



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120346** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2015 08564**
(22) Дата подання заявки: **28.02.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/857,636, 61/771,655**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **23.07.2013, 01.03.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.01.2016, Бюл.№ 2**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/019663, 28.02.2014**

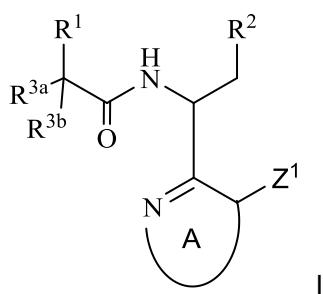
(72) Винахідник(и):
Брізгіс Гедімінас (US), Каналес Еда (US), Чоу Чіен-ханг (US), Граупе Міхаель (US), Ху Юньфен Ерік (US), Лінк Джон О. (US), Лю Ці (US), Лу Яфань (US), Сайто Роланд Д. (US), Шредер Скотт Д. (US), Сомоза Джон Р. (US), Тсі Уїнстон К. (US), Чжан Дженніфер Р. (US), Лазервіт Скотт Е. (US), Хелкомб Рендел Л. (US)
(73) Власник(и):
ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (US)
(74) Представник:
Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/006738 A1, 10.01.2013
WO 2013/006792 A1, 10.01.2013
JEONG J. U. ET AL., "Synthesis of tetrasubstituted pyrazines and pyrazine N-oxides", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 51, no. 6 (20100210), pages 974-976
RYOICHI TANAKA ET AL., "One-Pot Synthesis of Metalated Pyridines from Two Acetylenes, a Nitrile, and a Titanium(II) Alkoxide", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (20050601), vol. 127, no. 21, pages 7774-7780

(54) АМІДНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ

(57) Реферат:

Розкриті сполуки формули I

UA 120346 C2



або солі зазначених сполук. Також розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, способи одержання сполук формули I, проміжні сполуки, придатні для одержання сполук формули I, та терапевтичні способи для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, включаