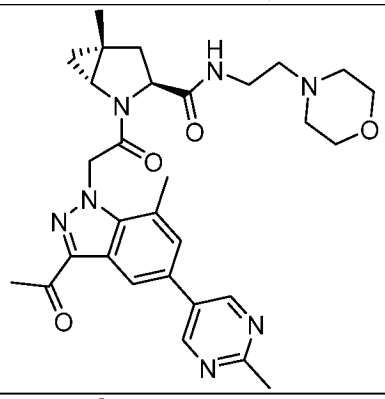
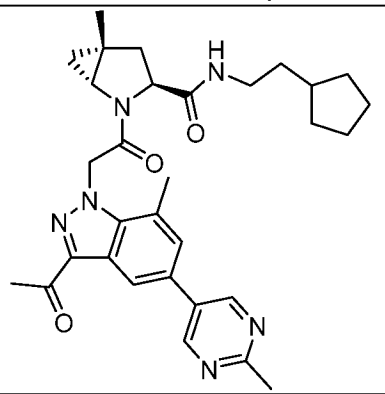
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 586 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(3-метилбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.96 (A) | 550 |
| 587 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(4-метилбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.96 (A) | 550 |
| 588 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-4,4-диметилпентан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | | |

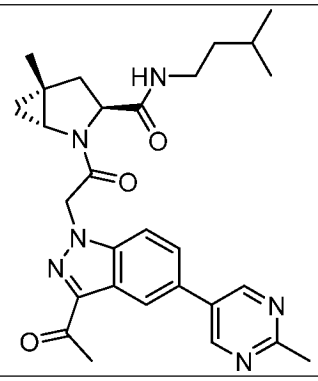
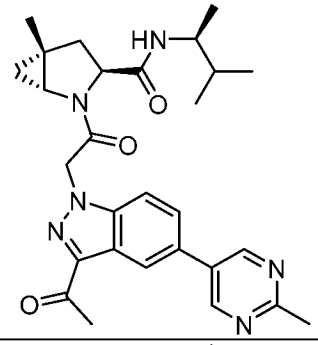
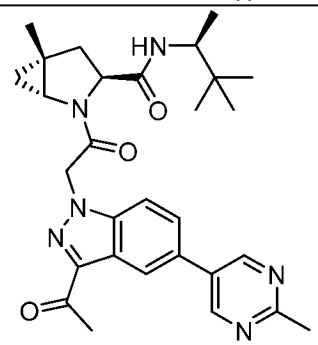
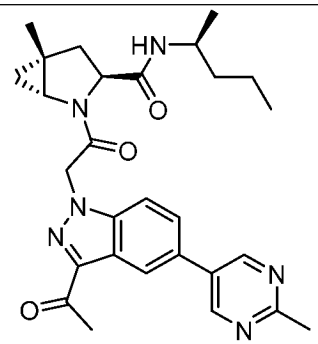
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 589 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-4,4-диметилпентан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 590 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 591 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиримидин-2-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.37 (A) | 538 |
| 592 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиримидин-4-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.32 (A) | 538 |

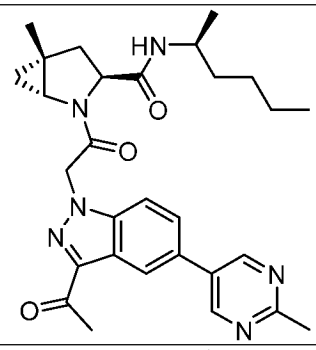
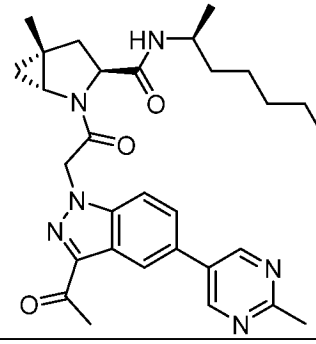
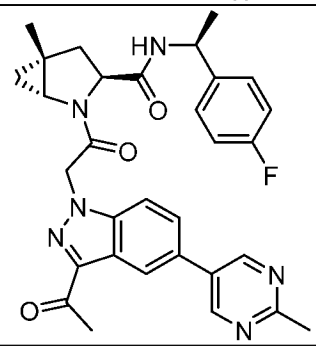
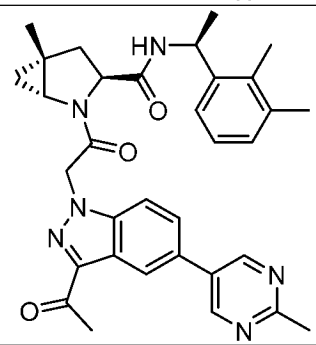
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 593 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиримидин-5-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.31 (A) | 538 |
| 594 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиридин-2-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.24 (A) | 537 |
| 595 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиридин-3-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.15 (A) | 537 |
| 596 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиридин-4-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.13 (A) | 537 |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 597 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(пиридазин-3-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.26 (A) | 538 |
| 598 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-1-(p-толил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | | |
| 599 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 600 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(2-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 601 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 602 |  | (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(метилсульфонил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 1.53 (A) | 640 |
| 603 |  | 2-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(аминометил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидо)-6-бромизоникотиновая кислота | *** | 1.39 (A) | 660 |
| 604 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-циклогексилэтил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.29 (A) | 556 |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 605 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 1.23 (A) | 557 |
| 606 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.55 (A) | 558 |
| 607 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(2-морфолиноэтил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 1.14 (A) | 559 |
| 608 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-циклопентилэтил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | 2.14 (A) | 542 |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 609 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-изопентил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 610 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 611 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-3,3-диметилбутан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 612 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-((S)-пентан-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |

| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 613 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-гексан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 614 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-гептан-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 615 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 616 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-1-(2,3-диметилфенил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |

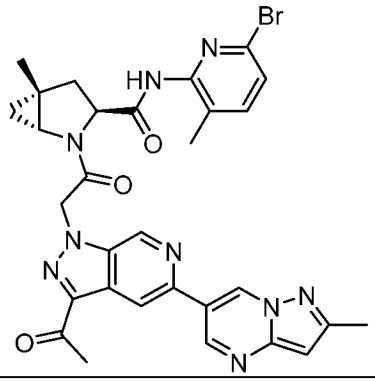
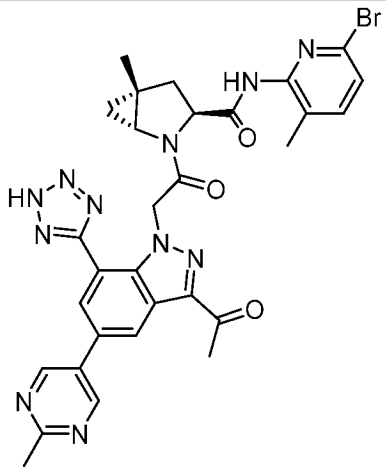
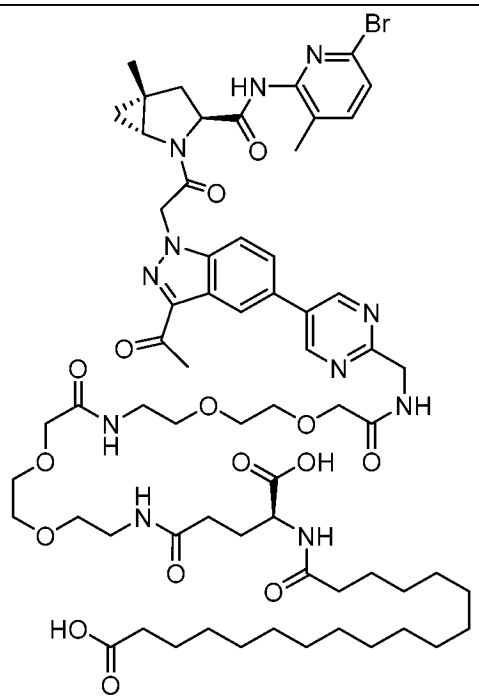
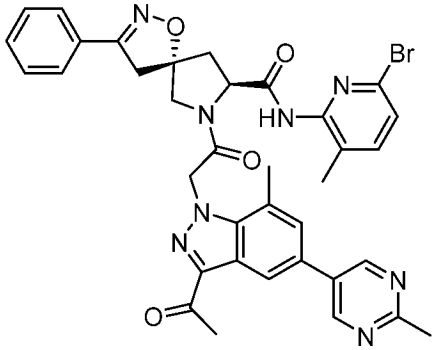
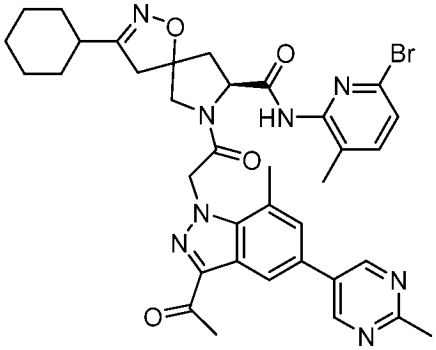
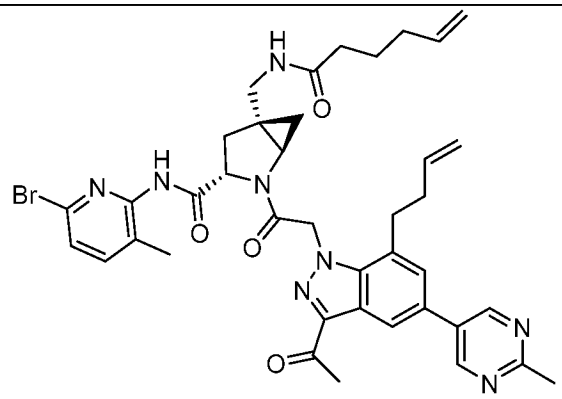
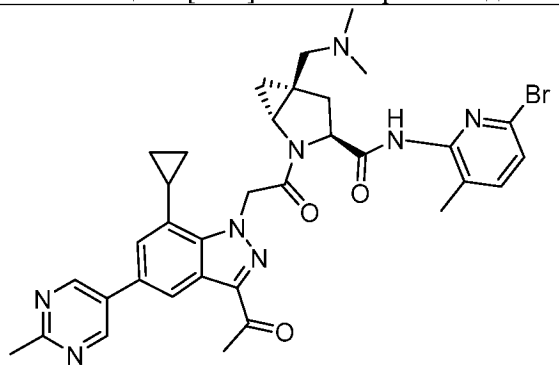
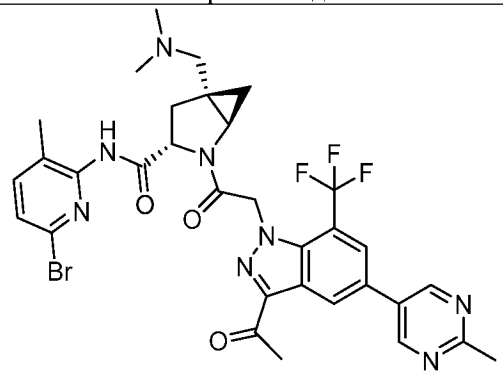
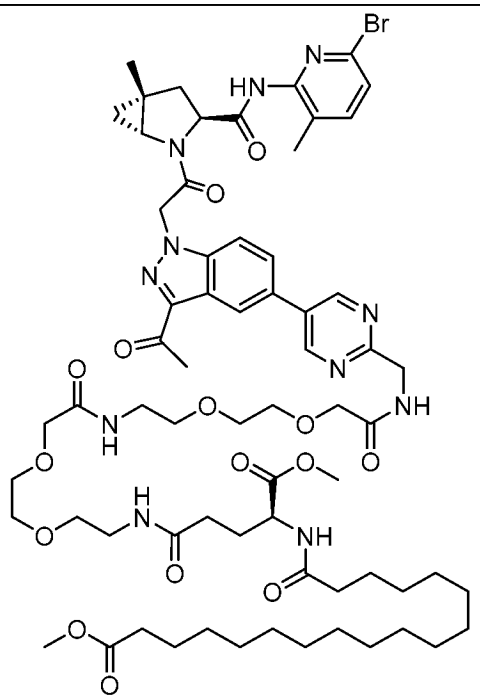
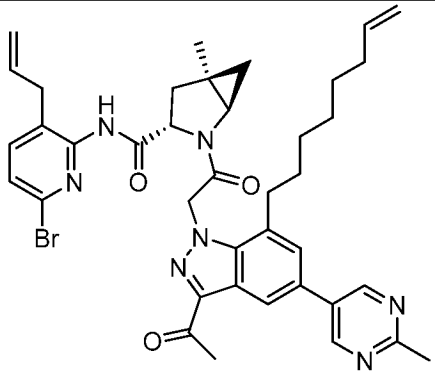
| Соединение No. | Структура | Наименование | $IC_{50}$ (звездочки) | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|---|
| 617 |  | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 1.94 (A) | 642 |

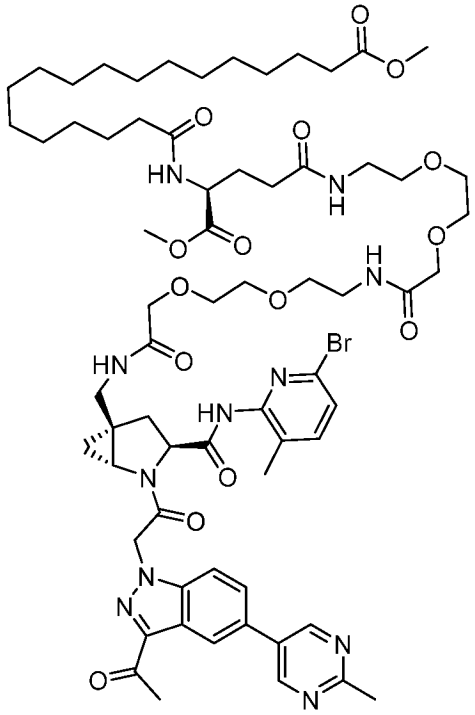
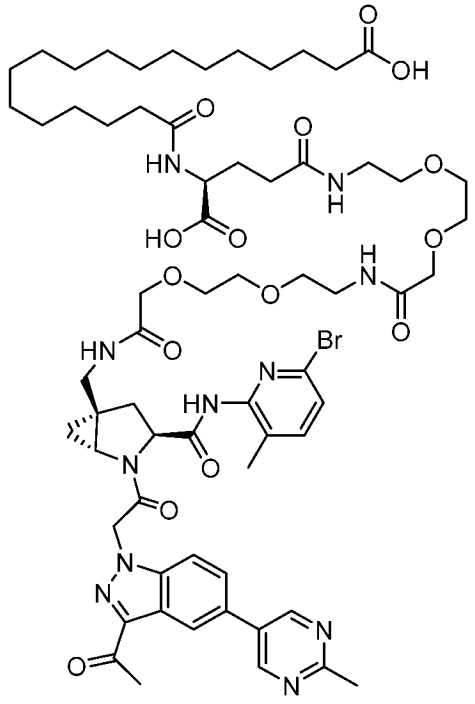
**ТАБЛИЦА 8. Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению**

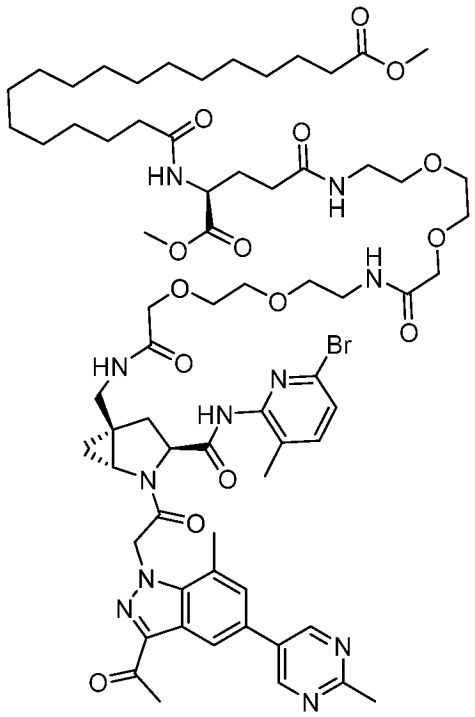
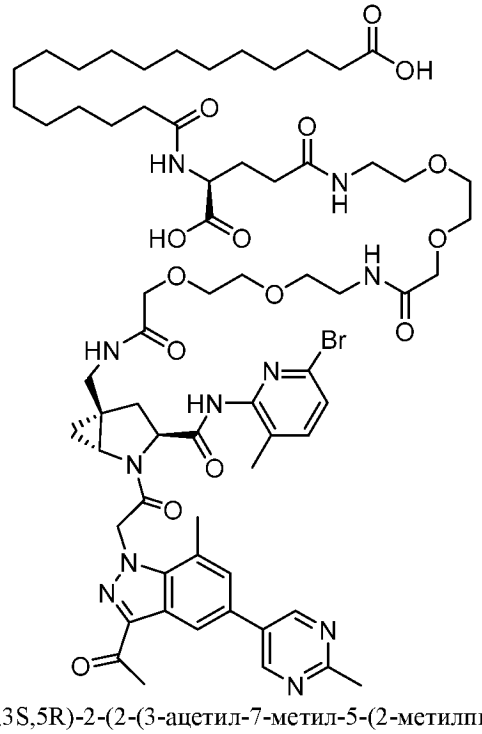
| Соединение No. | Структура и наименование | $IC_{50}$ | RT мин (A, B, C или D) | MS (M+1) |
|---|---|---|---|---|
| 236 |  (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.34 (B) | 670 |

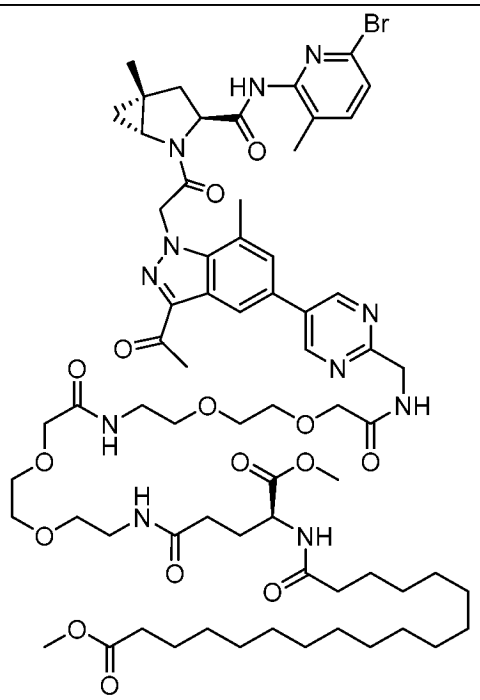
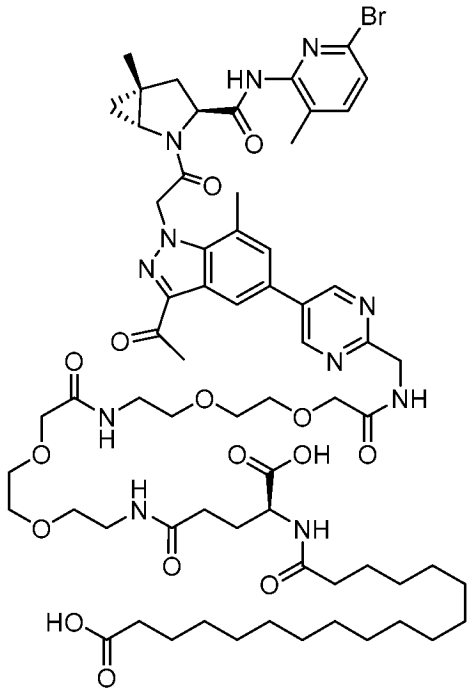
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 242 |  <br>(S)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 15.30 (C) | 1334 |
| 243 |  <br>(5S,8S)-7-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-фенил-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-8-карбоксамид | ** | 3.73 (B) | 721 |
| 244 |  <br>(8S)-7-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-циклогексил-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-8-карбоксамид | *** | 3.82 (B) | 727 |

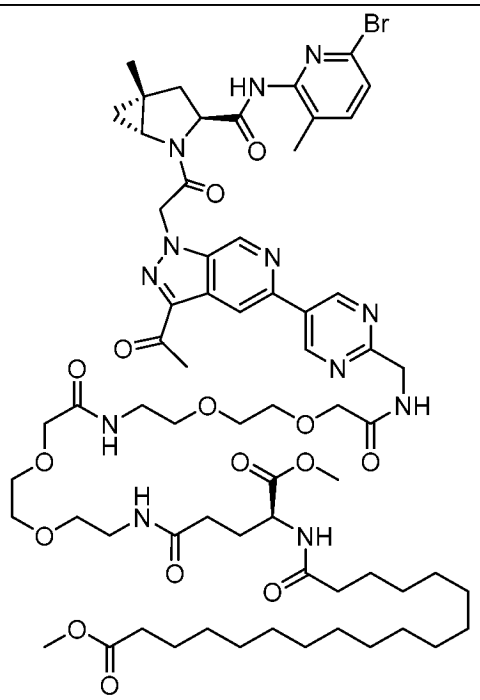
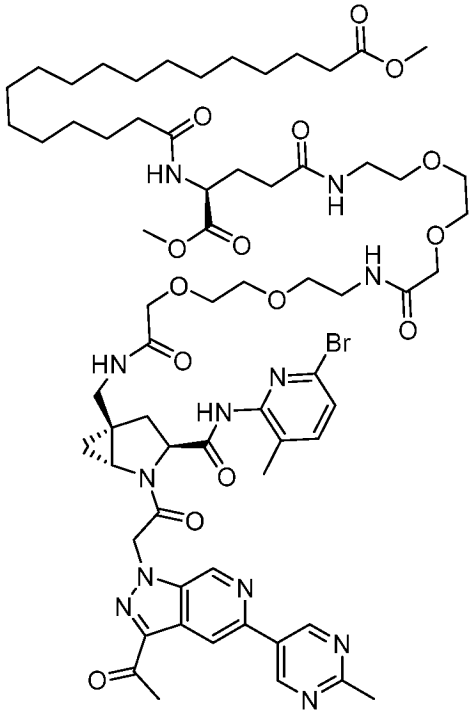
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 266 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(гекс-5-енамидометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 3.73 (B) | 767 |
| 317 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-циклопропил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.18 (B) | 687 |
| 318 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.39 (B) | 715 |

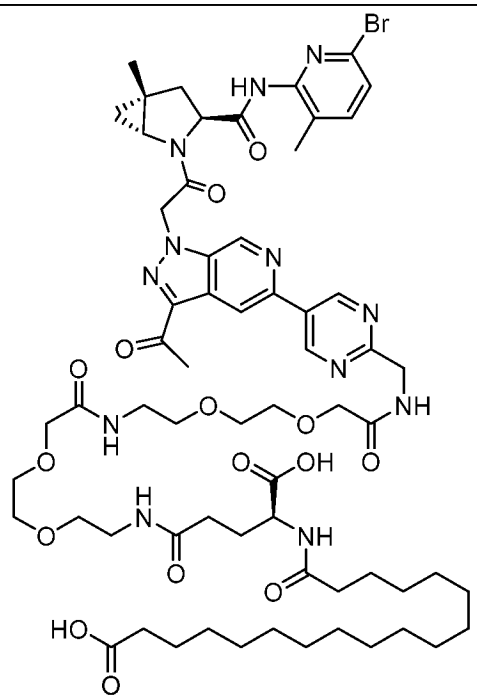
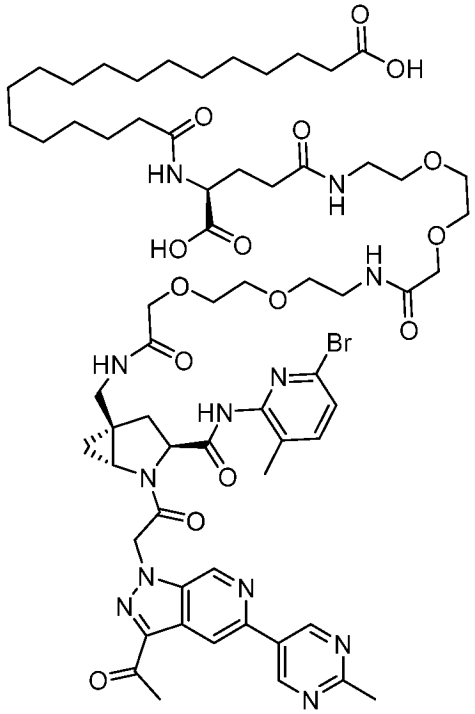
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 329 |  <br>(S)-метил 1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | *** | 14.33 (D) | 1363 (M+2) |
| 343 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-(окт-7-ен-1-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-аллил-6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 4.43 (B) | 738 |

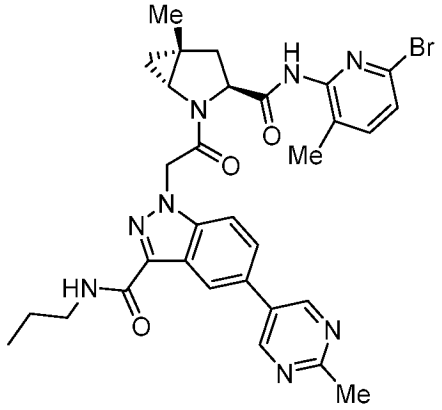
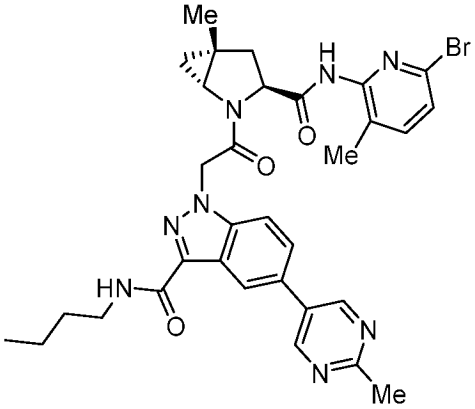
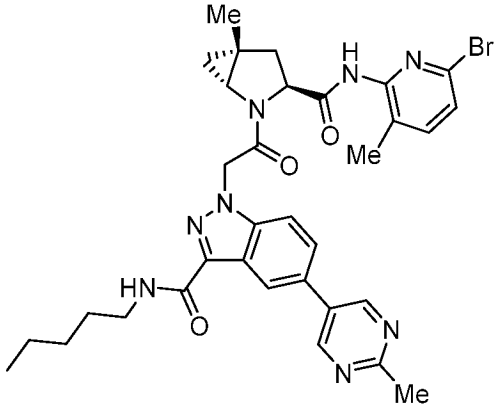
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 358 |  <br>(S)-метил 1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | * | 14.18 (D) | 1363 (M+2) |
| 379 |  <br>(S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 2.41 (A) | 1332 |

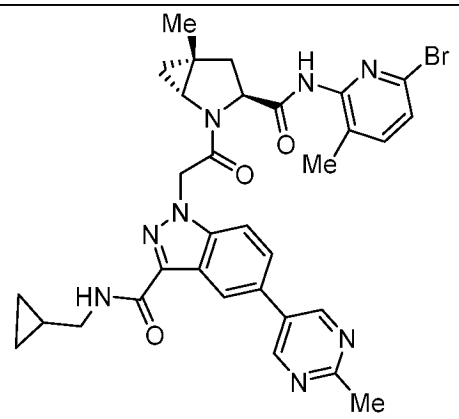
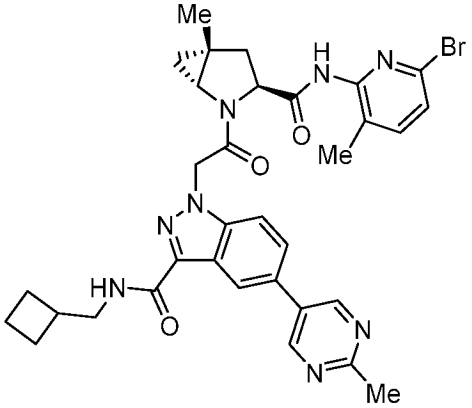
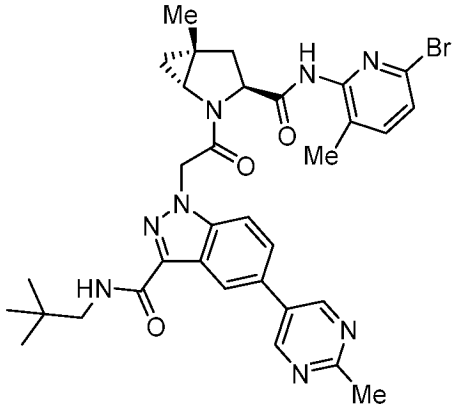
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 391 |  <br>(S)-метил 1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | *** | 13.74 (D) | 1377 (M+2) |
| 392 |  <br>(S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 12.83 (C) | 1345 (M-2) |

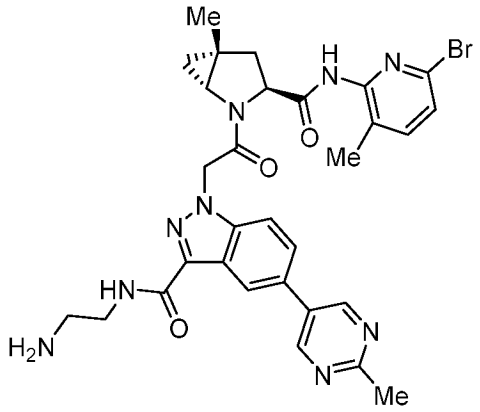
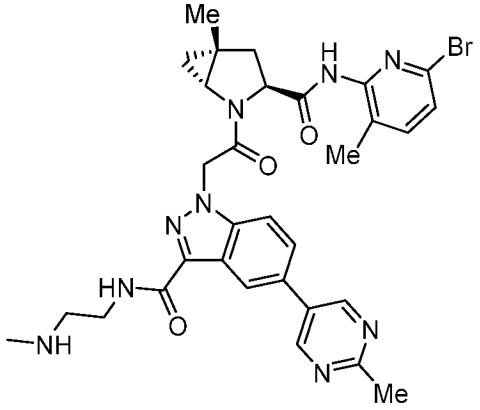
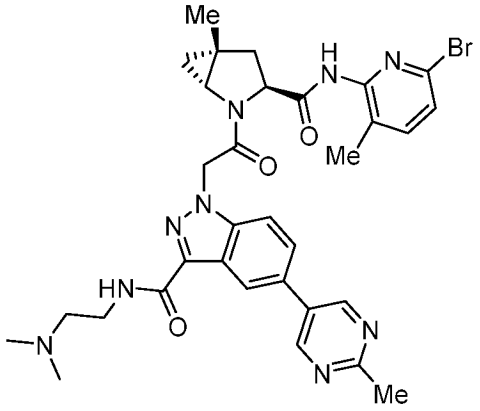
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 403 |  <br>(S)-метил 1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | *** | 13.95 (D) | 1377 (M+2) |
| 404 |  <br>(S)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 13.32 (C) | 1349 (M+2) |

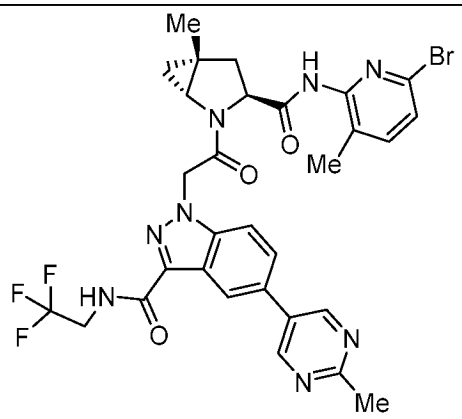
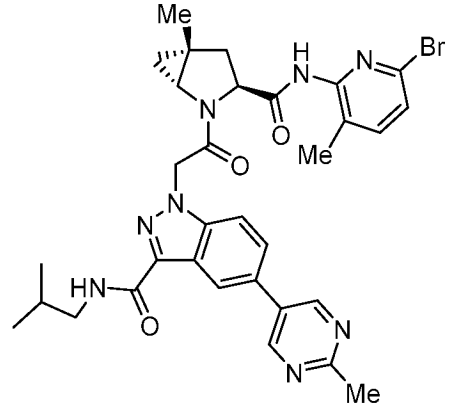
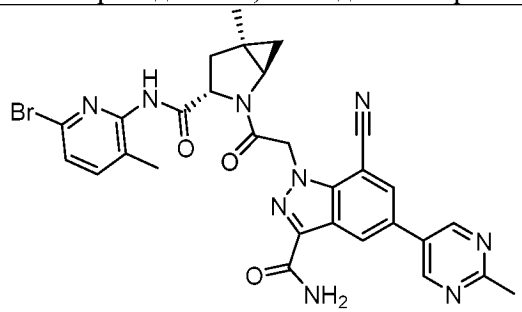
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 405 |  <br>(S)-метил 1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | *** | 14.41<br>(D) | 1364<br>(M+2) |
| 406 |  <br>(S)-метил 1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-(метоксикарбонил)-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-оат | *** | 13.42<br>(D) | 1364<br>(M+2) |

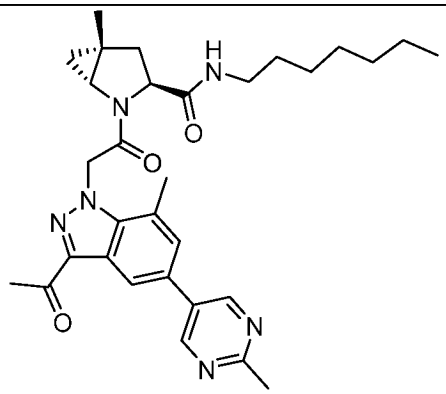
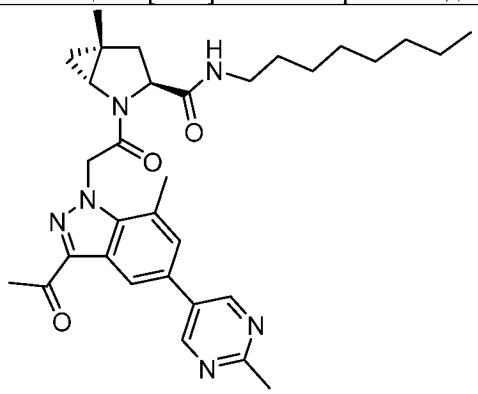
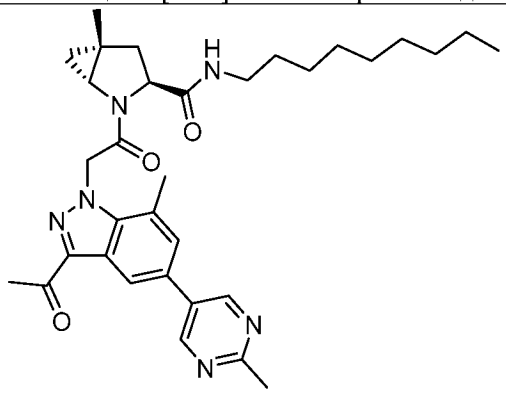
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 414 |  <br>(S)-1-(5-(3-ацетил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 9.04 (D) | 1336 (M+2) |
| 442 |  <br>(S)-1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-24-карбокси-3,12,21,26-тетраоксо-5,8,14,17-тетраокса-2,11,20,25-тетраазатритетраконтан-43-овая кислота | *** | 4.92 (D) | 1336 (M+2) |

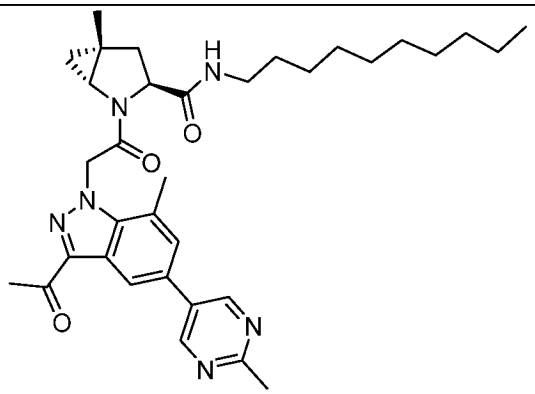
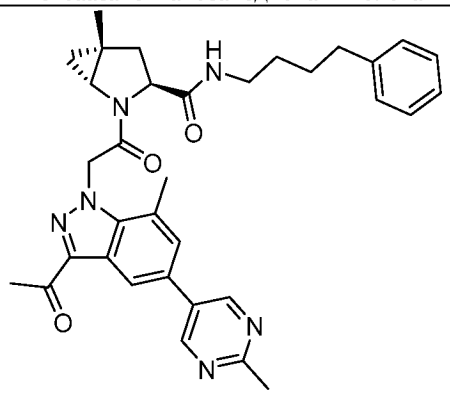
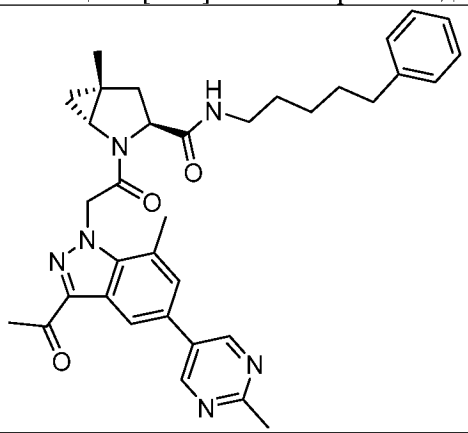
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 443 | **(Структура показана ниже)** (4S,7S,10S,13S,16S,19S,22S)-22-ацетамидо-4-((((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)метил)карбамоил)-10,16-бис(2-карбоксиэтил)-7,19-бис(4-гидроксибензил)-6,9,12,15,18,21-гексаоксо-13-(4-пальмитамидобутил)-5,8,11,14,17,20-гексаазапентакосанедиовая кислота | ** | 14.70 (C) | 1884 (M+2) |
| 475 |  1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-пропил-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.89 (A) | 645 |
| 476 |  1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-бутил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | | |
| 477 |  1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 2.26 (A) | 673 |

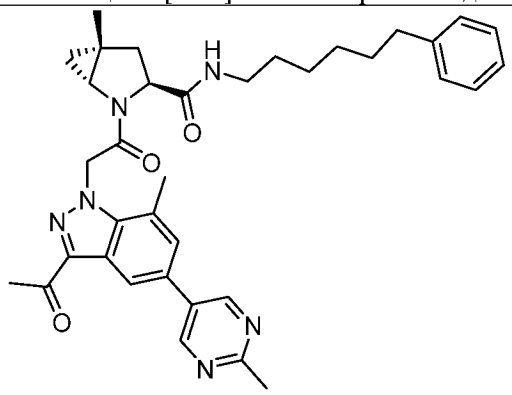
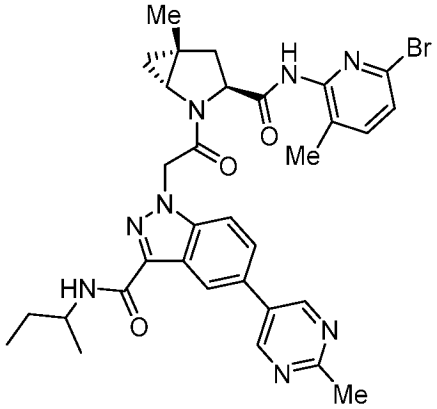
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 478 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 1.95 (A) | 657 |
| 479 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(циклобутилметил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 2.14 (A) | 671 |
| 480 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-неопентил-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 2.21 (A) | 673 |

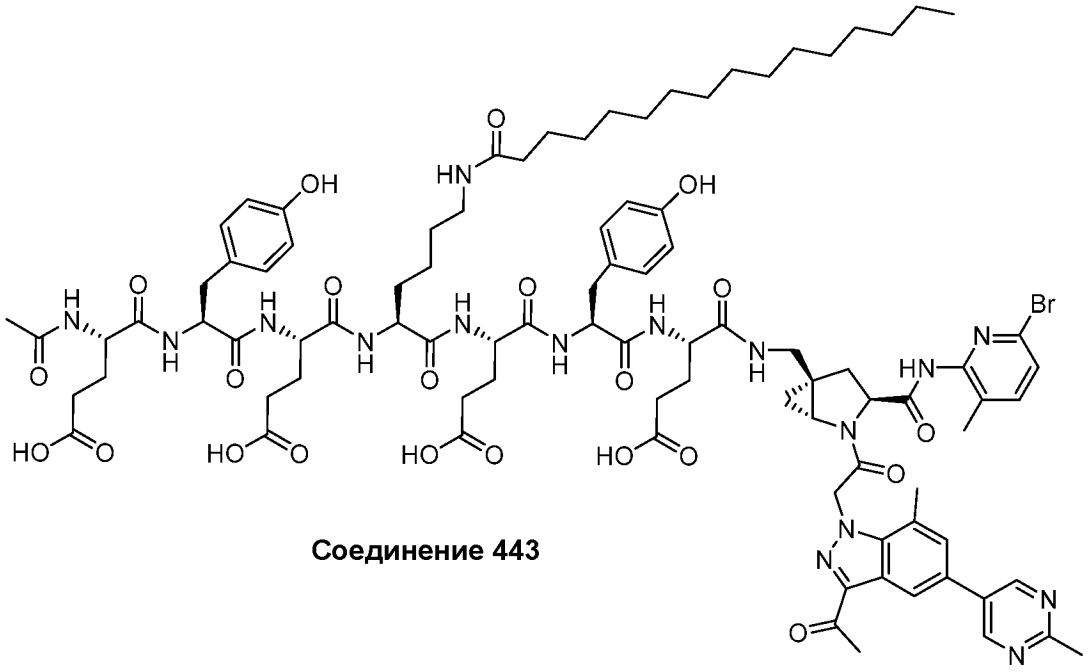
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 489 |  <br>N-(2-аминоэтил)-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 1.29 (A) | 646 |
| 490 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-(метиламино)этил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 1.31 (A) | 660 |
| 491 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-(диметиламино)этил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | * | 1.33 (A) | 674 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 499 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | | |
| 500 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-изобутил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | | |
| 515 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | *** | 3.15 (B) | 628 |

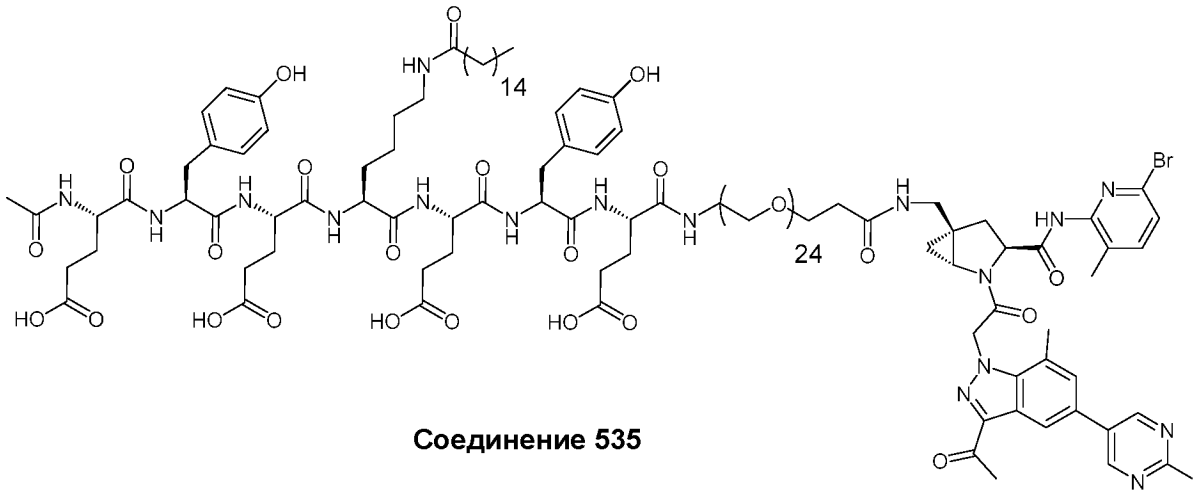
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 527 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-гептил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | | |
| 528 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-октил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.50 (A) | 558 |
| 530 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-нонил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.68 (A) | 572 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 531 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-децил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | * | 2.87 (A) | 586 |
| 535 | **(Структура показана ниже)**<br>(4S,7S,10S,13S,16S,19S,22S)-22-ацетамидо-4-((1-((1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-5-ил)-3-оксо-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-тетракозаокса-2-азагептагептаконтан-77-ил)карбамоил)-10,16-бис(2-карбоксиэтил)-7,19-бис(4-гидроксибензил)-6,9,12,15,18,21-гексаоксо-13-(4-пальмитамидобутил)-5,8,11,14,17,20-гексаазапентакозанедиовая кислота | ** | 1.51 ( ) | 1506 ((M+2)/2) |
| 538 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(4-фенилбутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | *** | 2.18 (A) | 578 |
| 539 |  | *** | 2.34 (A) | 592 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(5-фенилпентил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | | | |
| 540 |  <br>(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-фенилгексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид | ** | 2.49 (A) | 606 |
| 569 |  <br>1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(втор-бутил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид | ** | 2.05 (A) | 658 |



**Соединение 443**



**Соединение 535**

**ПРИМЕР 10. АНАЛИЗ ФАКТОРА D ЧЕЛОВЕКА**

Фактор D человека (очищенный от сыворотки человека, Complement Technology, Inc.) в конечной концентрации 80 нМ инкубируют с тестируемым соединением при различных концентрациях в течение 5 мин при комнатной температуре в 50 мМ Tris, 1 М NaCl, pH 7.5. Синтетический субстрат Z-L-Lys-SBzl и DTNB (реактив Эллмана) добавляют до конечной концентрации 100 мкМ каждая. Поглощение при 405 нм ($A_{405}$) регистрируют с 30-секундными интервалами в течение 30 мин с использованием спектрофотометра для микропланшетов. Значения $IC_{50}$ рассчитывают путем нелинейной регрессии скоростей реакции фактора D комплемента в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

**ПРИМЕР 11. АНАЛИЗ ГЕМОЛИЗА**

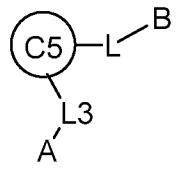
Анализ гемолиза был ранее описан G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52: 6042-6052. Перед проведением анализа определяется титрованием оптимальная концентрация нормальной человеческой сыворотки (NHS), необходимая для достижения 100% лизиса эритроцитов кролика (RE). В этом анализе NHS (Complement

Technology) разводят в буфере $GVB^0$ (0.1% желатина, 5 мМ Веронал, 145 мМ NaCl, 0.025% $NaN_3$, pH 7.3, Complement Technology) плюс 10 мМ Mg-EGTA и инкубируют с тестируемым соединением при различных концентрациях в течение 15 мин при 37°C. RE (Complement Technology), свеже суспендированные в $GVB^0$, плюс 10 мМ Mg-EGTA, добавляют до конечной концентрации $1 \times 10^8$ клеток/мл, и реакционные смеси инкубируют в течение 30 мин при 37°C. Реакции положительного контроля (100% лизис) состоят из $GVB^0$ плюс 10 мМ Mg-EGTA с NHS и RE, но без тестируемого соединения; реакции отрицательного контроля (лизис 0%) состоят из $GVB^0$ плюс 10 мМ Mg-EGTA только с RE. Образцы центрифугируют при 2000 g в течение 3 мин и собирают супернатанты. Поглощение при 405 нм ($A_{405}$) регистрируют с использованием спектрофотометра для микропланшета. Значения $IC_{50}$ рассчитывают путем нелинейной регрессии из процента гемолиза как функцию концентрации тестируемого соединения.

Это описание было сделано со ссылкой на варианты осуществления изобретения. Однако специалист в данной области техники понимает, что различные модификации и изменения могут быть сделаны без отступления от объема изобретения, изложенного в формуле изобретения ниже. Соответственно, описание следует рассматривать в иллюстративном, а не в ограничительном смысле, и все такие модификации предназначены для включения в объем изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

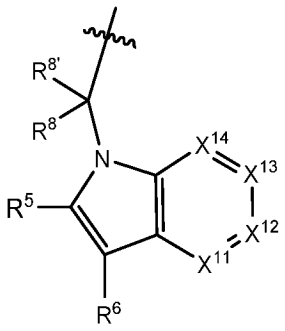
1. Соединение Формулы:




(II),

или его фармацевтически приемлемая соль или N-оксид;

где:

A представляет собой 


;

B представляет собой гетероарил; арил; бифенил; моноциклический или бициклический карбоциклил; бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из бора, Si, N, O и S, и от 4 до 8 кольцевых атомов в кольце; $C_2$-$C_6$алкенил или $C_2$-$C_6$алкинил, в каждом из которых B неозязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из $R^{33}$, $R^{34}$, $R^{35}$ и $R^{36}$;

$R^{33}$ независимо выбран из галогена, гидроксила, -COOH, циано, $C_1$-$C_6$алкила, $C_2$-$C_6$алканоила, $C_1$-$C_6$-алкокси, -$C_0$-$C_4$алкил-$NR^9R^{10}$, -$SO_2R^9$, $C_1$-$C_6$галоалкила, $S(O)=NHR^{21}$, $SF_5$, $JC(R^9)=NR^{21}$ и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{34}$ независимо выбран из нитро, $C_2$-$C_6$алкенила, $C_2$-$C_6$алкинила, $C_1$-$C_6$тиоалкила, -$JC_3$-$C_7$циклоалкила, -$JB(OH)_2$, -$JC(O)NR^9R^{23}$, -$JOSO_2OR^{21}$, -$JC(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -$JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JOP(O)R^{21}R^{22}$, -$JP(O)R^{21}R^{22}$, -$JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -$JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, -$JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JC(S)R^{21}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -$JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -$JSO_2NR^9COR^{22}$, -$JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(NH_2)=NR^{22}$, -$JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -$JOC(O)NR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}C(O)OR^{22}$, -$JNR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -$JC(O)R^{24}R^{30}$, -$JNR^9C(O)R^{21}$, -$JC(O)R^{21}$, -$JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, -$S(O)_2OR^{21}$ и -$JC(O)OR^{23}$; причем, каждый $R^{34}$ может быть незамещенным или может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONR^9R^{10}$, -$P(O)(OH)_2$, $C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкила), $C_1$-$C_6$алкокси, -$C_0$-$C_2$алкил(моно- и ди-$C_1$-$C_4$алкиламино), $C_1$-$C_6$алкилэфира, $C_1$-$C_4$алкиламино, $C_1$-$C_4$гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$галоалкила и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{35}$ независимо выбран из нафтила, нафтилокси, инданила, (4-7-членного гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$-алкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и бициклического гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и содержащего 4-8 кольцевых атомов в каждом кольце;

причем каждый из $R^{35}$ необязательно замещен одним или более замесителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, $C_1$-$C_6$алкила, $C_2$-$C_6$алкенила, $C_2$-$C_6$алканоила, $C_1$-$C_6$алкокси, $C_1$-$C_6$-алкилэфира, -$C_0$-$C_4$-алкил($C_3$-$C_7$циклоалкила), -$SO_2R^9$, $C_1$-$C_6$галоалкила и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^{36}$ независимо выбран из тетразолила, (фенил)$C_0$-$C_2$алкила, (фенил)$C_1$-$C_6$алкокси, фенокси и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B, Si и S, причем каждый из $R^{36}$ необязательно замещен одним или более замесителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, $C_1$-$C_6$алкила, $C_2$-$C_6$алкенила, $C_2$-$C_6$алканоила, $C_1$-$C_6$алкокси, $C_1$-$C_6$-алкилового эфира, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкила), -$SO_2R^9$, -$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, –$Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $C_1$-$C_6$галоалкила и $C_1$-$C_6$галоалкокси;

$R^9$ и $R^{10}$ независимо выбраны из водорода, $C_1$-$C_6$-алкила, ($C_3$-$C_7$-циклоалкил)-$C_0$-$C_4$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$-циклоалкила) и -O-$C_0$-$C_4$-алкил($C_3$-$C_7$-циклоалкила);

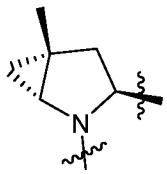
J независимо выбран из ковалентной связи, $C_1$-$C_4$алкилена, -O$C_1$-$C_4$алкилена, $C_2$-$C_4$алкенилена и $C_2$-$C_4$алкинилена;

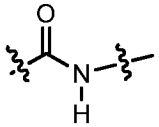
$R^{21}$ и $R^{22}$ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, амино, $C_1$-$C_6$алкила, $C_1$-$C_6$галоалкила, $C_1$-$C_6$алкокси, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (фенил)$C_0$-$C_4$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилOC(O)O$C_1$-$C_6$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилOC(O)$C_1$-$C_6$алкила, -$C_1$-$C_4$алкилC(O)O$C_1$-$C_6$алкила, (4-8-членный гетероциклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый $R^{21}$ и $R^{22}$ необязательно может быть замещен; или

$R^{21}$ и $R^{22}$, взятые вместе, могут образовывать карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

$R^{23}$ независимо выбран в каждом случае из $C_1$-$C_6$алкила, $C_1$-$C_6$галоалкила, (арил)$C_0$-$C_4$алкила, ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, (фенил)$C_0$-$C_4$алкила, (4-8-членный гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)$C_0$-$C_4$алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый $R^{23}$ необязательно может быть замещен;

$R^{24}$ и $R^{30}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4- 7-членный моноциклический гетероцикл, или 6-10-членную бициклическую гетероциклическую группу, содержащую конденсированные, спиро или мостиковые кольца, где каждое кольцо необязательно может быть замещено;

C5 представляет собой:  ;

L представляет собой  ;

L3 представляет собой –C(O)-;

$R^5$ представляет собой водород или $C_1$-$C_6$алкил;

$R^6$ выбран из -$C(O)NH_2$, -$C_2$-$C_6$алканоила, -$C(O)NH(CH_3)$, -$C(O)OR^9$ и циано;

$R^8$ и $R^{8'}$ представляют собой водород;

$R^9$ и $R^{10}$ независимо выбраны из водорода, $C_1$-$C_6$алкила; ($C_3$-$C_7$циклоалкил)$C_0$-$C_4$алкила, -$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкила) и -O-$C_0$-$C_4$алкил($C_3$-$C_7$циклоалкила);

$X^{11}$ представляет собой $CR^{11}$;

$X^{12}$ представляет собой $CR^{12}$;

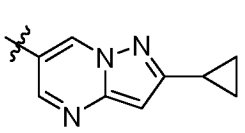
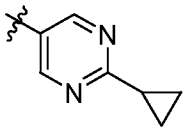
$X^{13}$ представляет собой N или $CR^{13}$;

$X^{14}$ представляет собой $CR^{14}$;

где $R^{12}$ и $R^{13}$ представляют собой $R^{31}$;

$R^{31}$ представляет собой водород или галоген;

$R^{32}$ выбран из арила или гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, причем арильная или гетероарильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -$CONH_2$, $C_1$-$C_6$алкила, $C_2$-$C_6$алкенила, $C_2$-$C_6$алкинила, $C_1$-$C_6$алкокси, $C_2$-$C_6$алканоила, $C_1$-$C_6$алкилэфира, (моно- и ди-$C_1$-$C_6$алкиламино)$C_0$-$C_2$алкила, $C_1$-$C_6$галоалкила, гидрокси$C_1$-$C_6$алкила, -$C_0$-$C_6$алкил-гетероцикла, -$C_0$-$C_6$алкил-гетероарила, $C_1$-$C_6$галоалкокси и $R^{201}$; или

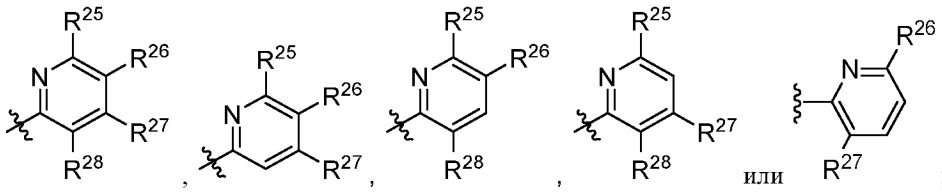
$R^{32}$ представляет собой  или  ;

$R^{201}$ выбран из аминоалкила-, алкиламиноалкила-, гетероциклоалкила- и гидроксиалкила; -алкил-O-алкила, -алкил-S-алкила, -алкил-N(алкил)-алкила, -алкил-NH-алкила, -(алифатического фрагмента)-O-(алифатического фрагмента), -(алифатического фрагмента)-S-(алифатического фрагмента), -(алифатического фрагмента)-N(алифатического фрагмента)-(алифатического фрагмента), -(алифатического фрагмента)-NH-(алифатического фрагмента), -(алифатического фрагмента)-O-гетероцикла, -(алифатического фрагмента)-S-гетероцикла, -(алифатического фрагмента)-N(алифатического фрагмента)-гетероцикла, -(алифатического фрагмента)-NH-гетероцикла, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)галоалкила, -алкил-C(O)NHгалоалкила, -алкил-C(O)$NR^9$галоалкила, -алкил-NHC(O)галоалкила, -алкил-$NR^9$C(O)-(алифатического фрагмента), -алкил-C(O)NH(алифатического фрагмента), -алкил-NHC(O)(алифатического фрагмента), -(замещенный алкил)-N($R^9$)-(замещенного алкила), -алкил-гетероарила, -алкил-O-галоалкила, гетероарила, гетероцикла, -алкил-гетероцикла, -N(алифатического фрагмента)$_2$;

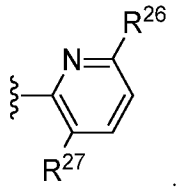
$R^{11}$ представляет собой водород; и

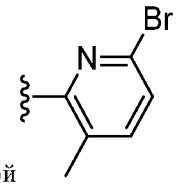
$R^{14}$ представляет собой водород или $C_1$-$C_6$алкил.

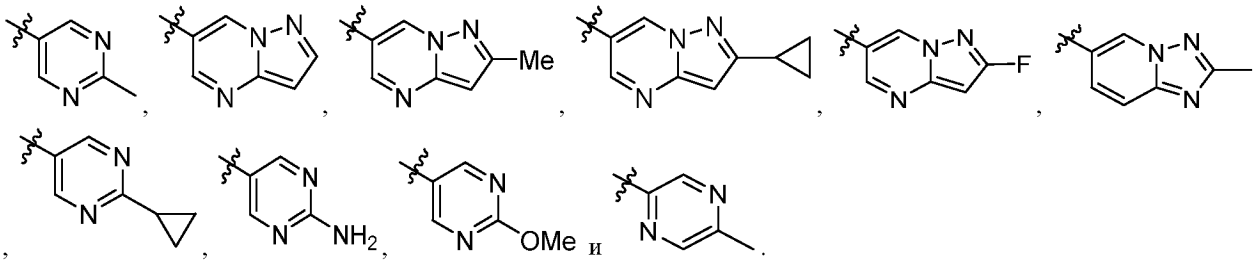
2. Соединение по п. 1, где B представляет собой:

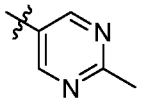


где $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ и $R^{28}$ независимо выбраны из галогена, $C_1$-$C_6$алкила, $C_1$-$C_6$алкокси и $C_3$-$C_7$циклоалкила.

3. Соединение по п. 2, где B представляет собой  .

4. Соединение по п. 3, где B представляет собой  .

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где $R^{32}$ выбран из  .

6. Соединение по п.5, где $R^{32}$ представляет собой  .

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где $R^{14}$ представляет собой водород.

8. Соединение по любому из п.п. 1-6, где $R^{14}$ представляет собой метил.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где $X^{13}$ представляет собой N.

10. Соединение по любому из п.п. 1-8, где $X^{13}$ представляет собой $CR^{13}$.

11. Соединение по п.10, где $R^{31}$ представляет собой водород.

12. Способ лечения расстройства, опосредованного фактором D комплемента, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п. 12, где субъектом является человек.

14. Способ по п.п. 12 или 13, где расстройство выбрано из острого респираторного дистресс-синдрома, возрастной макулярной дегенерации, артрита, астмы, деменции при болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза, опосредованного антителами отторжения трансплантата,

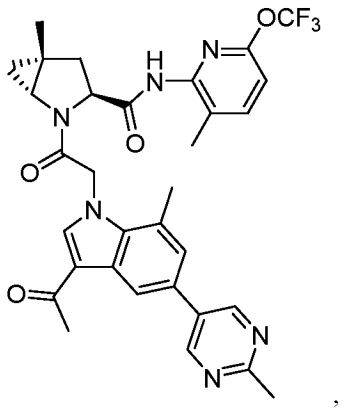
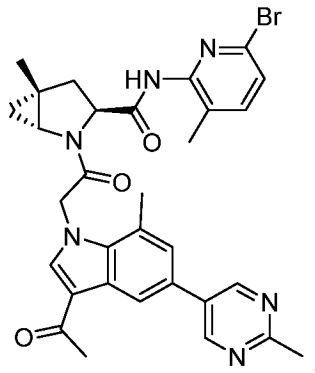
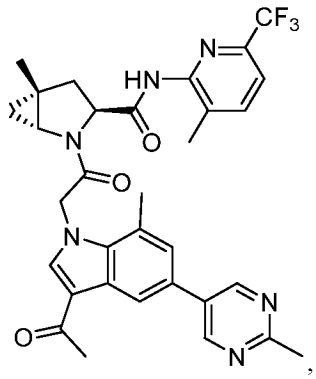
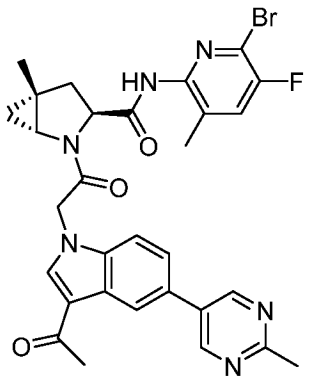
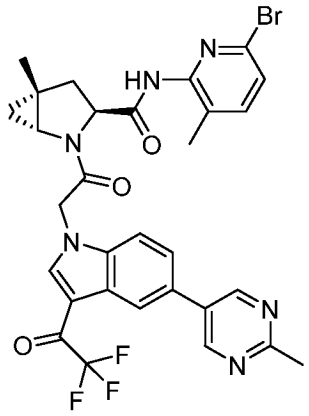
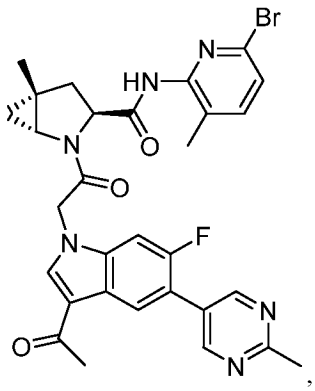
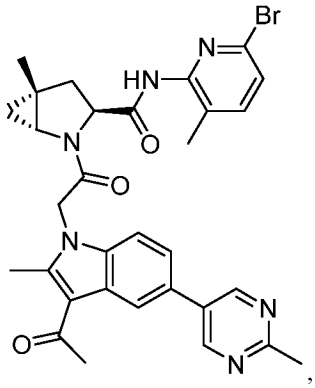
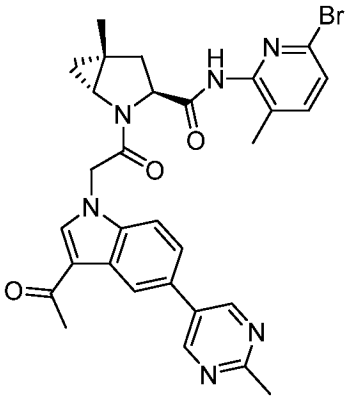
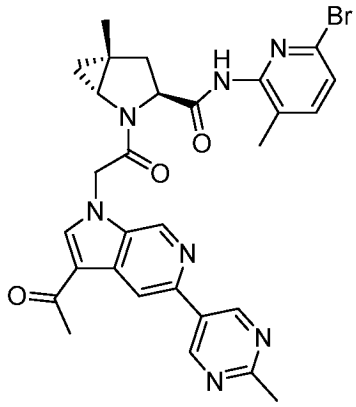
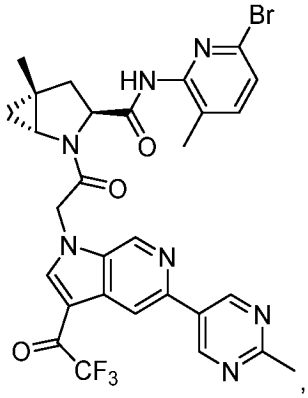
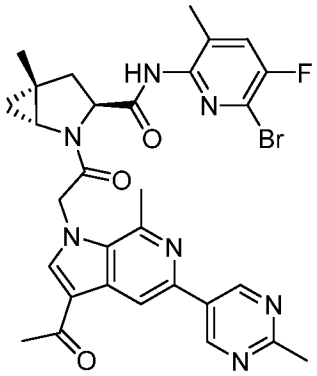
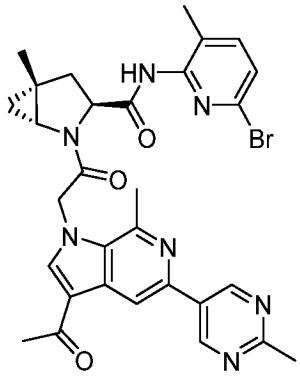
васкулита, ассоциированного с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами, антифосфолипидного синдрома, атипичного или типичного гемолитического уремического синдрома, сердечно-сосудистого заболевания, синдрома холодовой агглютинации, C3-гломерулопатии, хронической обструктивной болезни легких, цирроза, болезни Крона, C3-гломерулонефрита, диабетической ретинопатии, болезни плотного осадка, дерматомиозита, дерматита, приобретенного буллезного эпидермолиза, ожирения печени, фокально-сегментарного гломерулосклероза, географической атрофии сетчатки, гломерулонефрита, болезни «трансплантат против хозяина», синдрома Гийена-Барре, гемолитической анемии, гнойного гидраденита, IgA-нефропатии, ишемически-реперфузионного повреждения, печеночной недостаточности, воспаления печени, волчаночного нефрита, макулярного отека, мембранопролиферативного гломерулонефрита, мультифокальной моторной нейропатии, рассеянного склероза, миастении гравис, нейрооптикомиелита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), офтальмологического заболевания, панкреатита, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, пемфигоида, пузырчатки обыкновенной, преэклампсии, снижения скорости клубочковой фильтрации, реноваскулярного расстройства, респираторного заболевания, отслоения сетчатки, ревматоидного артрита, склеродермии, сепсиса, связанного с токсином Шига E. coli гемолитического уремического синдрома, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки, черепно-мозговой травмы, язвенного колита и увеита.

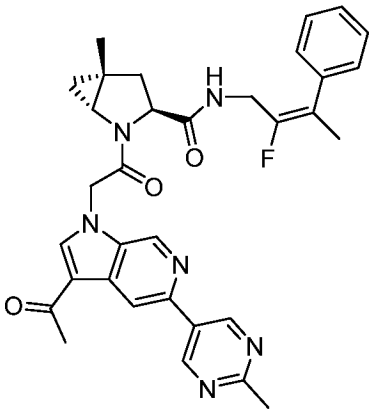
15. Способ по п.14, где расстройство представляет собой возрастную макулярную дегенерацию, C3-гломерулонефрит, хроническую обструктивную болезнь легких, болезнь плотного осадка, географическую атрофию сетчатки, IgA-нефропатию, волчаночный нефрит, макулярный отек, миастению гравис, нейрооптикомиелит, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации, реноваскулярное расстройство, ревматоидный артрит, серповидно-клеточную анемию, системную красную волчанку или увеит.

16. Способ по п.14, где расстройство представляет собой диабетическую ретинопатию, макулярный отек, системную красную волчанку или увеит.

17. Способ по п. 16, где расстройство представляет собой идиопатический передний увеит, увеит, связанный с HLA-B27, герпетический кератоувеит, синдром Познера-Шлоссмана, гетерохромный иридоциклит Фукса или цитомегаловирусный передний увеит, аутоиммунный увеит, инфекционный увеит, задний увеит, пан-увеит, увеит Бехчета или промежуточный увеит.

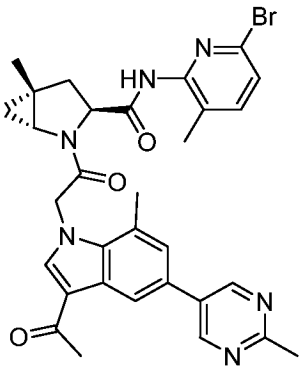
18. Способ по п.16 или 17, где соединение представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или



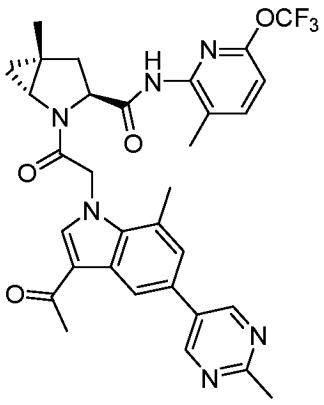
или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п.18, где соединение представляет собой:

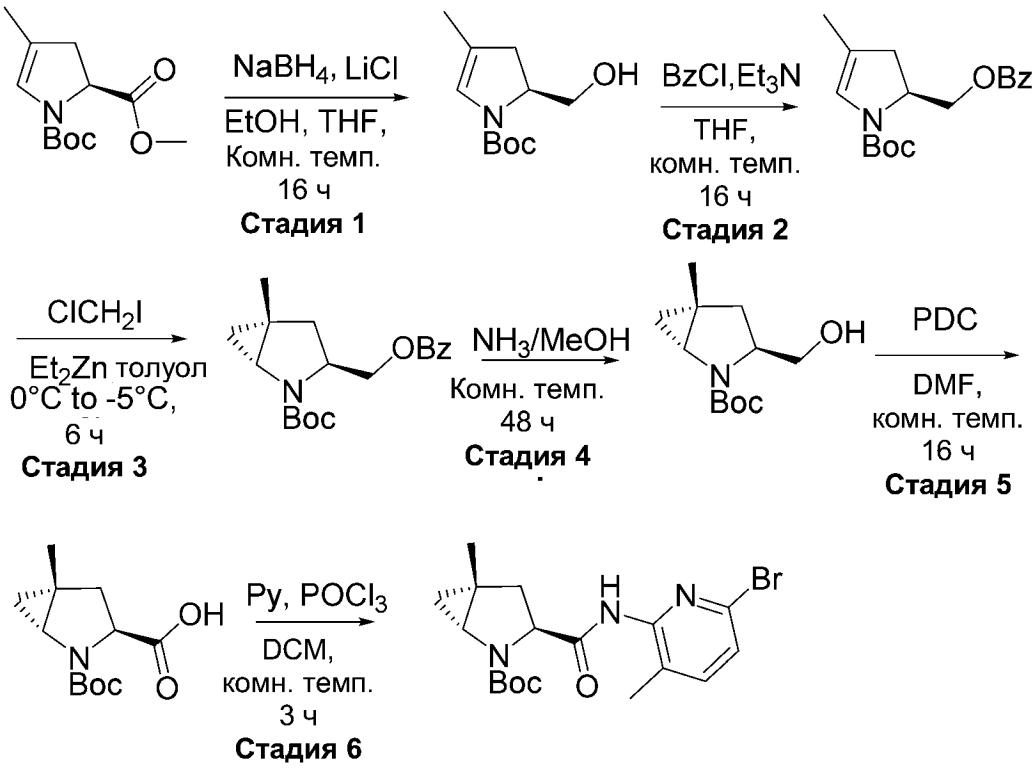


или его фармацевтически приемлемую соль.

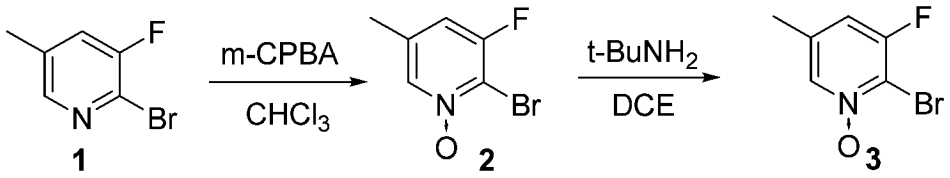
20. Способ по п.18, где соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

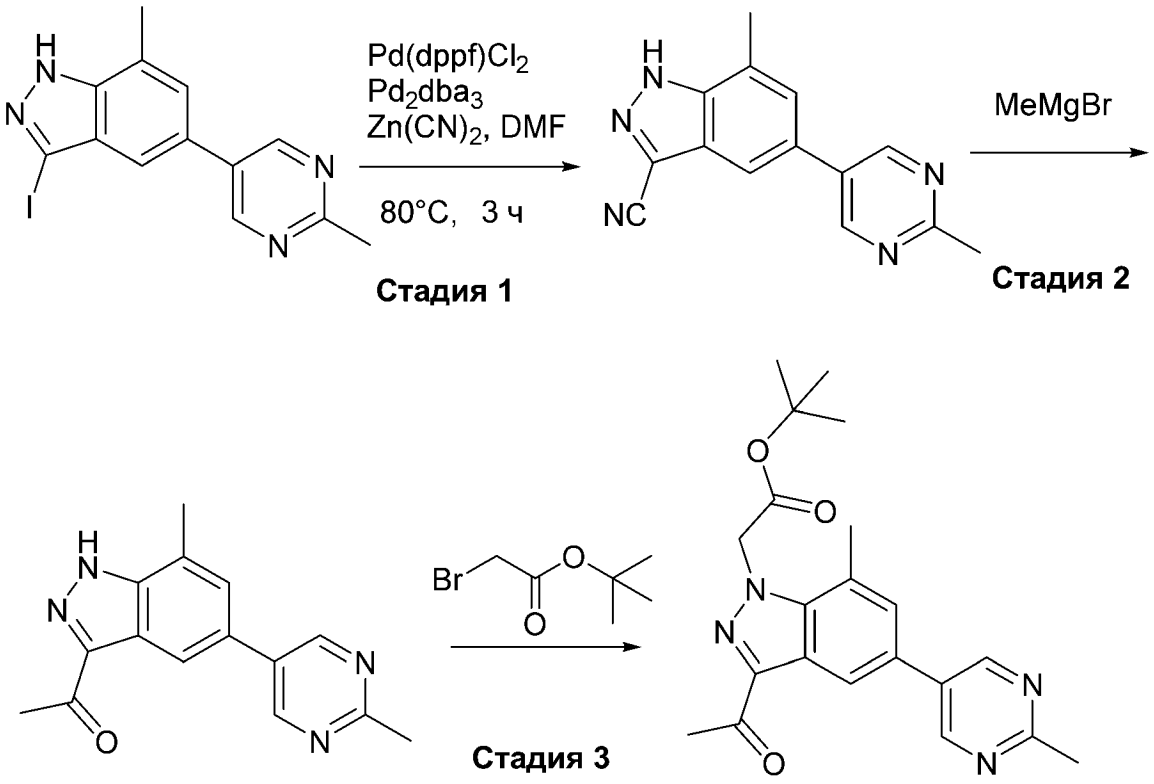

NaBH4, LiCl
EtOH, THF,
Комн. темп.
16 ч
Стадия 1
BzCl,Et3N
THF,
комн. темп.
16 ч
Стадия 2
ClCH2I
Et2Zn толуол
0°C to -5°C,
6 ч
Стадия 3
NH3/MeOH
Комн. темп.
48 ч
Стадия 4
PDC
DMF,
комн. темп.
16 ч
Стадия 5
Py, POCl3
DCM,
комн. темп.
3 ч
Стадия 6
Boc
OH
OBz
Br

ФИГ. 1

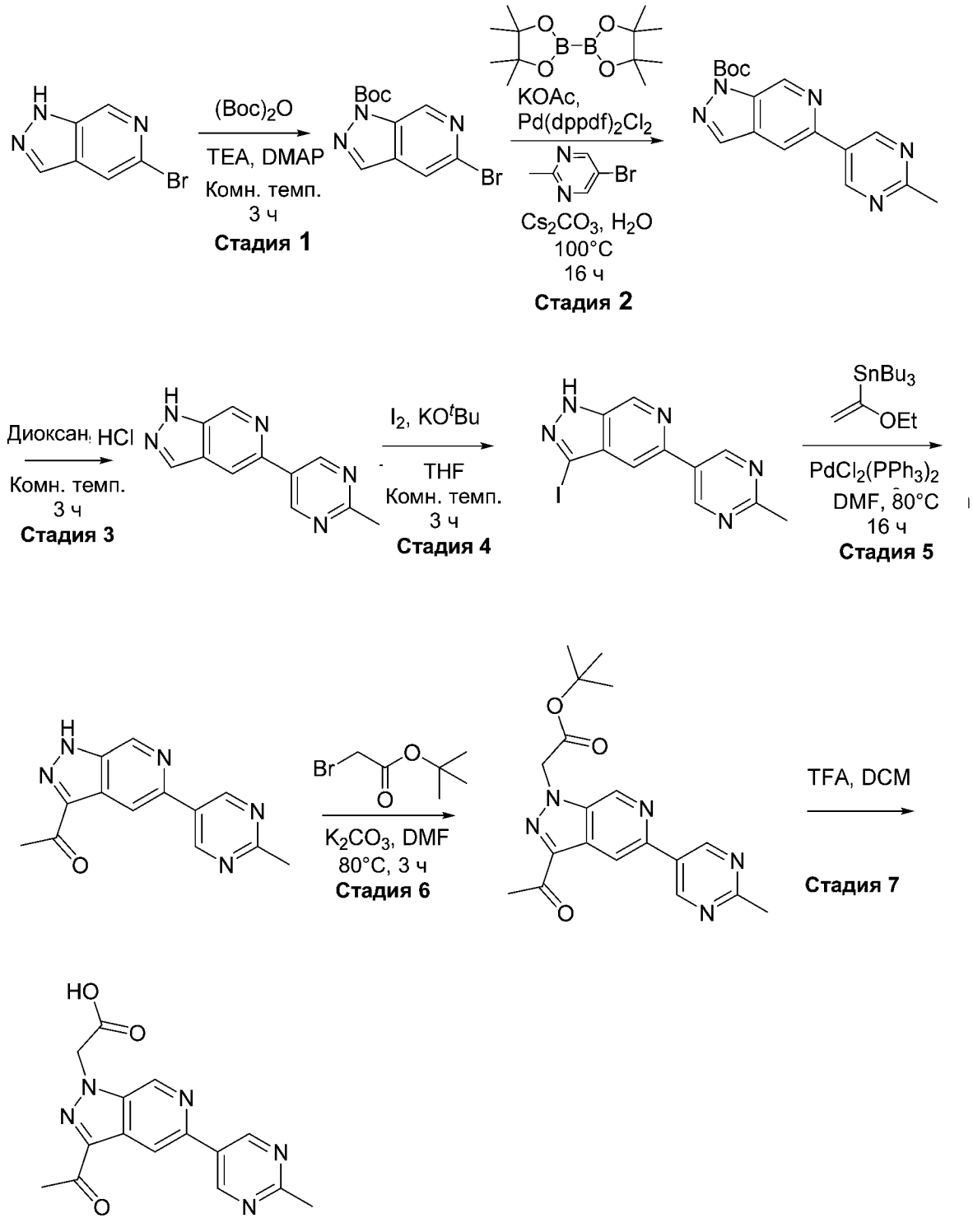



Rxn#1: 2.4 г из 2.5 г **1**

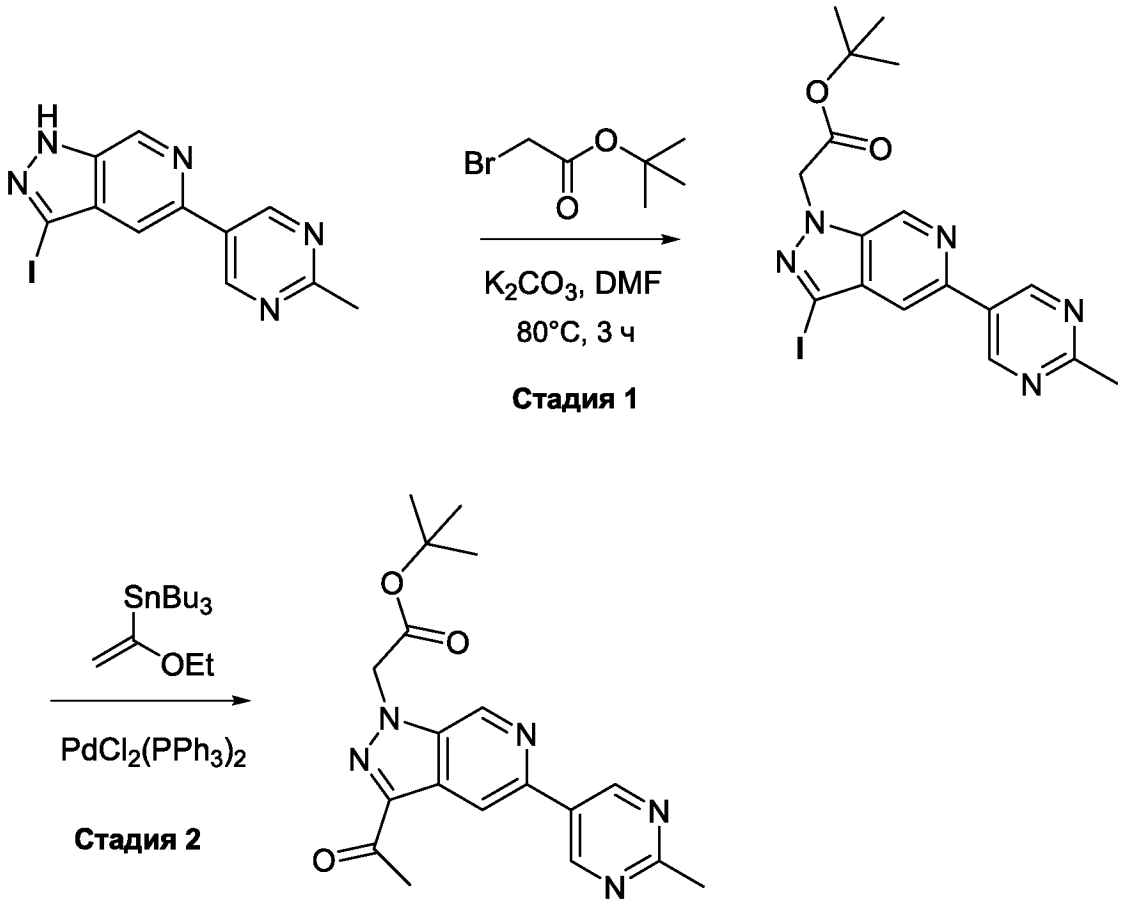
ФИГ. 2


Pd(dppf)Cl2
Pd2dba3
Zn(CN)2, DMF
80°C, 3 ч
Стадия 1
MeMgBr
Стадия 2
Br
Стадия 3

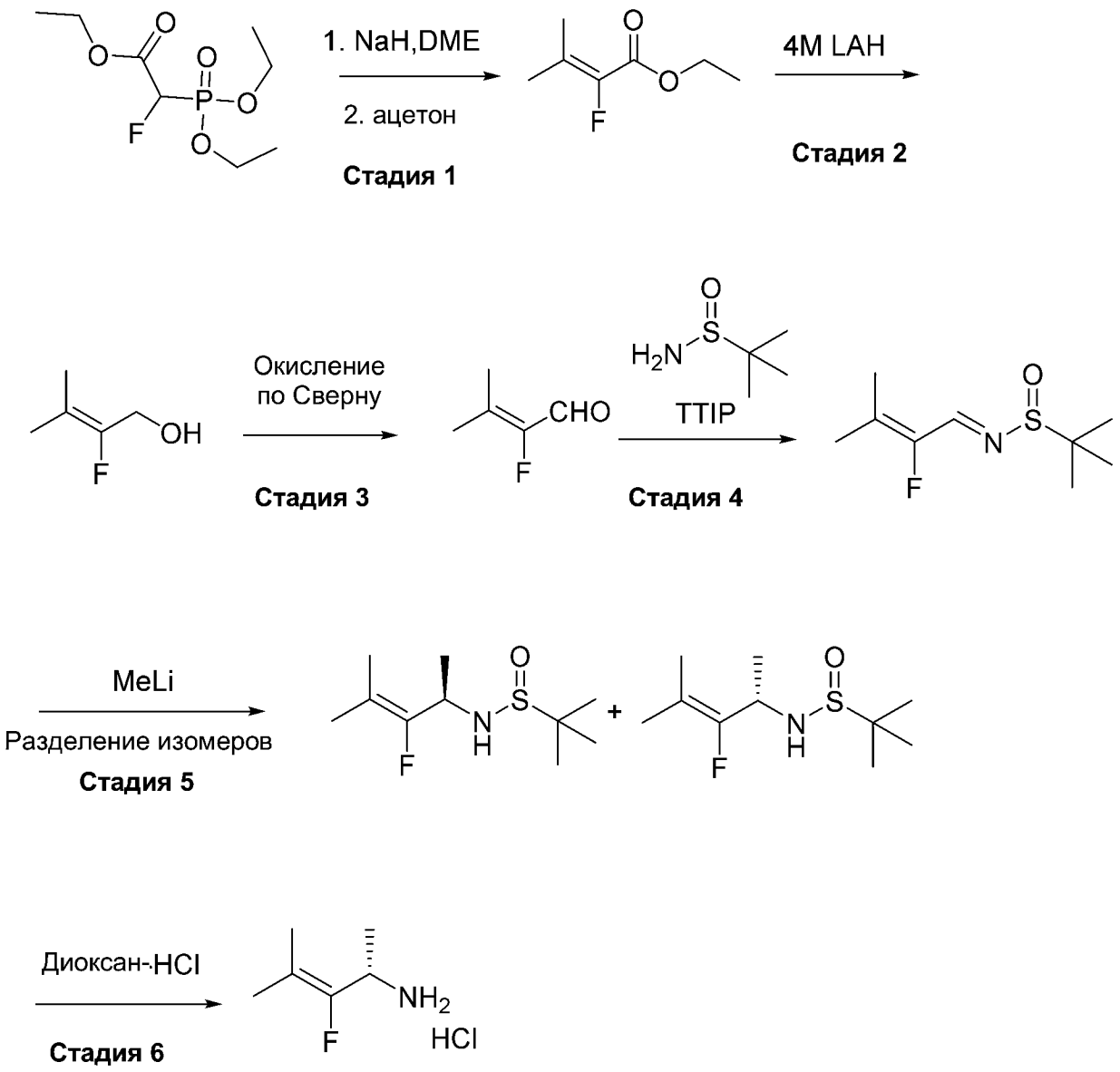
ФИГ. 3


(Boc)2O
TEA, DMAP
Комн. темп.
3 ч
Стадия 1
KOAc,
Pd(dppdf)2Cl2
Cs2CO3, H2O
100°C
16 ч
Стадия 2
Диоксан, HCl
Комн. темп.
3 ч
Стадия 3
I2, KOtBu
THF
Комн. темп.
3 ч
Стадия 4
SnBu3
OEt
PdCl2(PPh3)2
DMF, 80°C
16 ч
Стадия 5
K2CO3, DMF
80°C, 3 ч
Стадия 6
TFA, DCM
Стадия 7

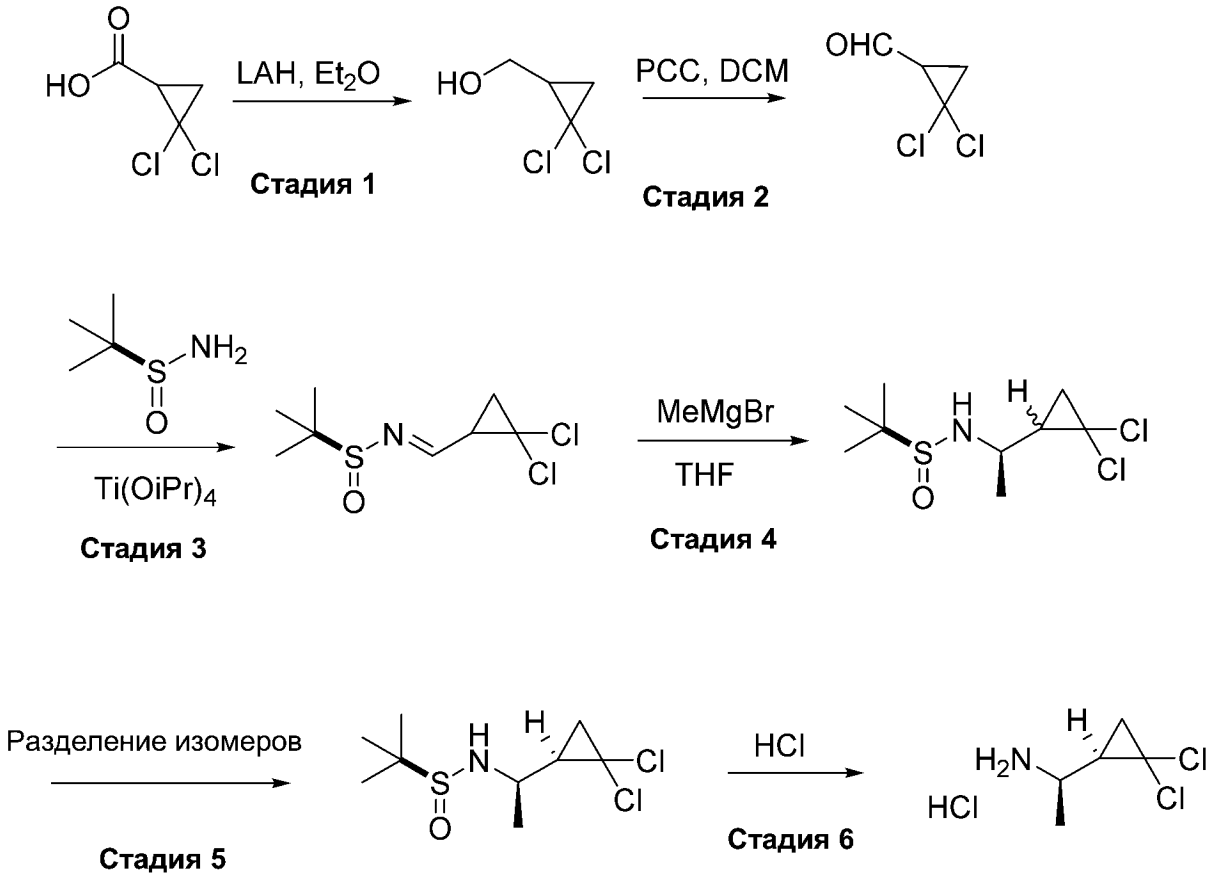
ФИГ. 4



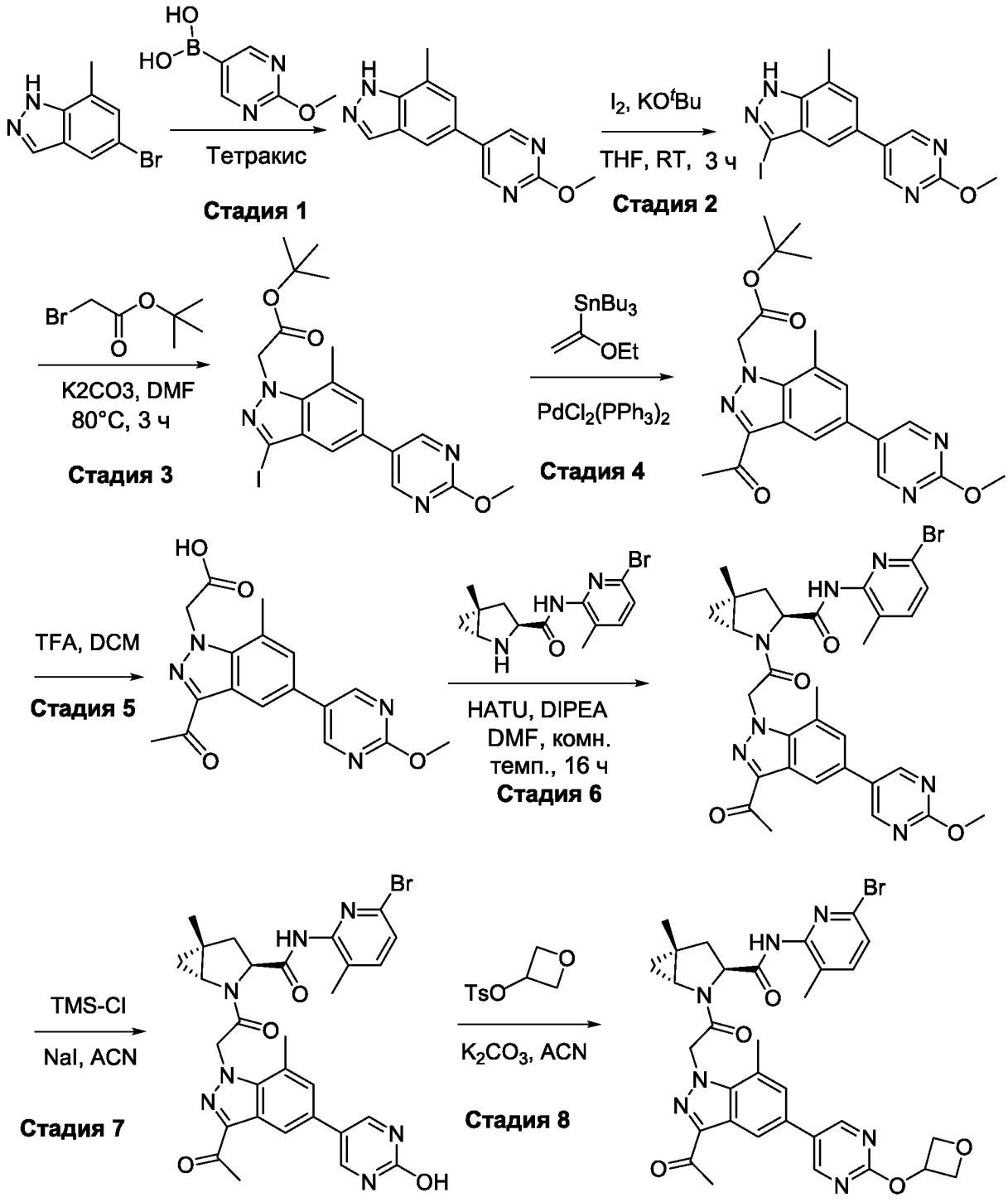

ФИГ. 5


1. NaH,DME
2. ацетон
Стадия 1
4M LAH
Стадия 2
Окисление
по Сверну
Стадия 3
TTIP
Стадия 4
MeLi
Разделение изомеров
Стадия 5
Диоксан-HCl
Стадия 6

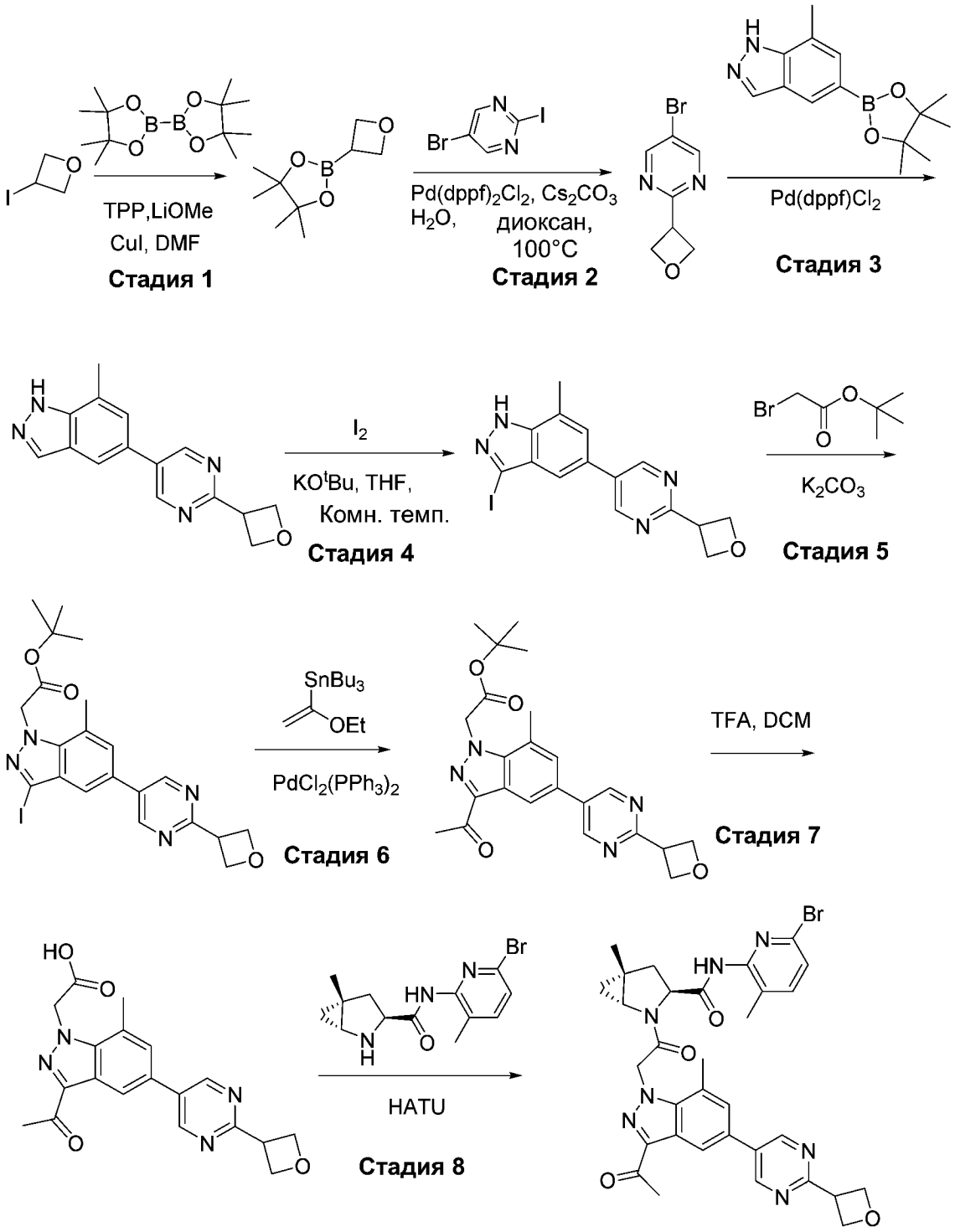
ФИГ. 6


LAH, Et2O
Стадия 1
PCC, DCM
Стадия 2
Ti(OiPr)4
Стадия 3
MeMgBr
THF
Стадия 4
Разделение изомеров
Стадия 5
HCl
Стадия 6

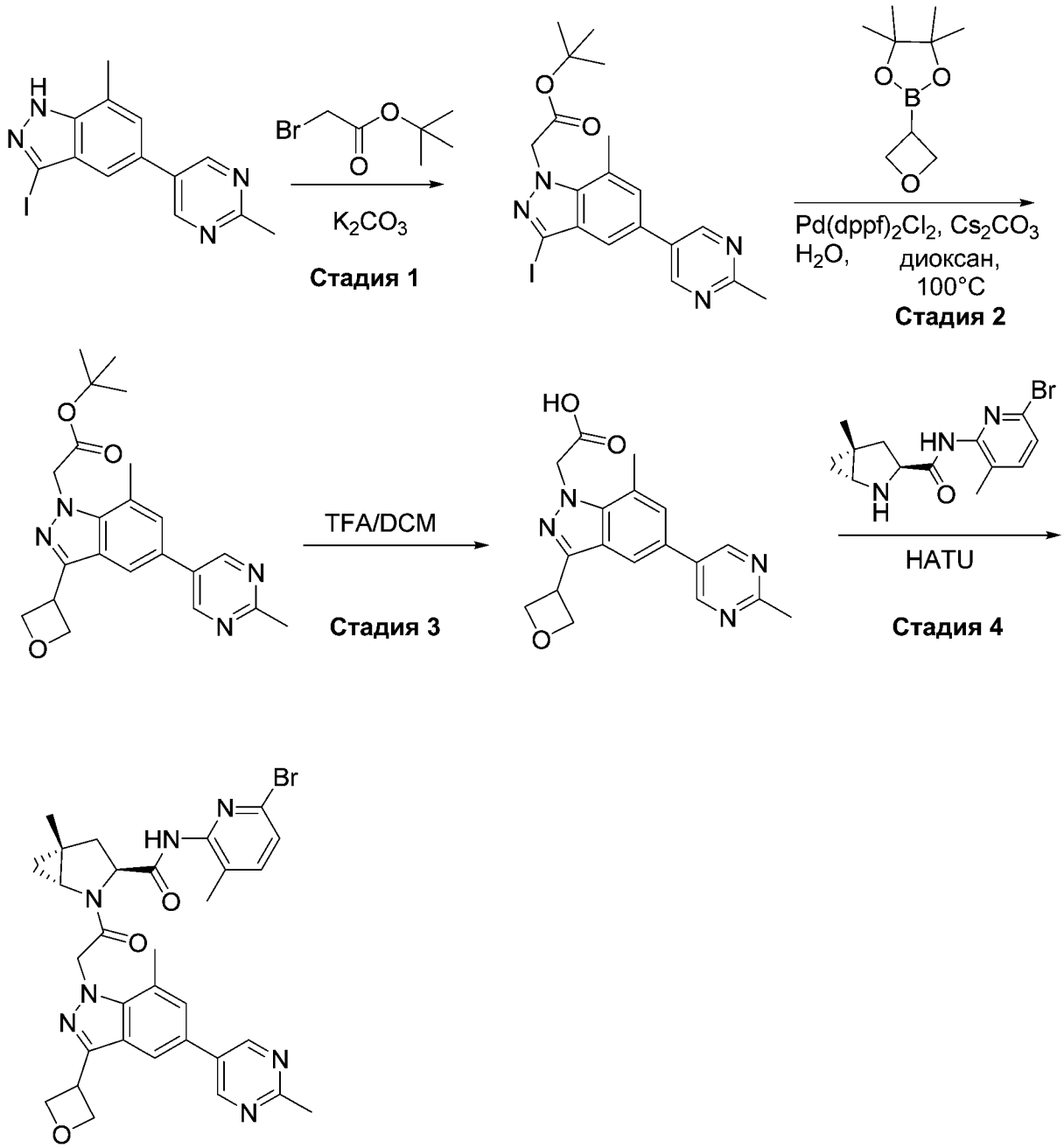
ФИГ. 7


Тетракис
Стадия 1
I2, KOtBu
THF, RT, 3 ч
Стадия 2
K2CO3, DMF
80°C, 3 ч
Стадия 3
SnBu3
OEt
PdCl2(PPh3)2
Стадия 4
TFA, DCM
Стадия 5
HATU, DIPEA
DMF, комн.
темп., 16 ч
Стадия 6
TMS-Cl
NaI, ACN
Стадия 7
K2CO3, ACN
Стадия 8

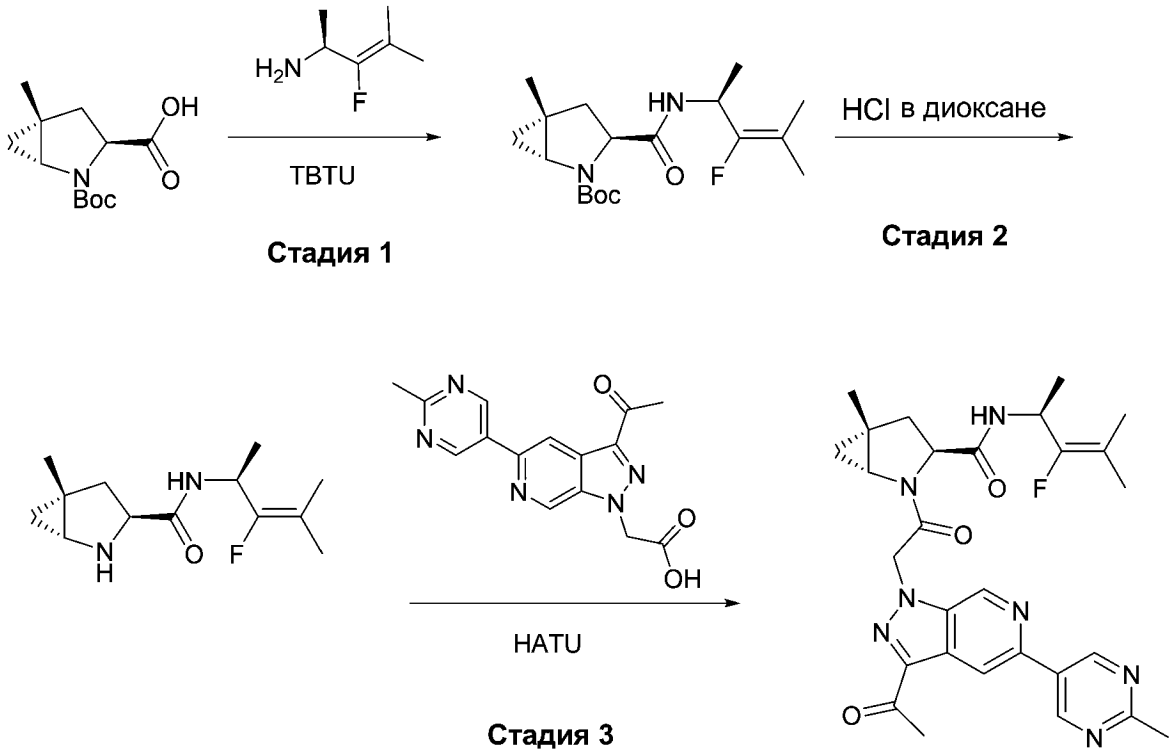
ФИГ. 8


TPP,LiOMe
CuI, DMF
Стадия 1
Pd(dppf)2Cl2, Cs2CO3
H2O, диоксан,
100°C
Стадия 2
Pd(dppf)Cl2
Стадия 3
I2
KOtBu, THF,
Комн. темп.
Стадия 4
K2CO3
Стадия 5
SnBu3
OEt
PdCl2(PPh3)2
Стадия 6
TFA, DCM
Стадия 7
HATU
Стадия 8

ФИГ. 9

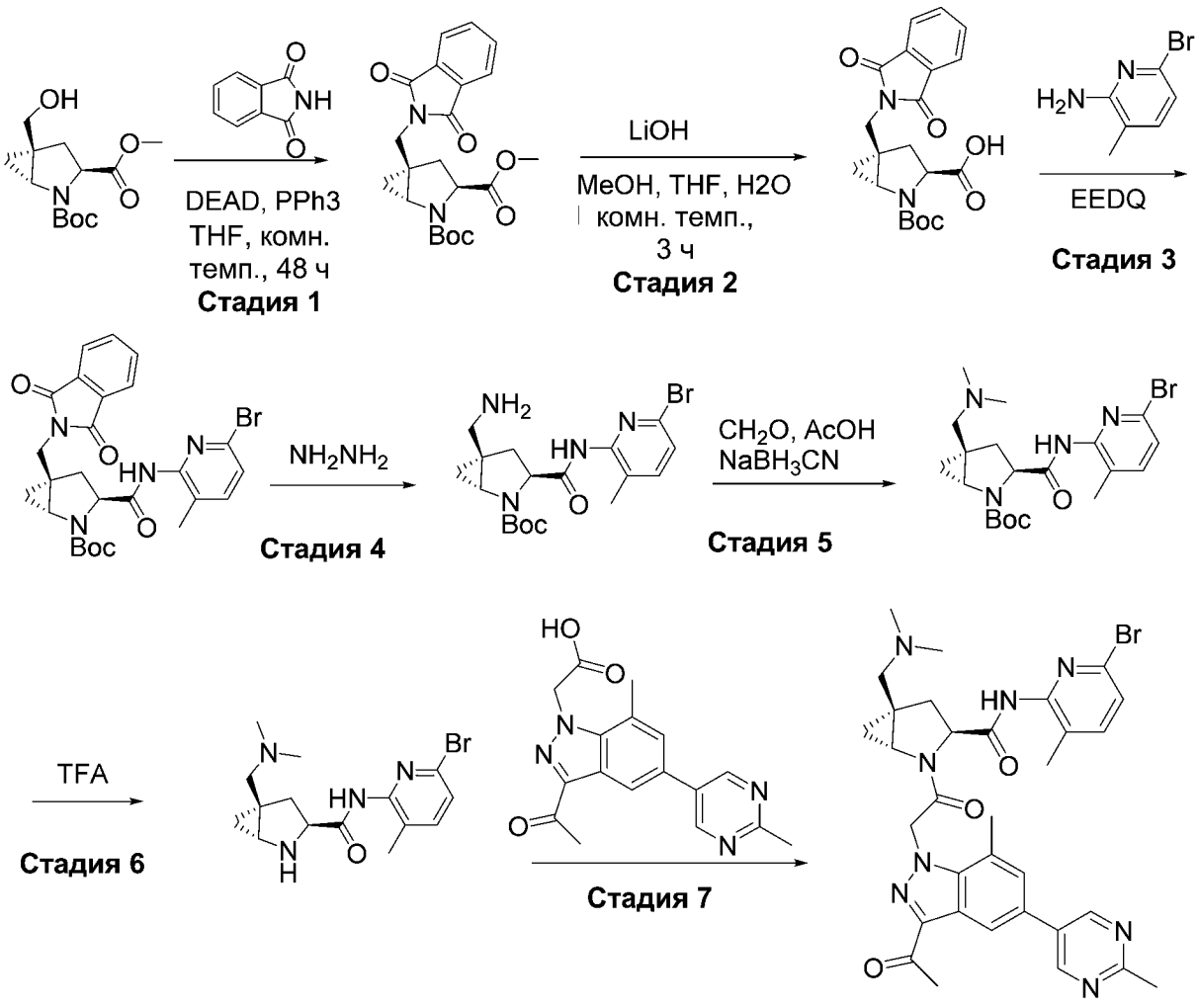

Br
O
O
K2CO3
Стадия 1
Pd(dppf)2Cl2, Cs2CO3
H2O,
диоксан,
100°C
Стадия 2
TFA/DCM
Стадия 3
HATU
Стадия 4
HO
HN
Br

ФИГ. 10

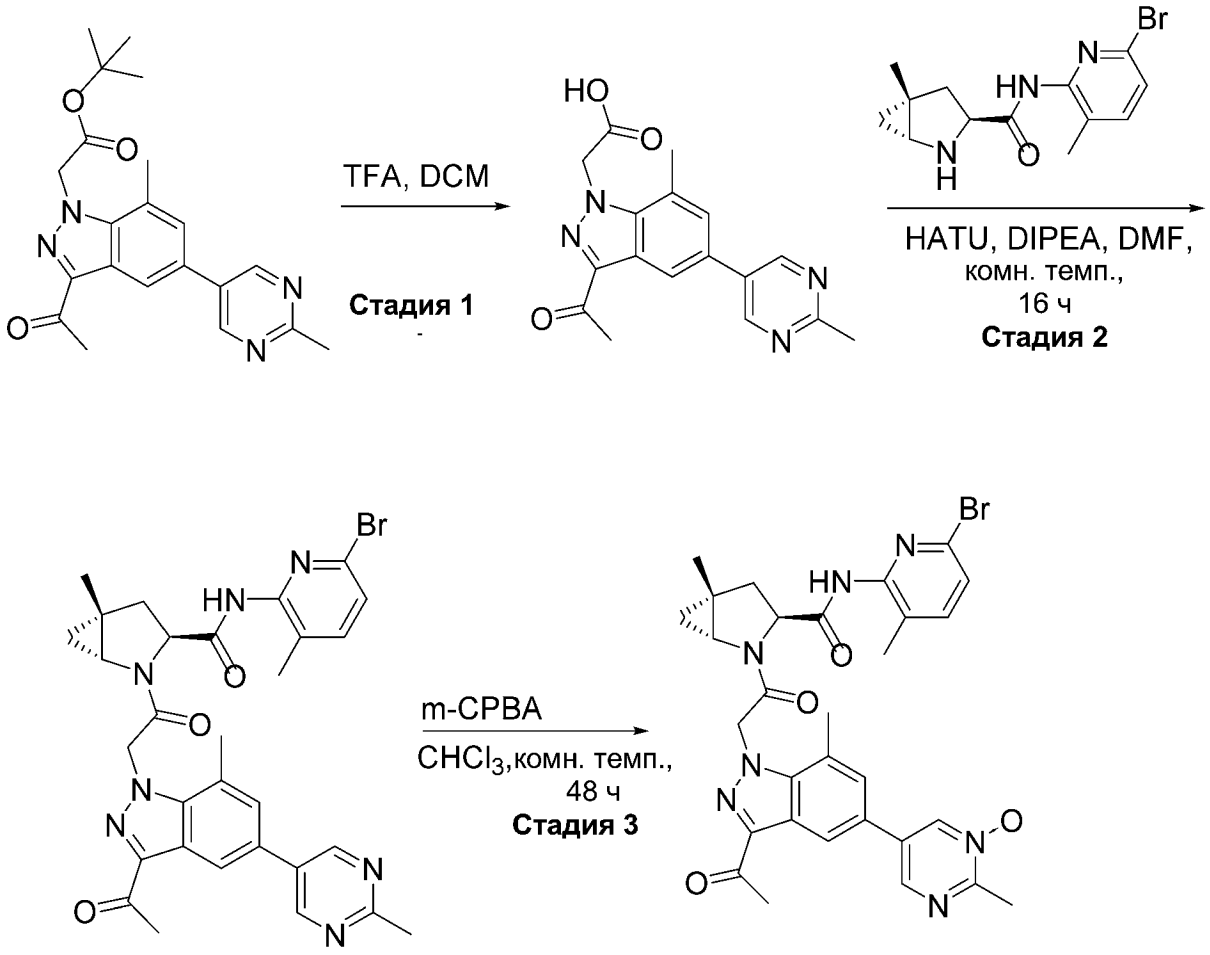


OH
N
Boc
O
H2N
F
TBTU
Стадия 1
HN
N
Boc
O
F
HCl в диоксане
Стадия 2
HN
N
H
O
F
N
N
O
N
N
N
O
OH
HATU
Стадия 3
HN
N
O
F
O
N
N
N
O
N
N

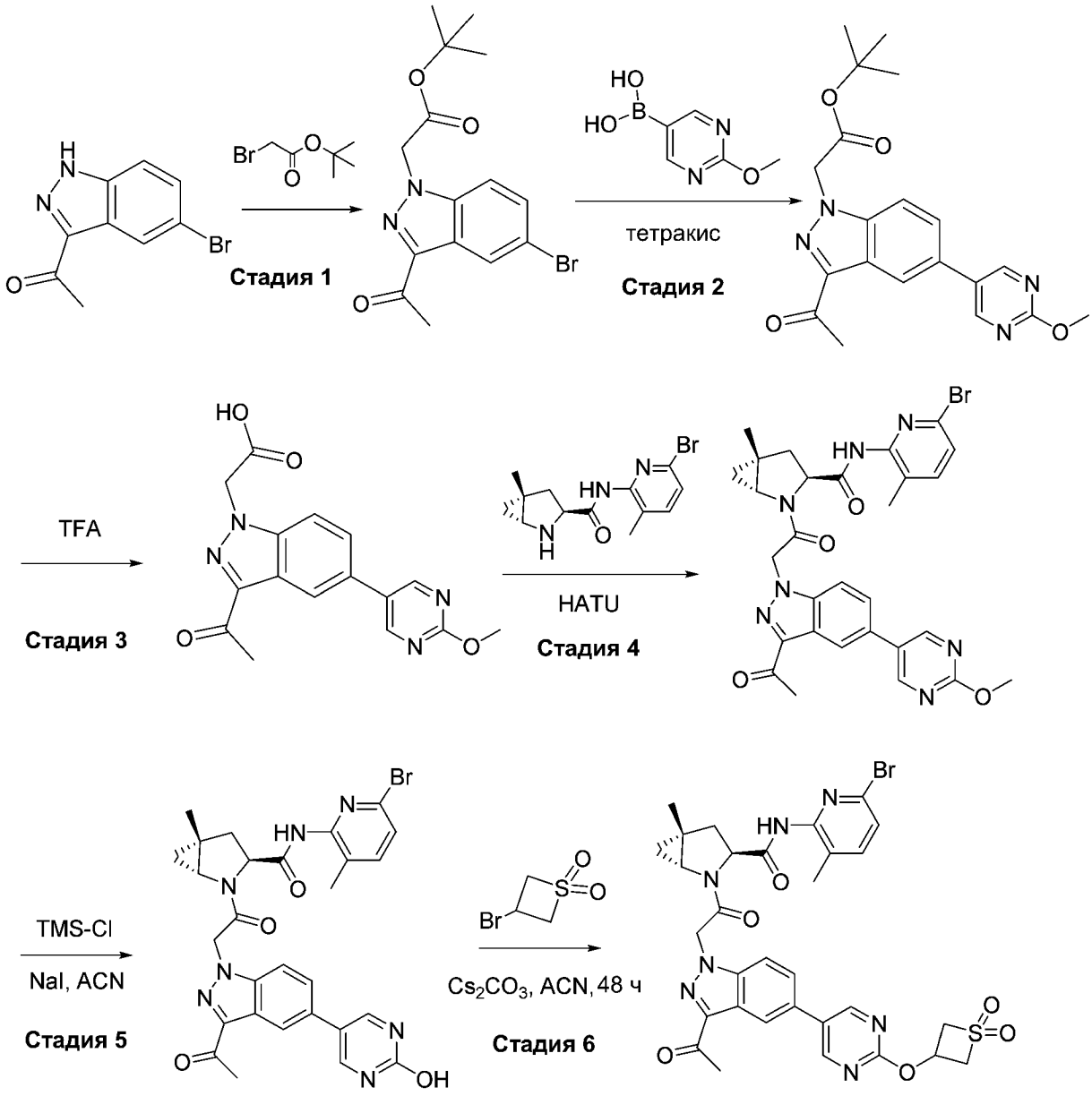

ФИГ. 11


DEAD, PPh3
THF, комн. темп., 48 ч
Стадия 1
LiOH
MeOH, THF, H2O
комн. темп., 3 ч
Стадия 2
EEDQ
Стадия 3
NH2NH2
Стадия 4
CH2O, AcOH
NaBH3CN
Стадия 5
TFA
Стадия 6
Стадия 7

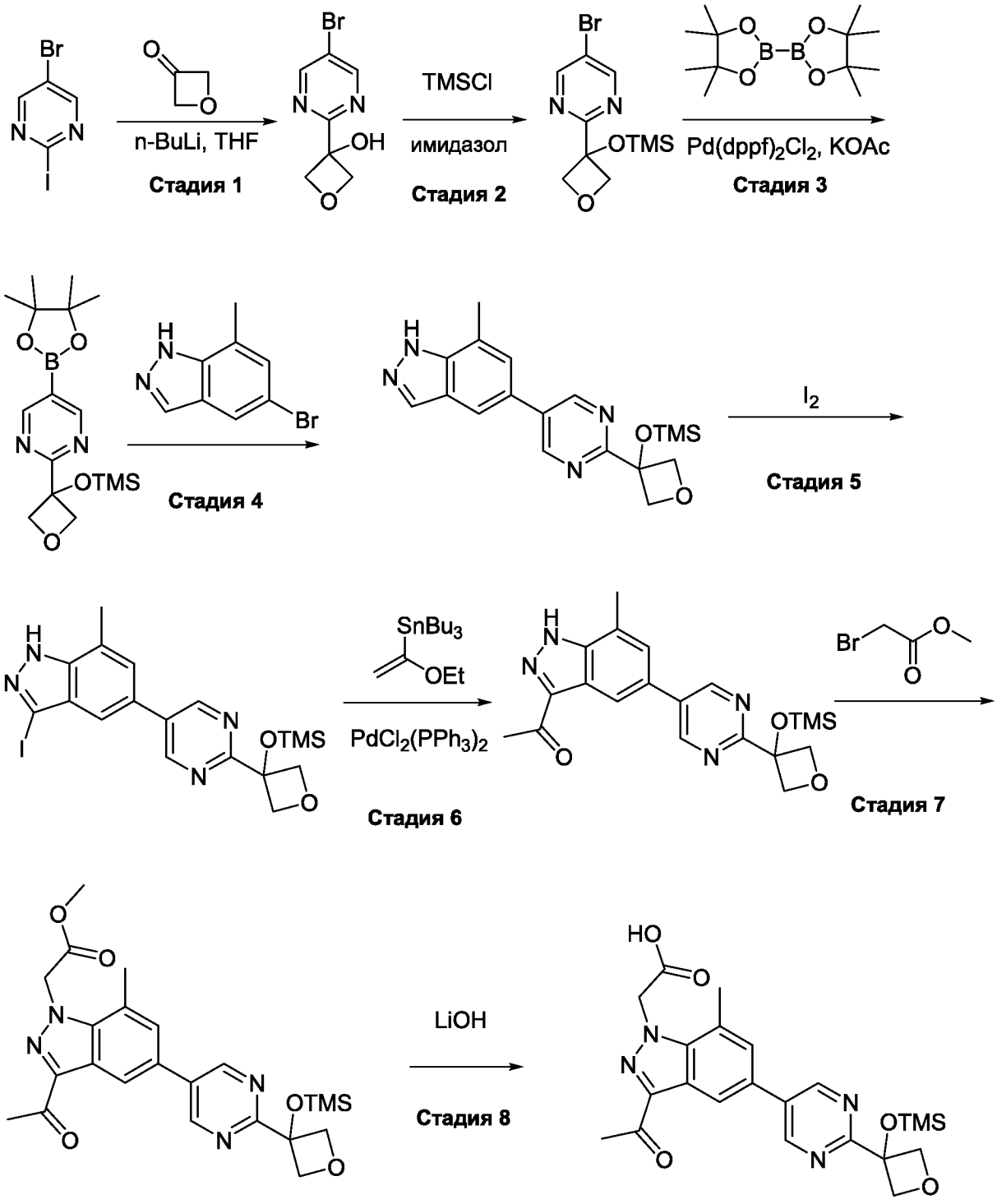
ФИГ. 12


TFA, DCM
Стадия 1
HATU, DIPEA, DMF,
комн. темп.,
16 ч
Стадия 2
m-CPBA
CHCl3,комн. темп.,
48 ч
Стадия 3

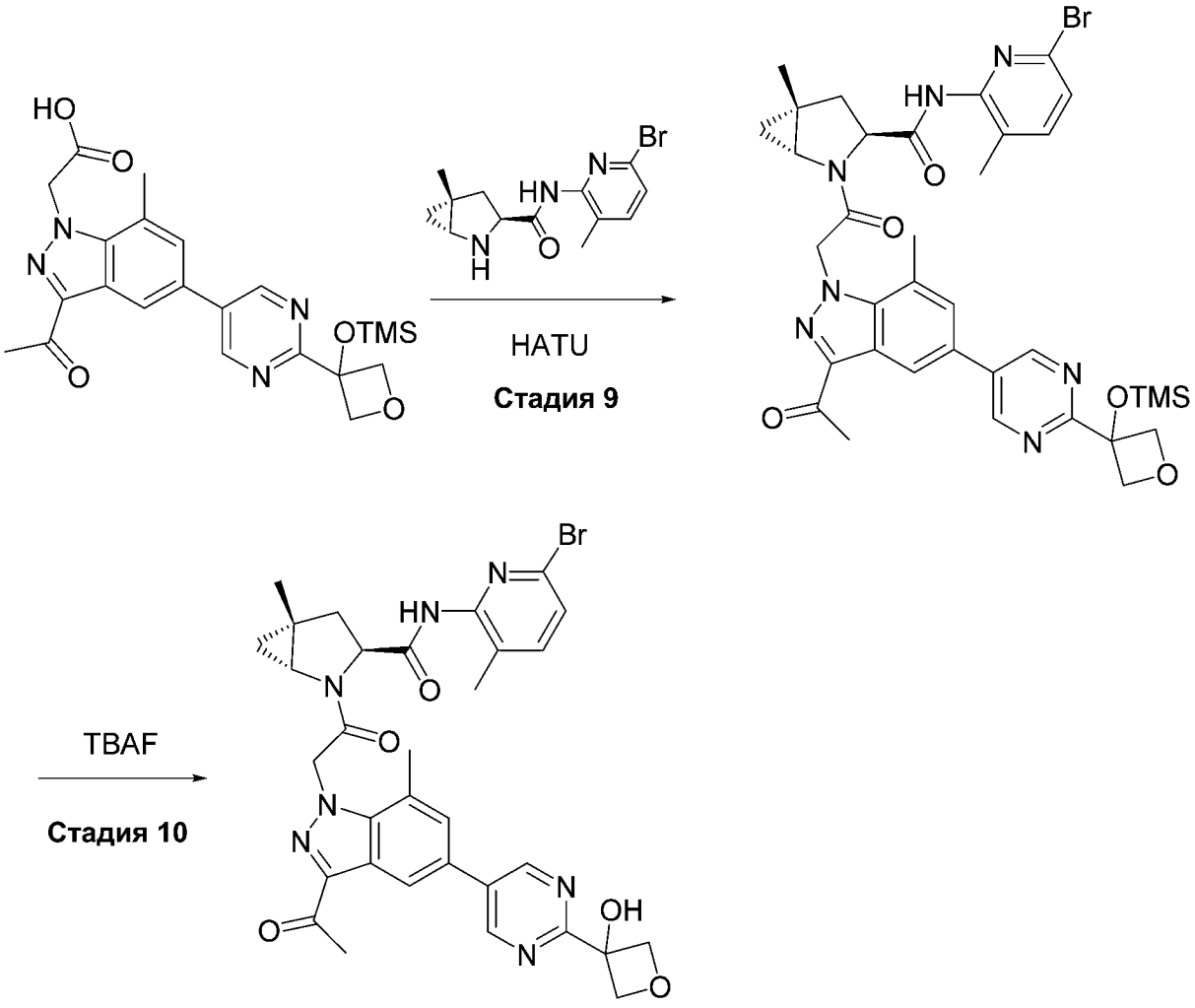
ФИГ. 13


Стадия 1
тетракис
Стадия 2
TFA
Стадия 3
HATU
Стадия 4
TMS-CI
NaI, ACN
Стадия 5
$Cs_2CO_3$, ACN, 48 ч
Стадия 6

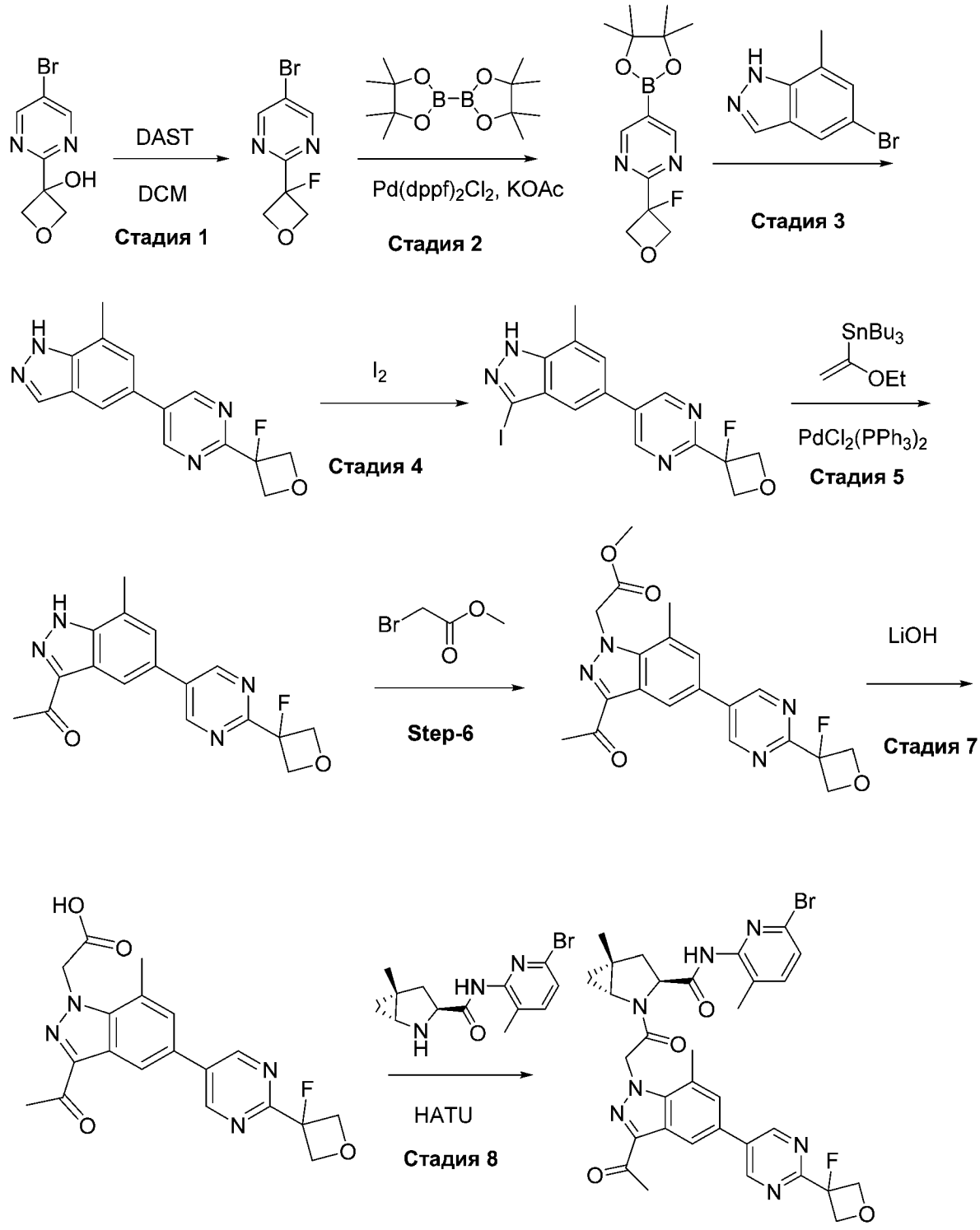
ФИГ. 14


n-BuLi, THF
Стадия 1
TMSCl
имидазол
Стадия 2
Pd(dppf)2Cl2, KOAc
Стадия 3
Стадия 4
I2
Стадия 5
SnBu3
OEt
PdCl2(PPh3)2
Стадия 6
Стадия 7
LiOH
Стадия 8

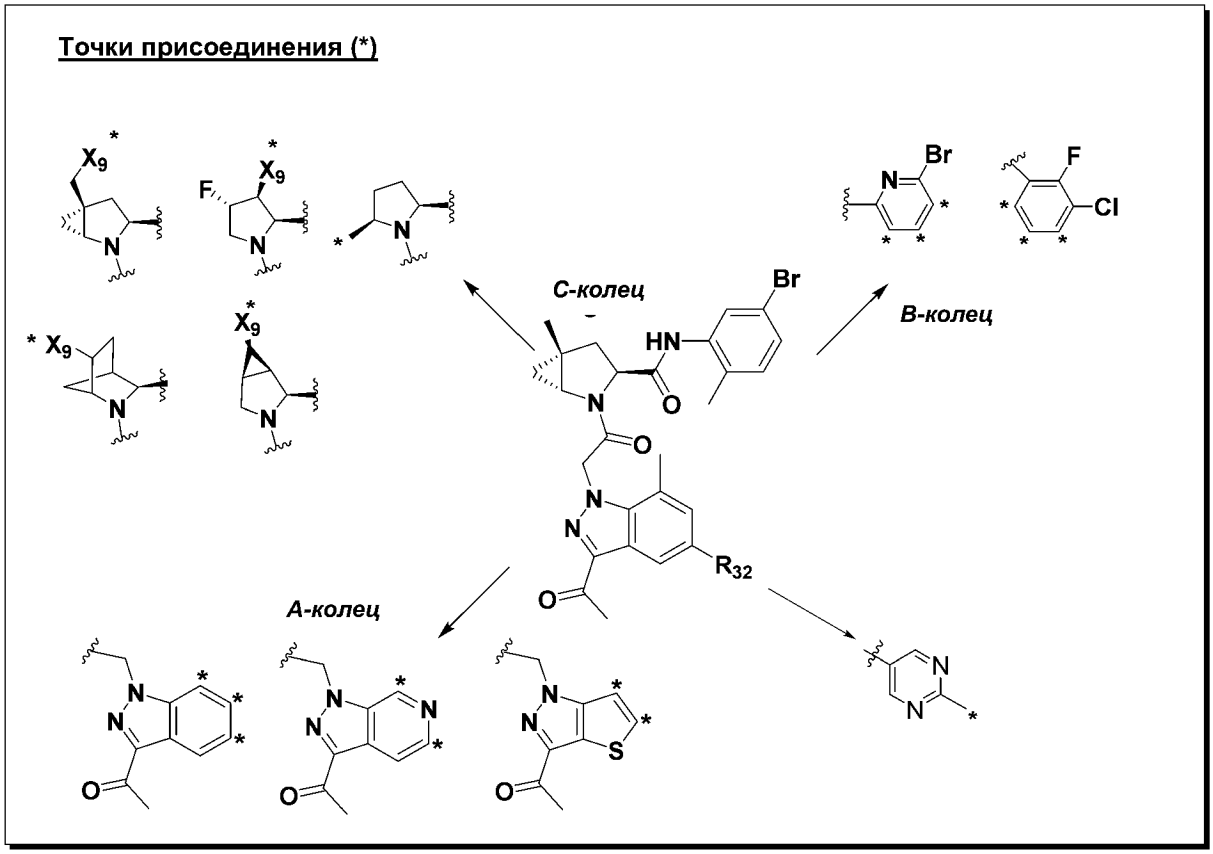
ФИГ. 15A


HO
O
N
N
O
N
N
OTMS
O
Br
N
HN
N
H
O
HATU
Стадия 9
Br
N
HN
O
N
O
N
N
O
N
N
OTMS
O
TBAF
Стадия 10
Br
N
HN
O
N
O
N
N
O
N
N
OH
O

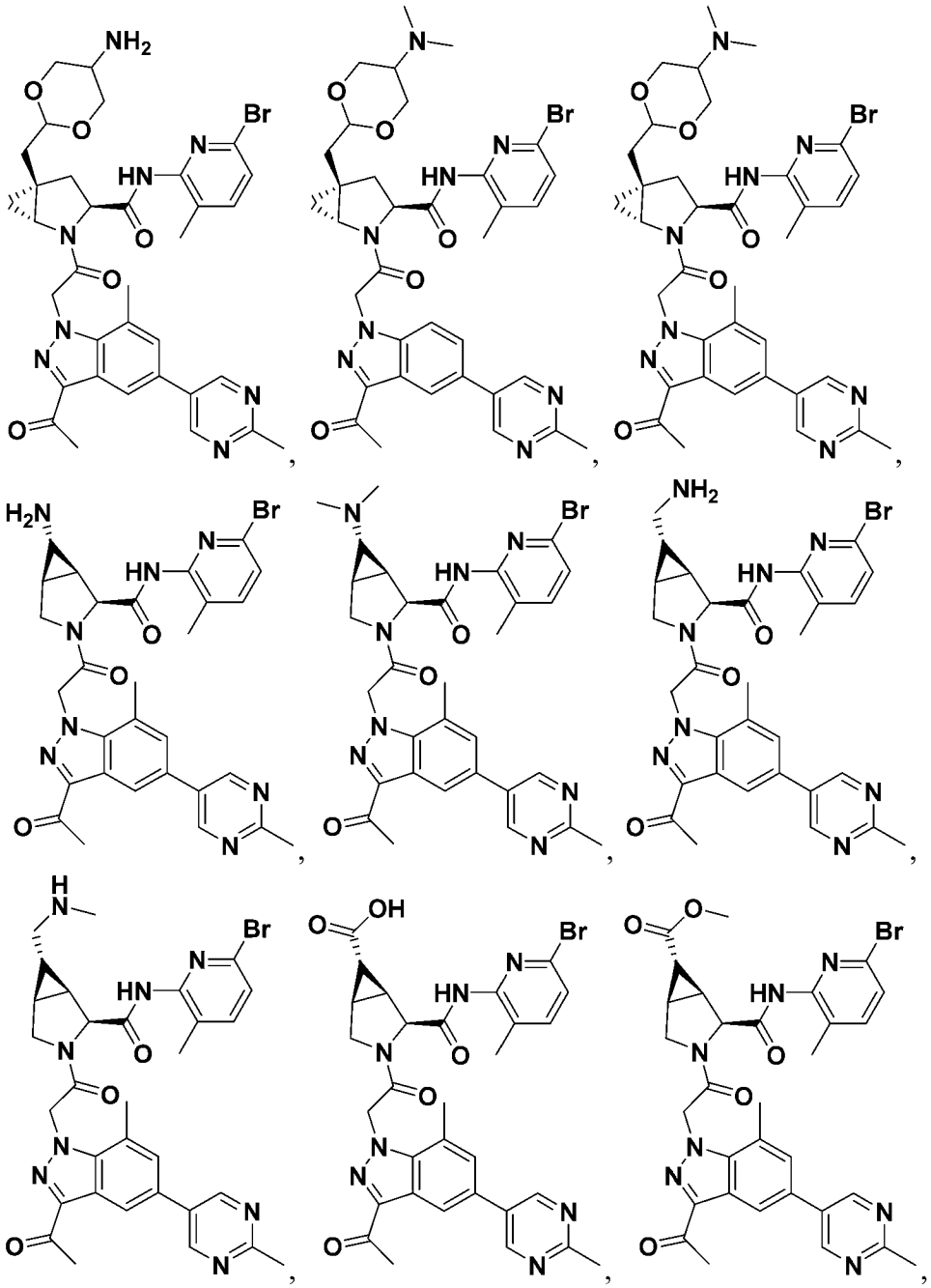
ФИГ. 15B


DAST
DCM
Стадия 1
Pd(dppf)2Cl2, KOAc
Стадия 2
Стадия 3
I2
Стадия 4
SnBu3
OEt
PdCl2(PPh3)2
Стадия 5
Step-6
LiOH
Стадия 7
HATU
Стадия 8

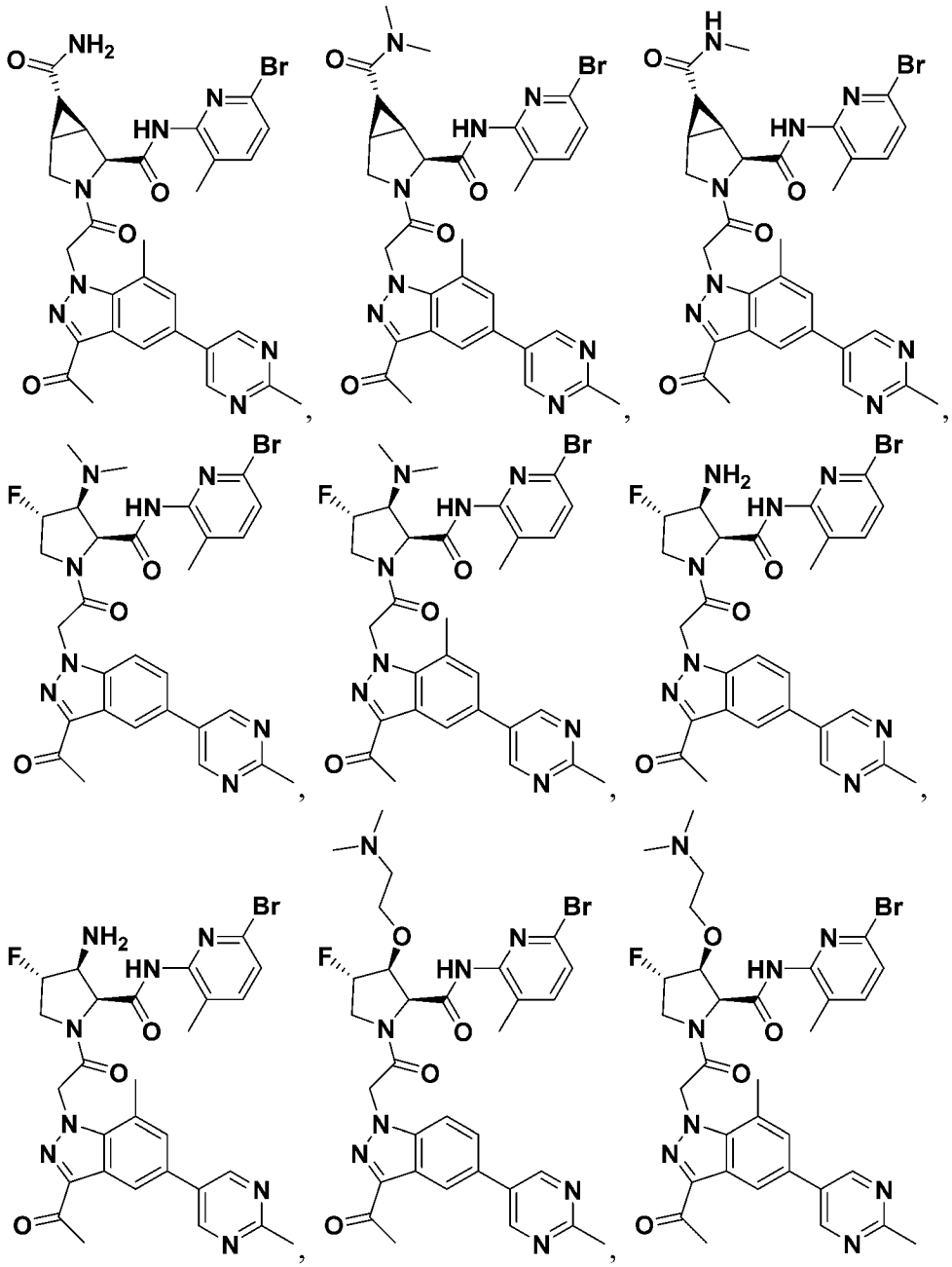
ФИГ. 16


Точки присоединения (*)
C-колец
B-колец
A-колец
Br
F
Cl
HN
O
N
S
R32
X9

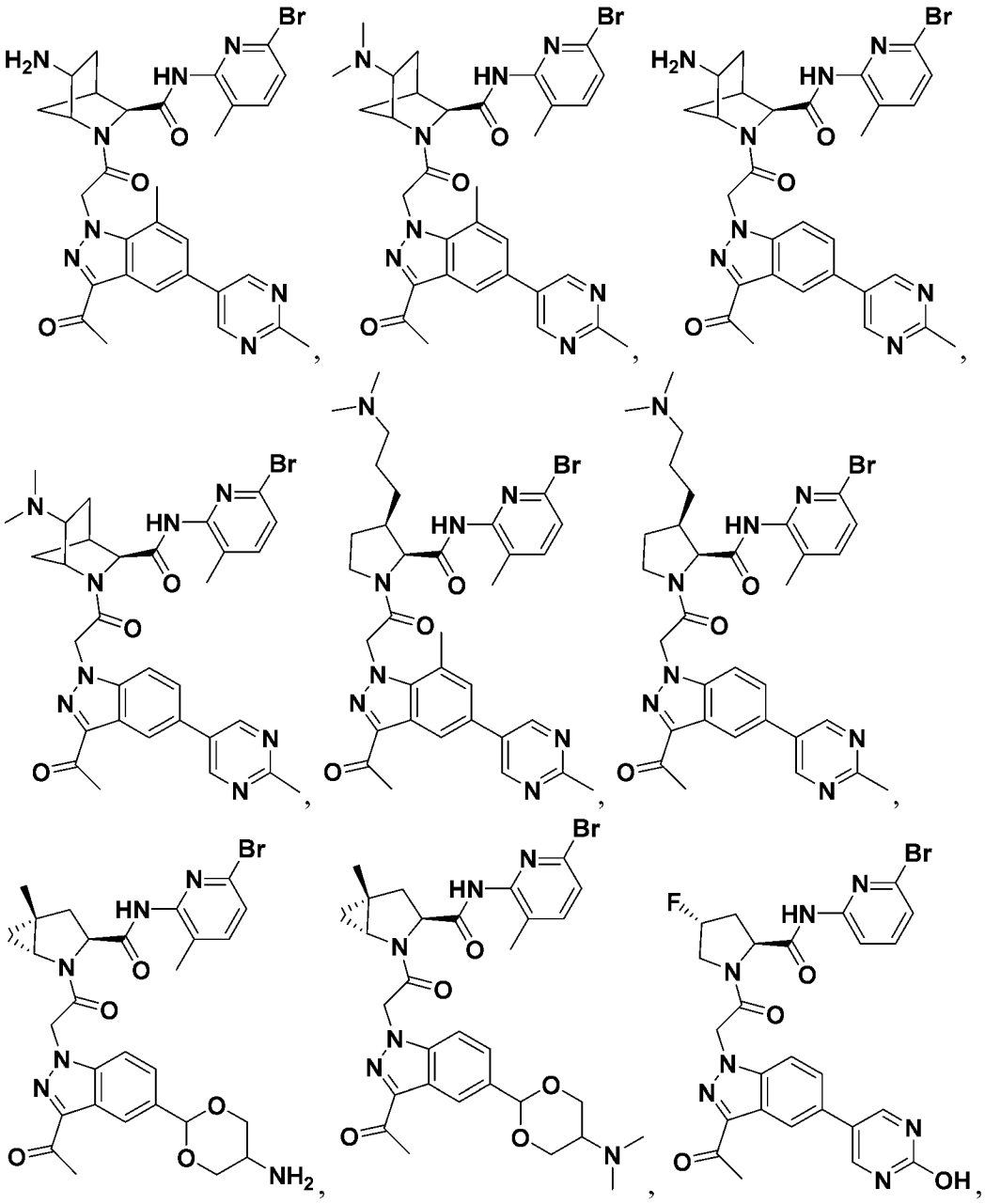
ФИГ17



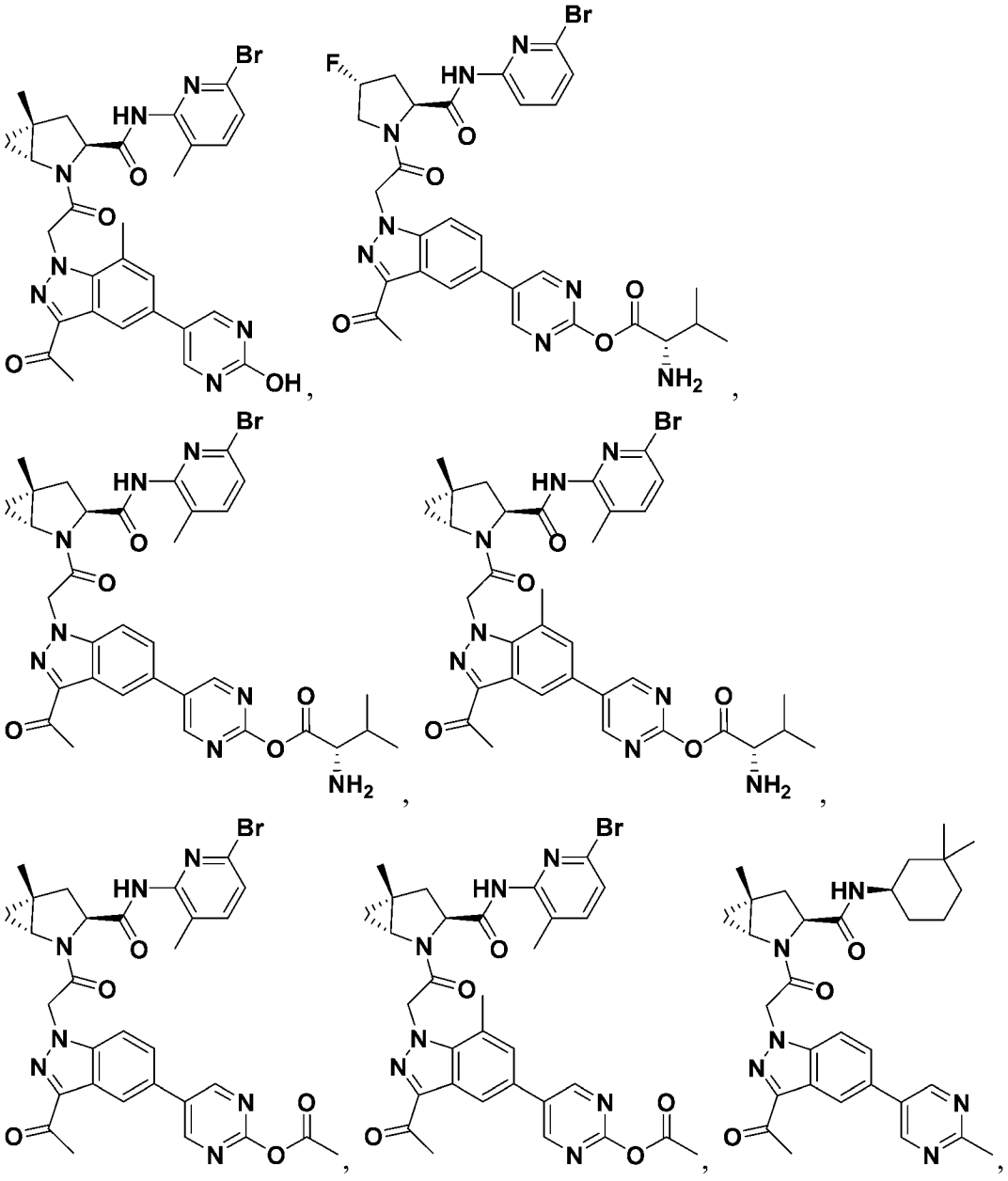
ФИГ. 18A



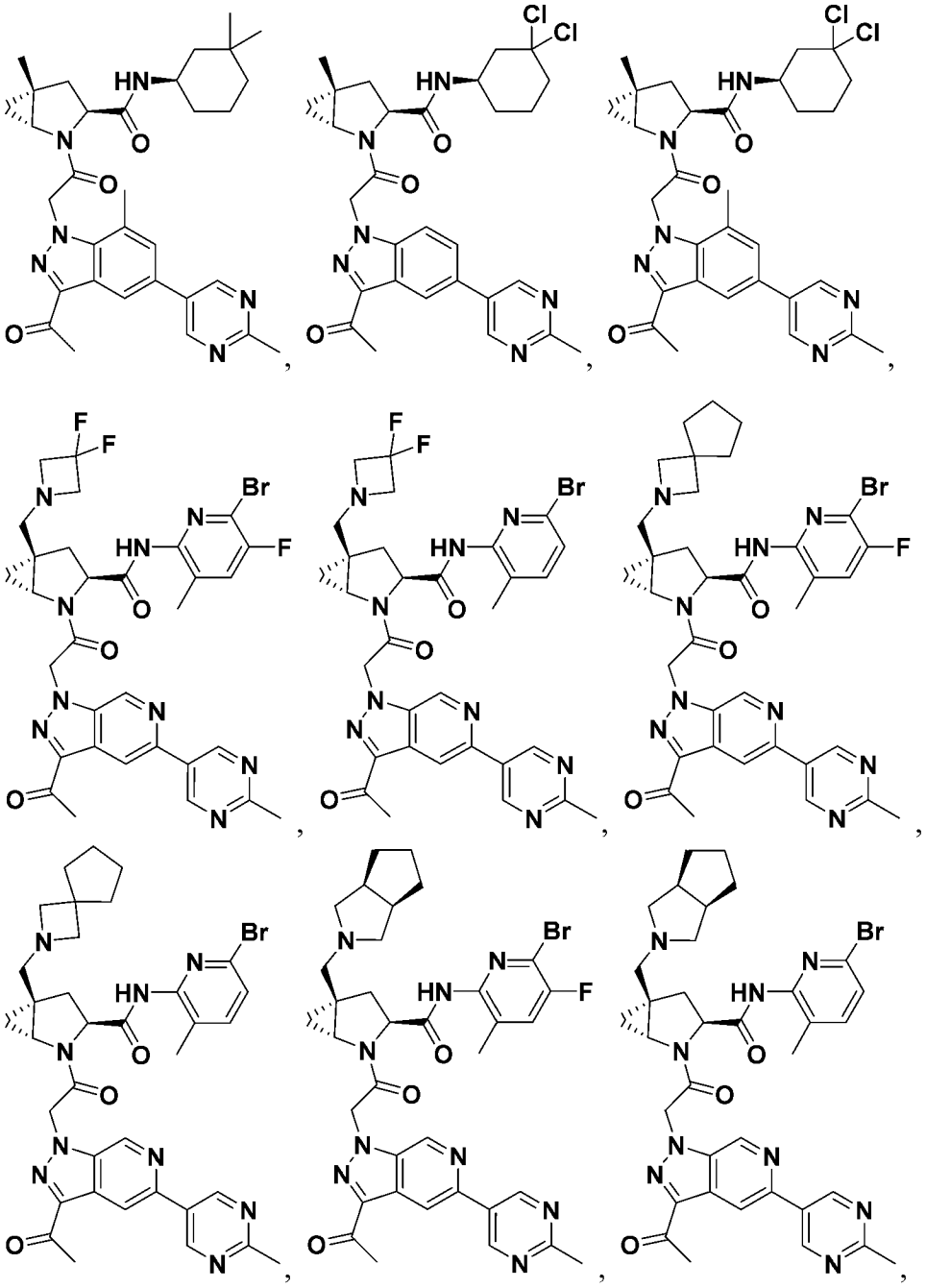
ФИГ. 18B



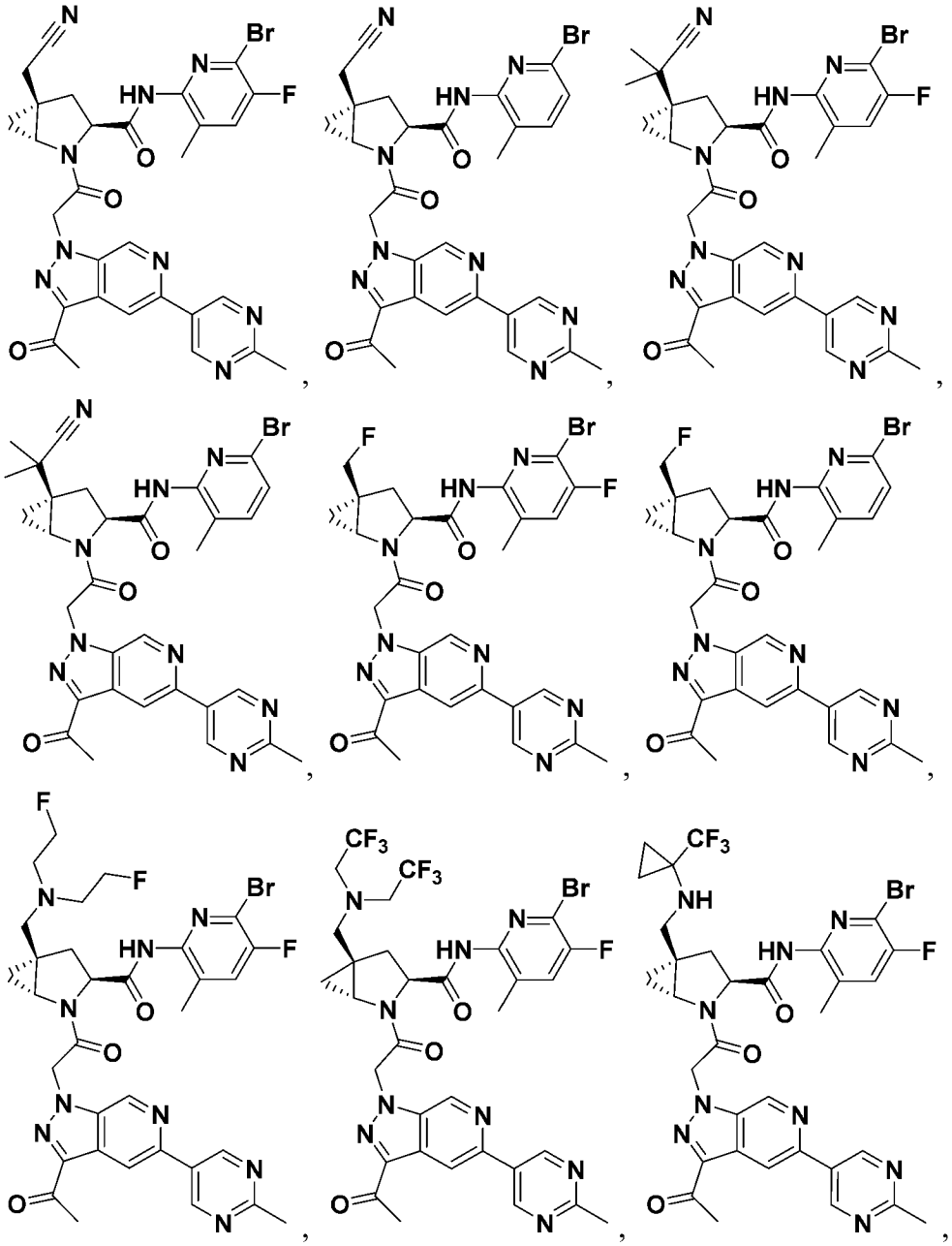
ФИГ. 18C



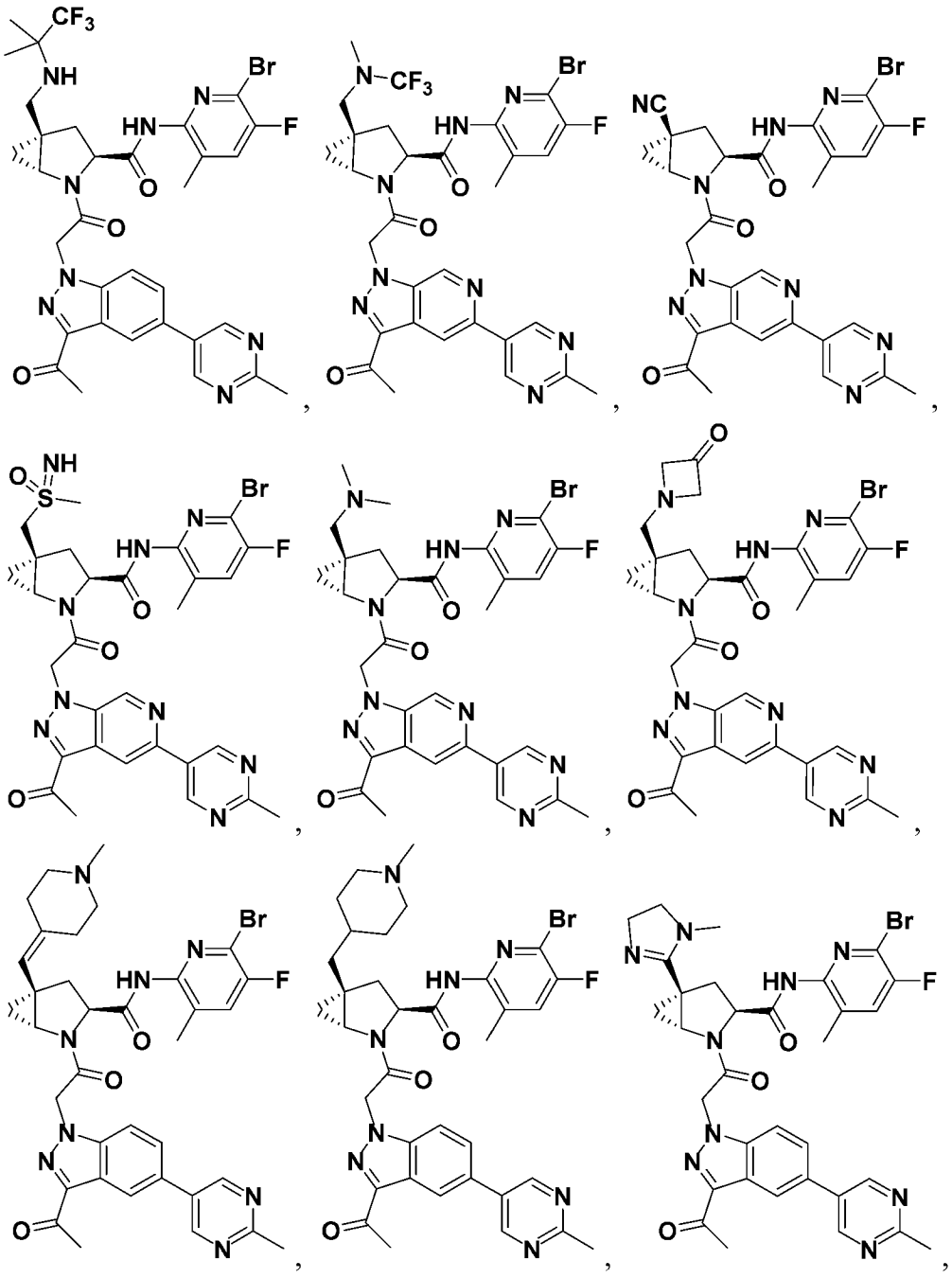
ФИГ. 18D



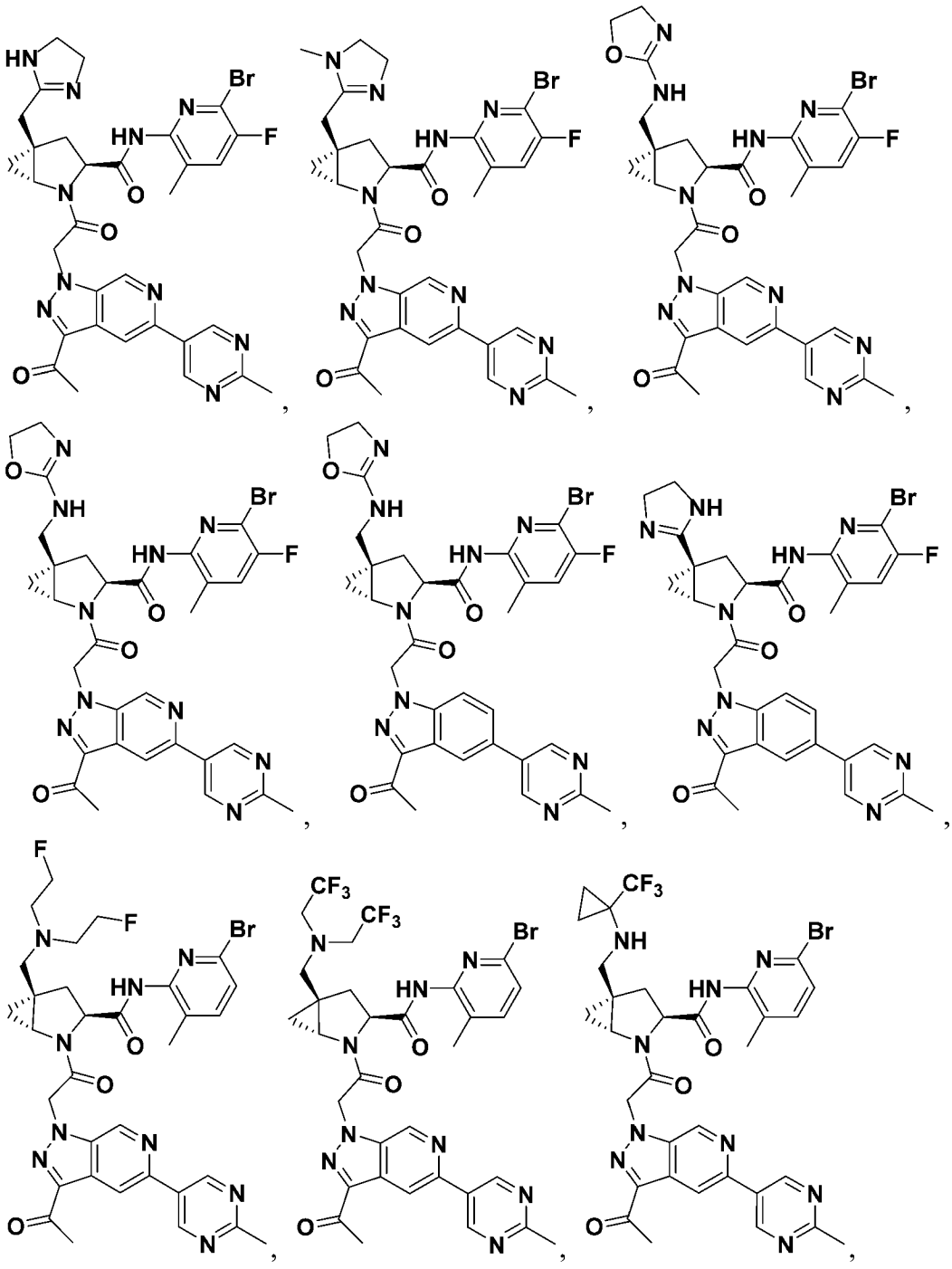
ФИГ. 18E



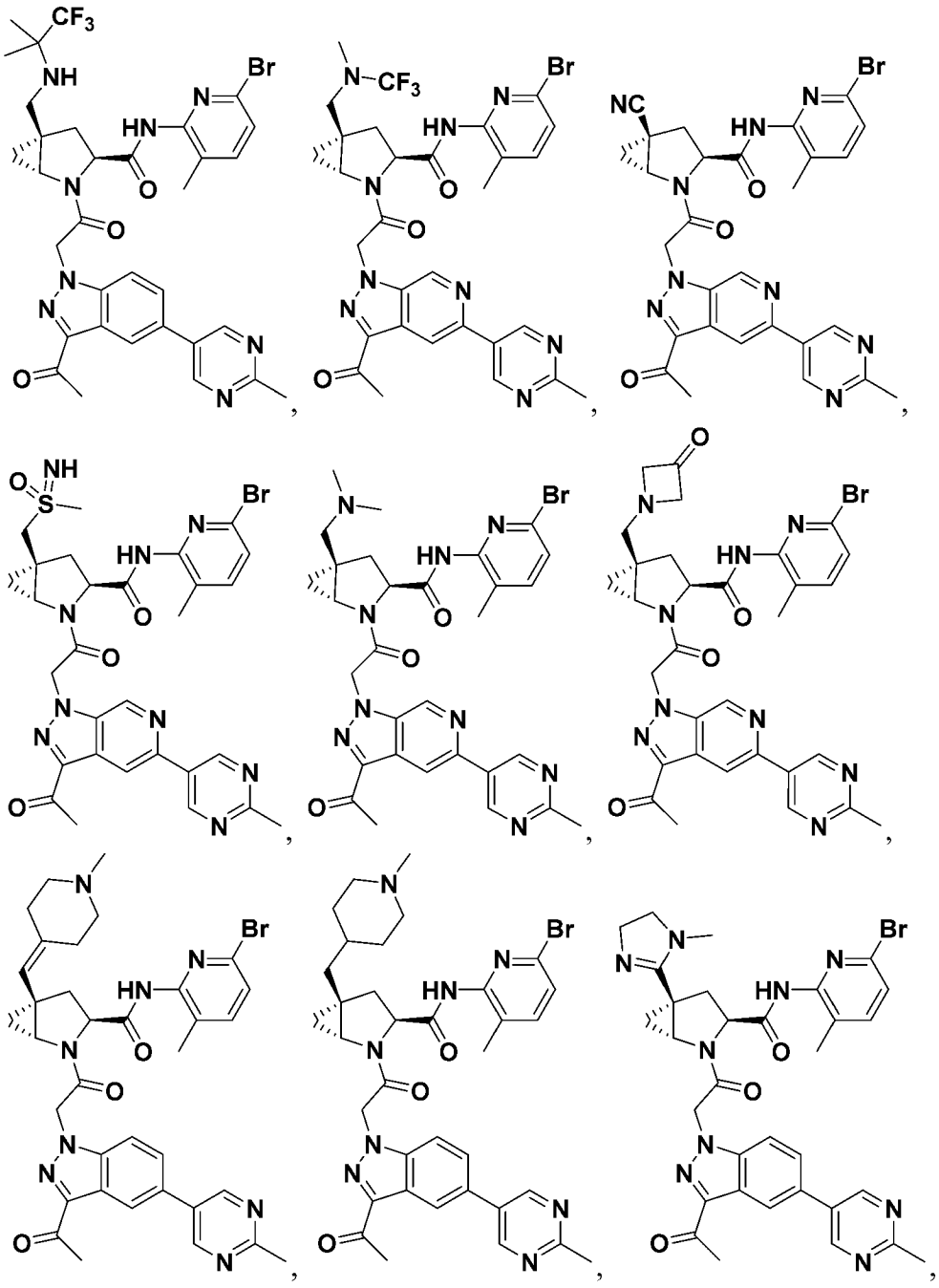
ФИГ. 18F



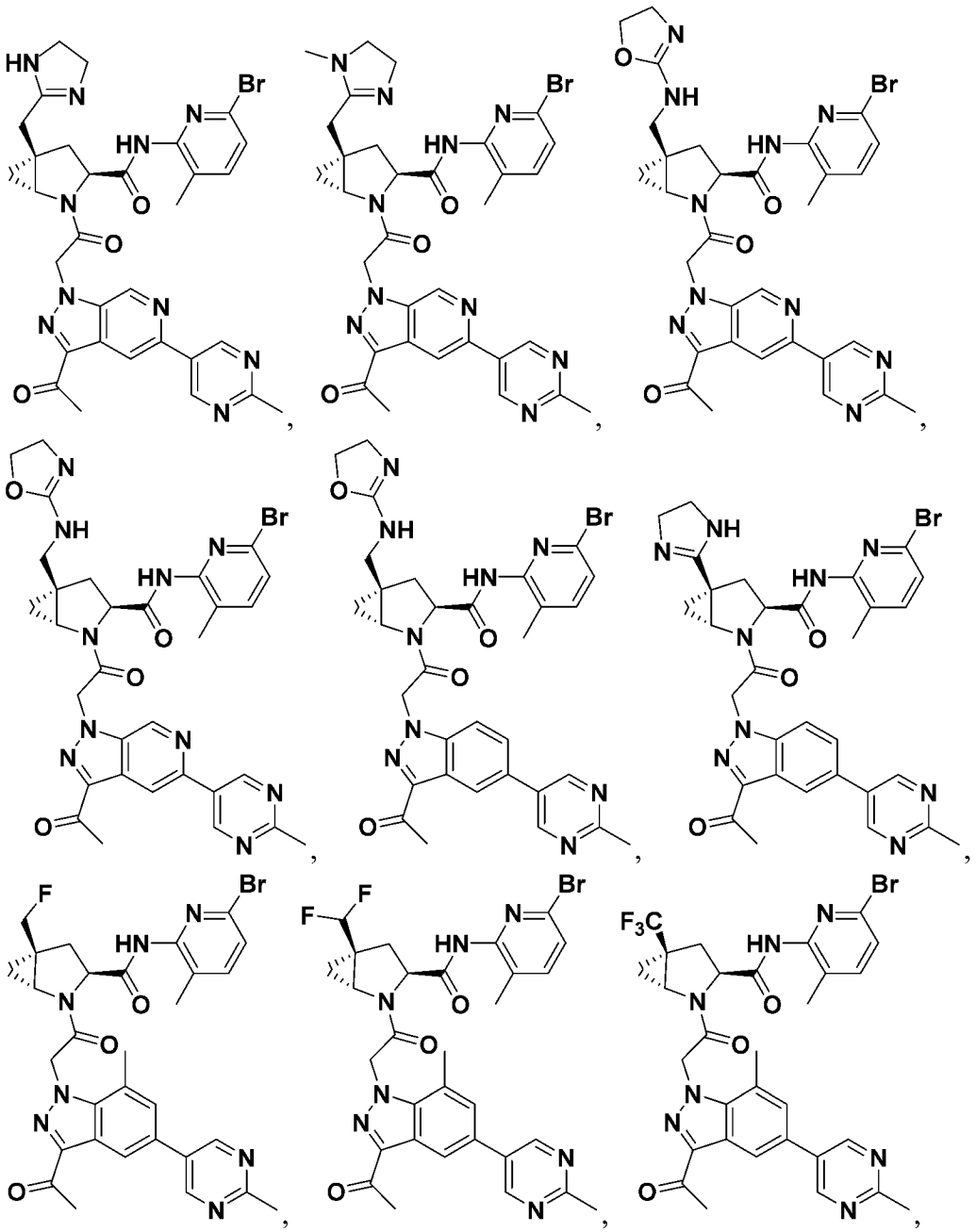
ФИГ. 18G



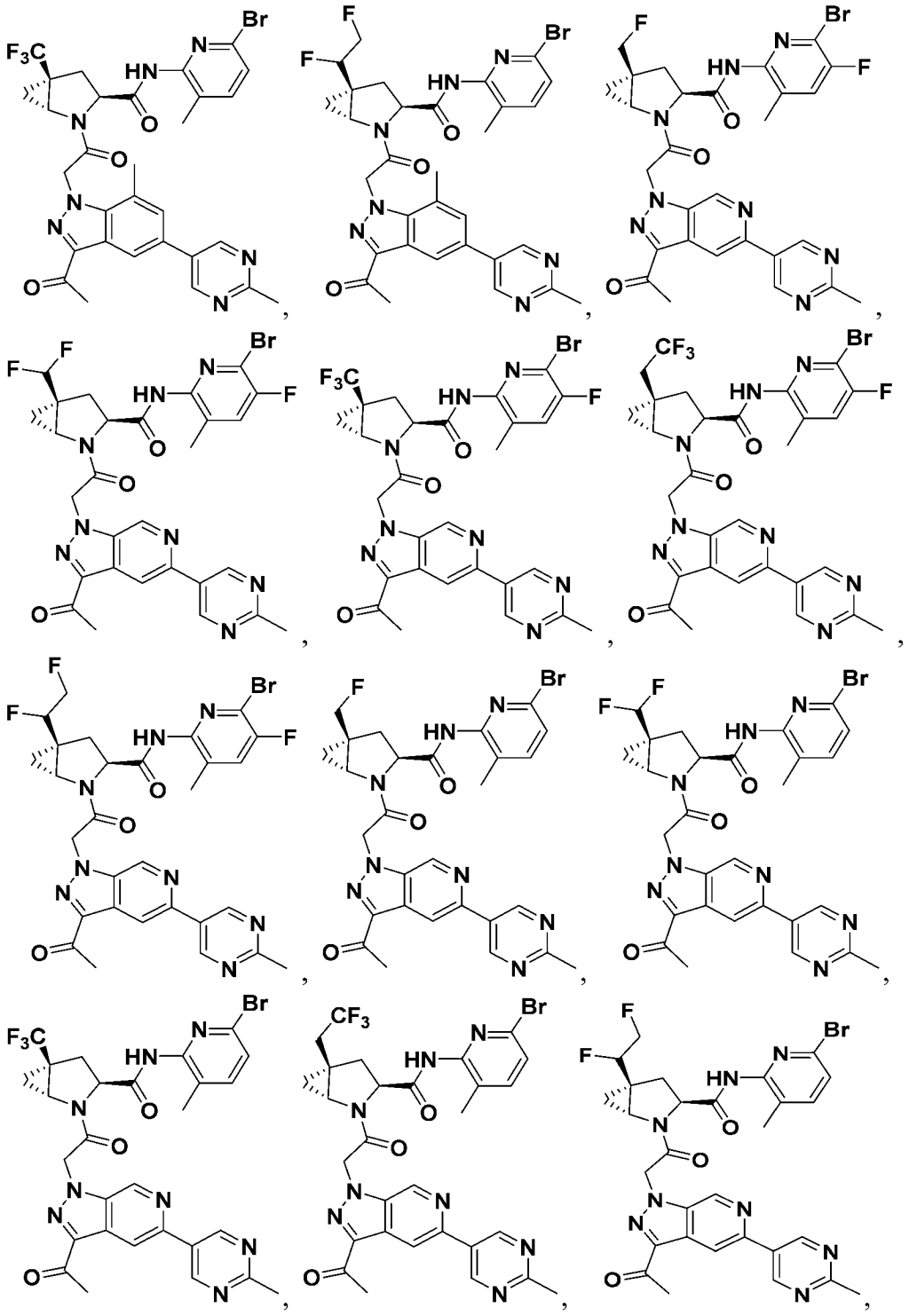
ФИГ. 18H



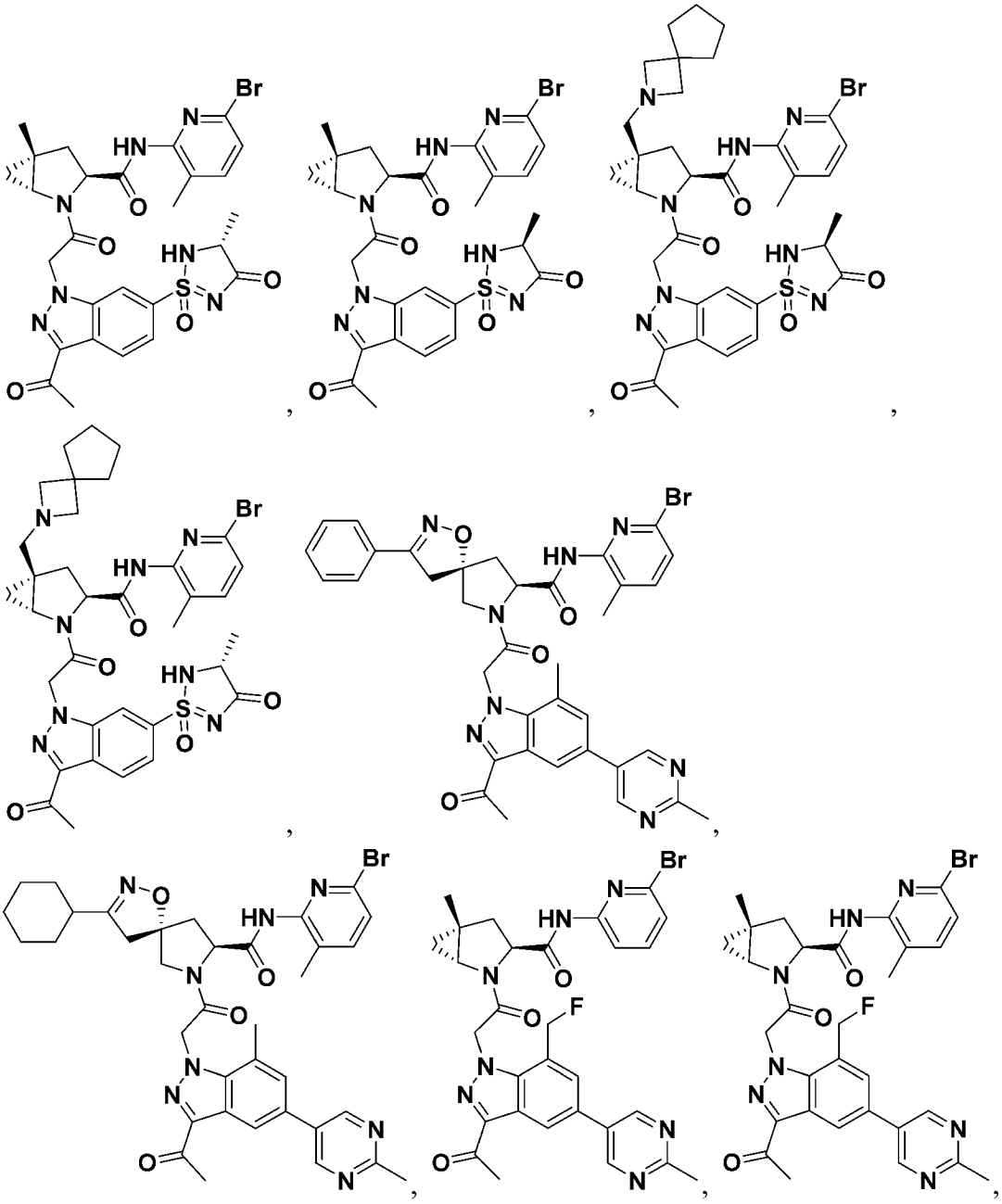
ФИГ. 18I



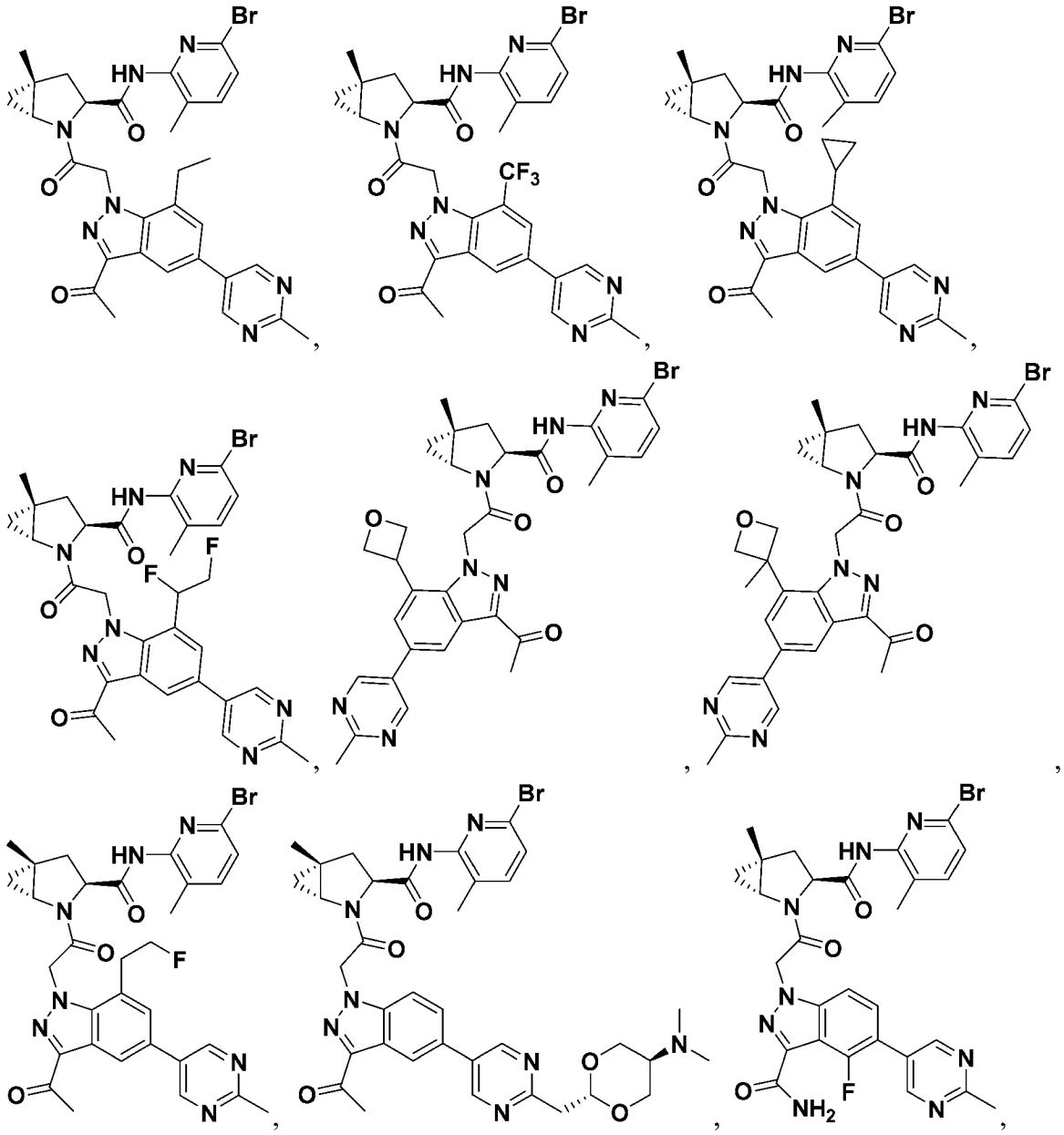
ФИГ. 18J



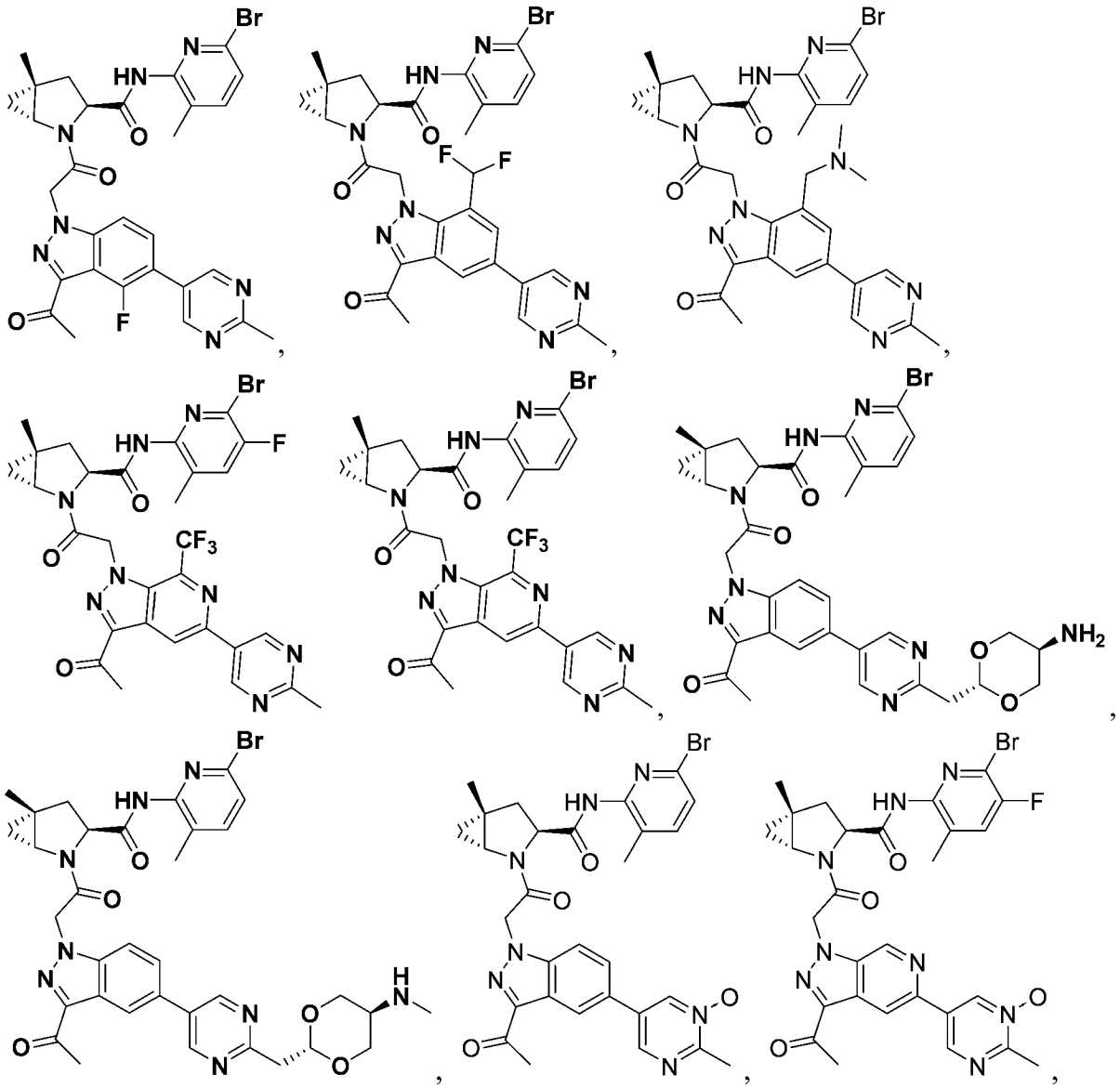
ФИГ. 18K



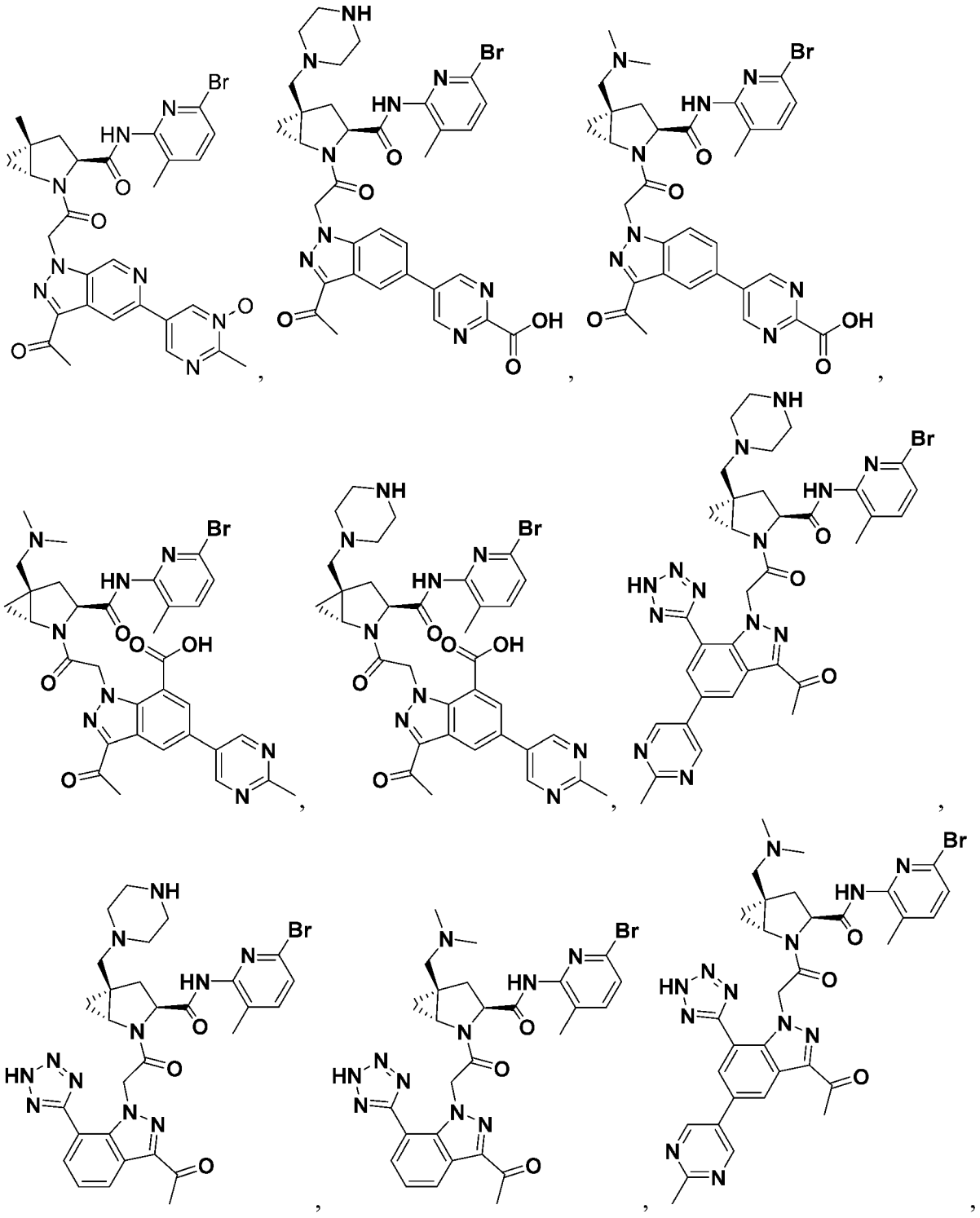
ФИГ. 18L



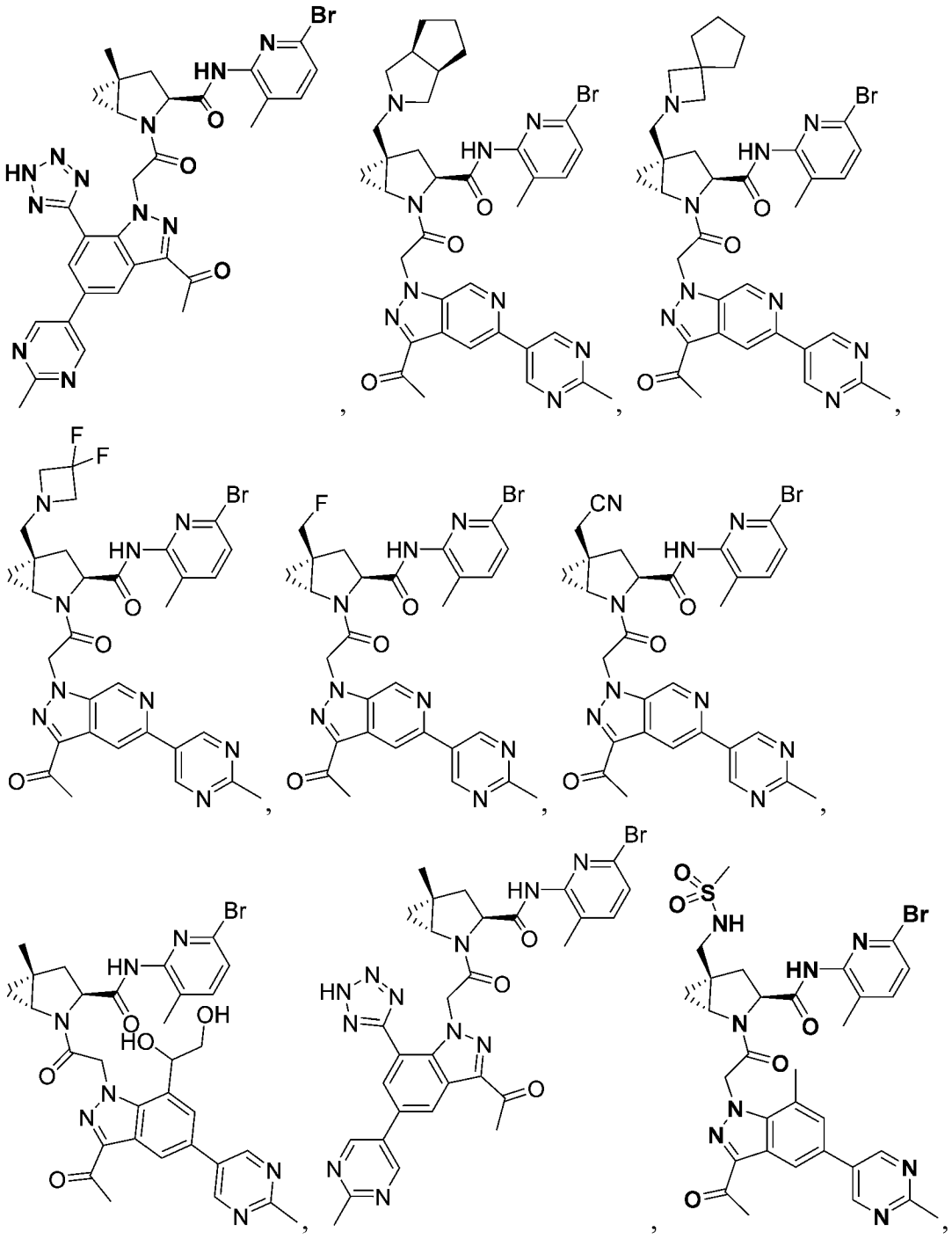
ФИГ. 18M



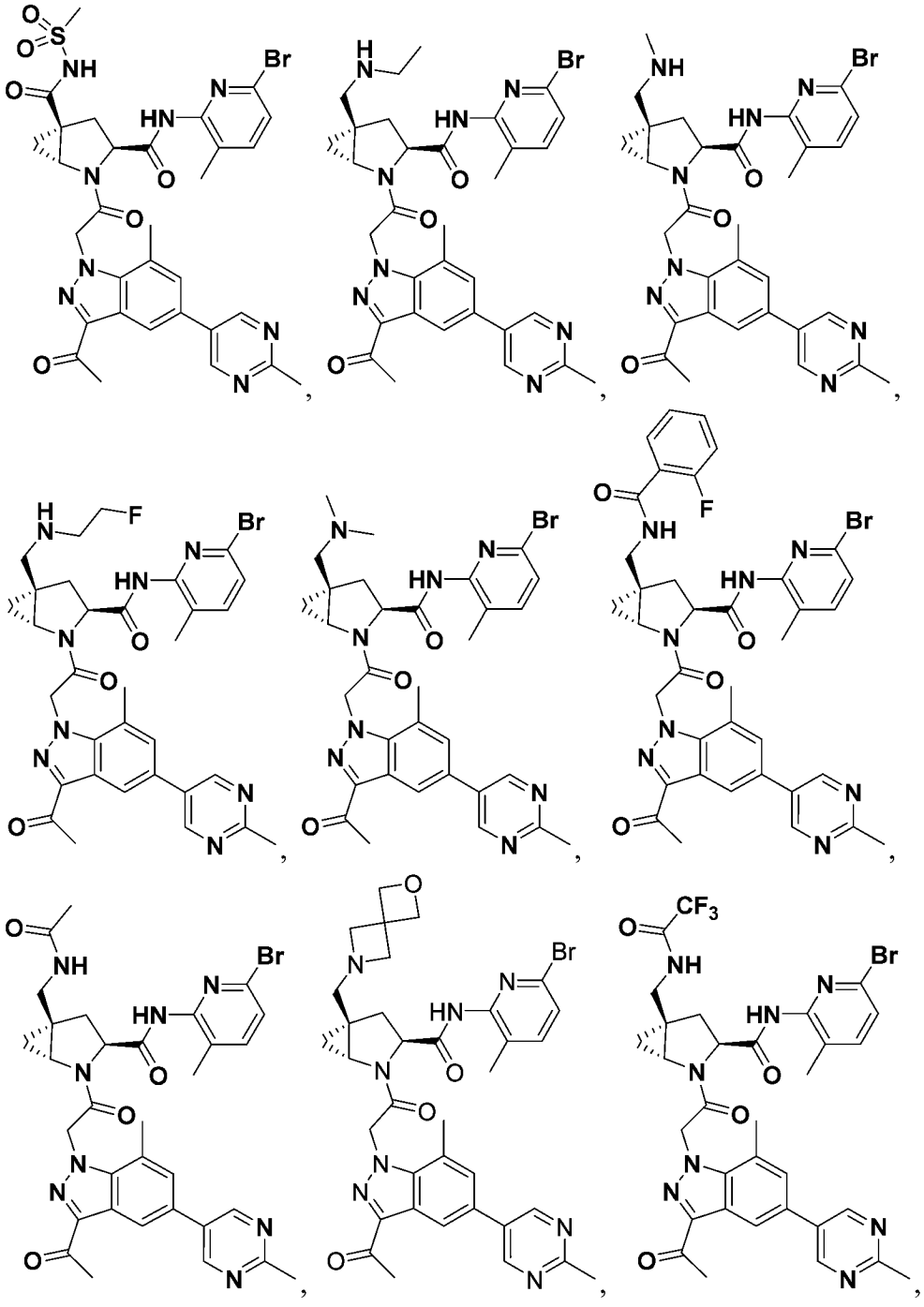
ФИГ. 18N



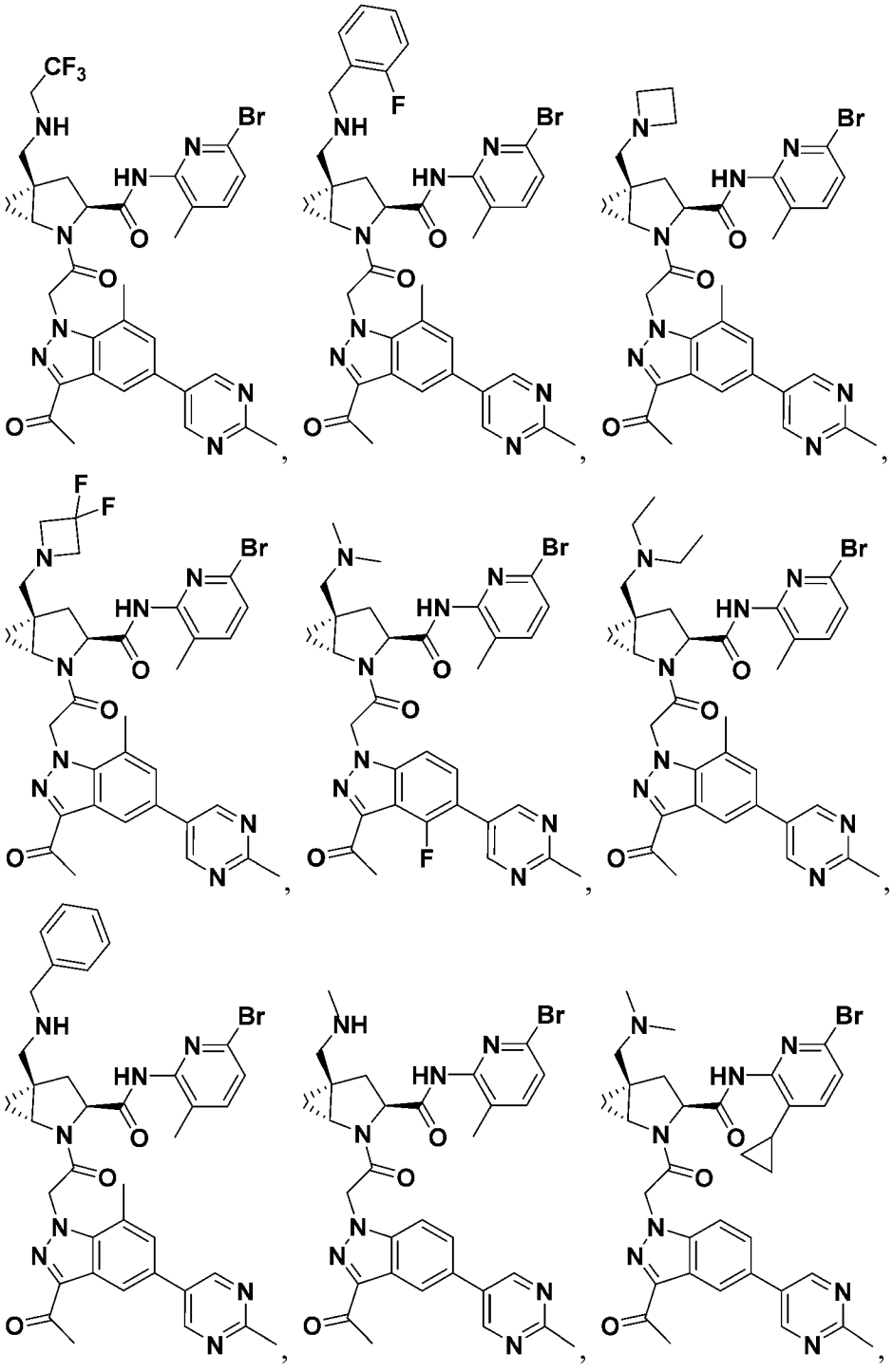
ФИГ. 18O



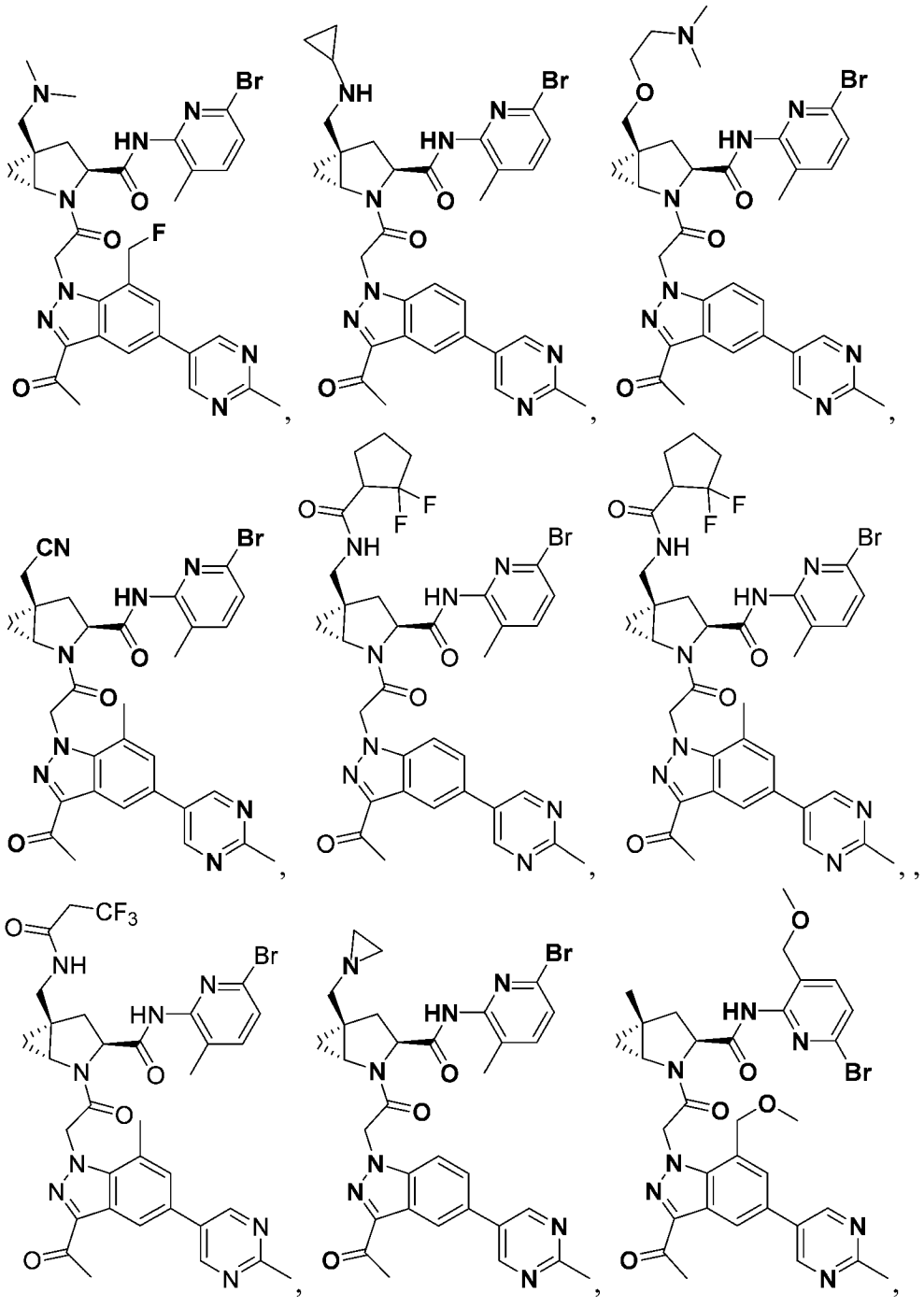
ФИГ. 18P



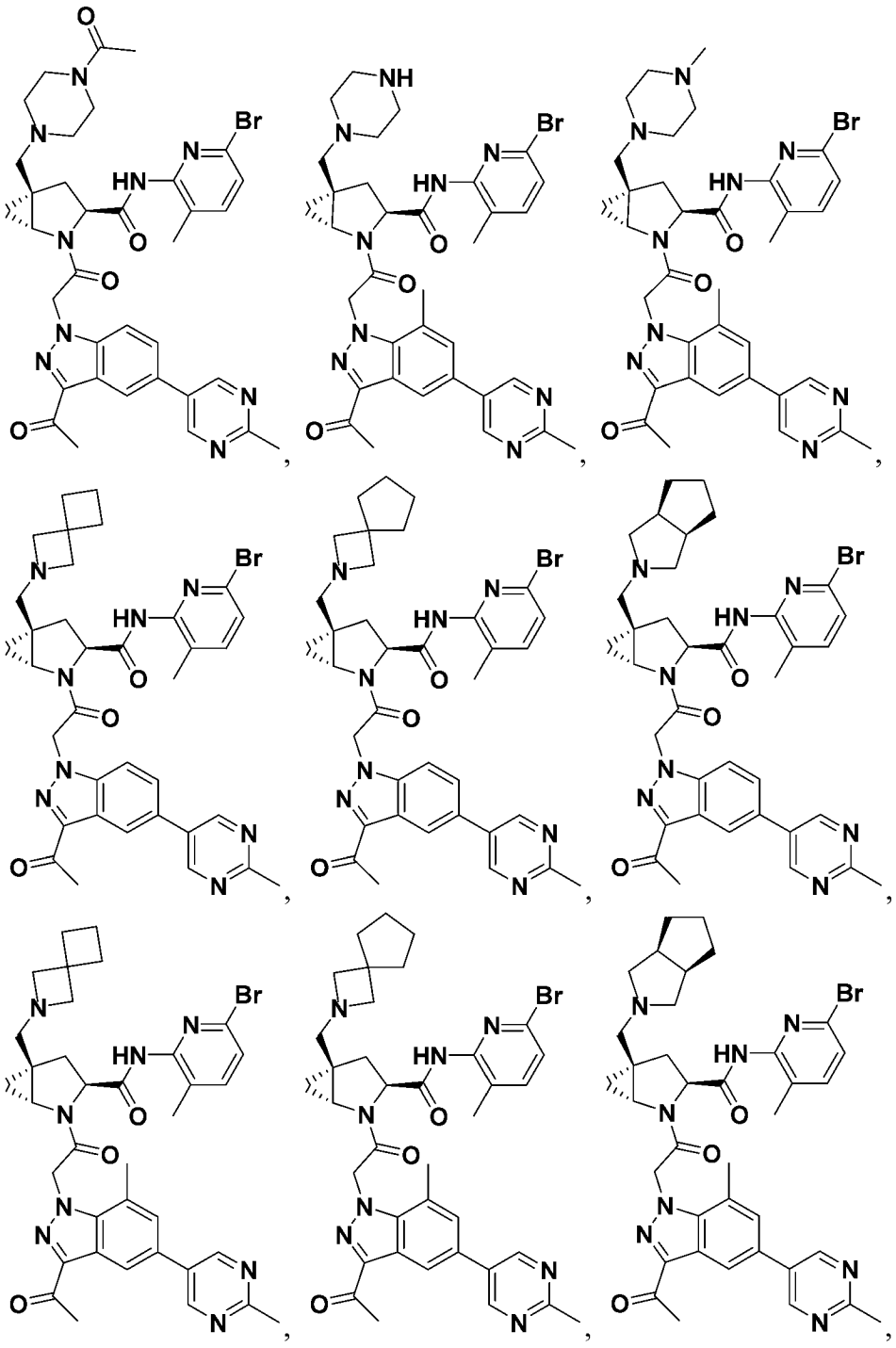
ФИГ. 18Q



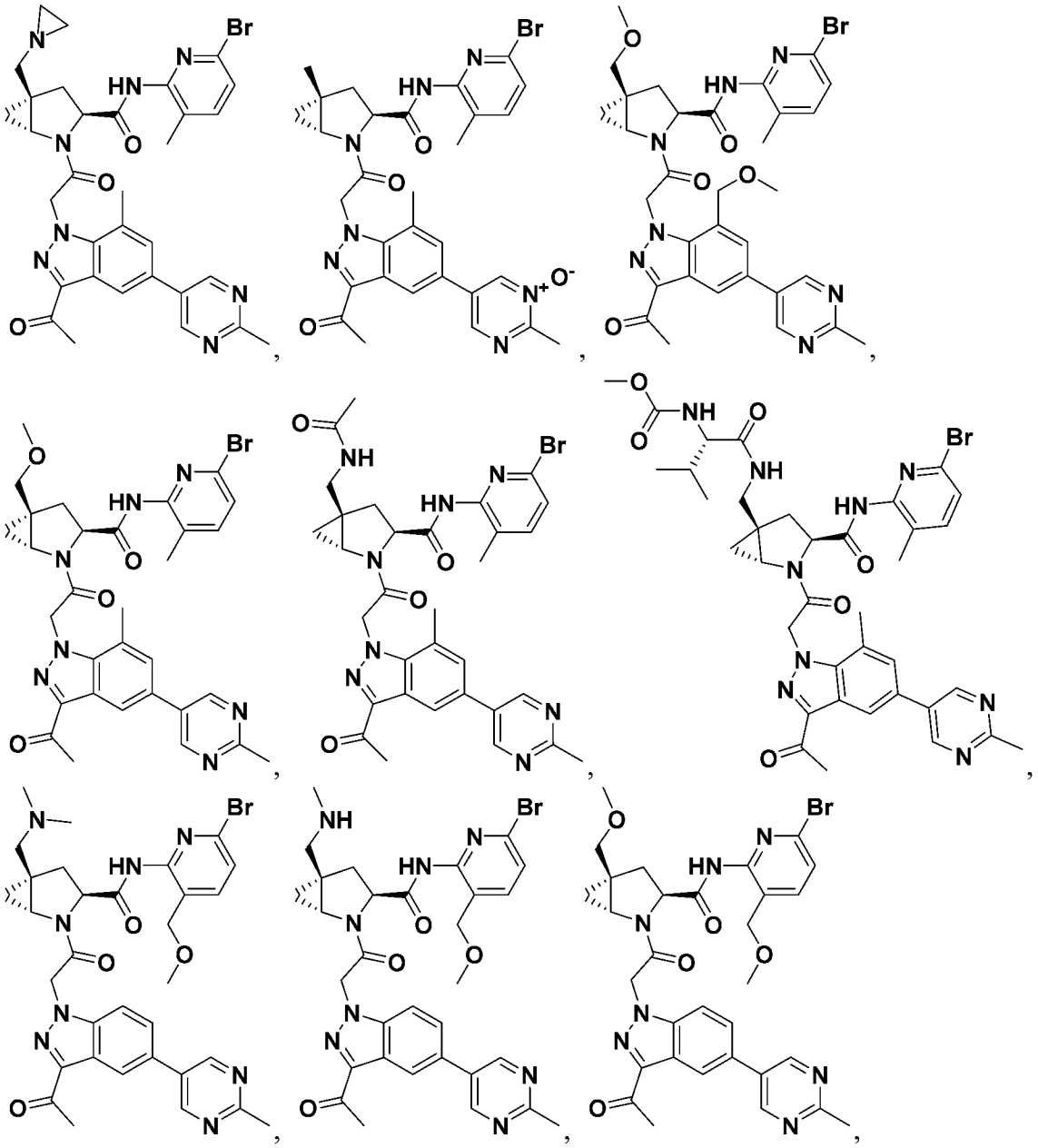
ФИГ. 18R



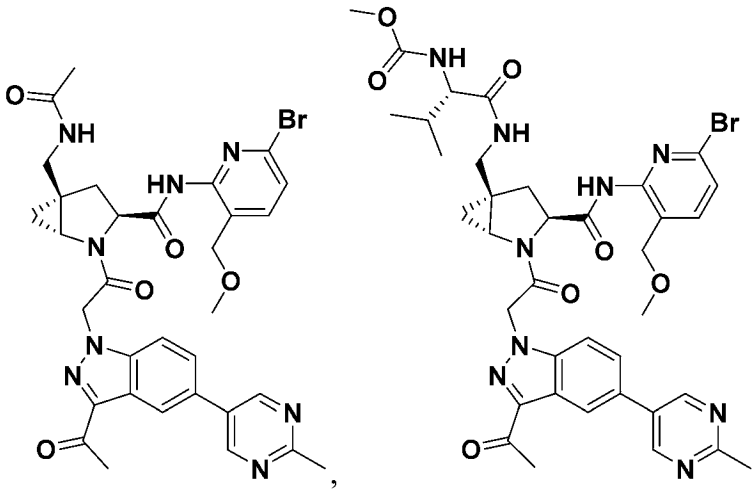
ФИГ. 18S



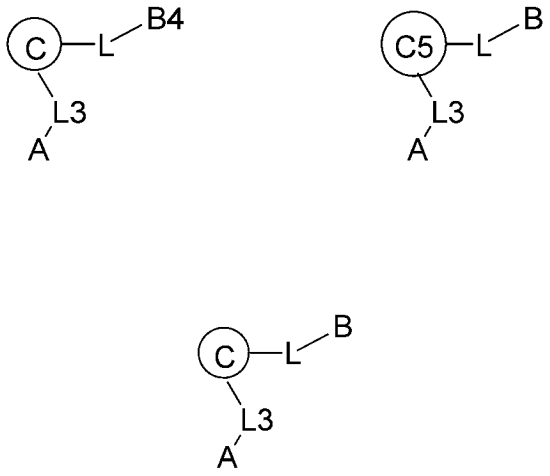
ФИГ. 18Т



ФИГ. 18U



ФИГ. 18V




ФИГ. 19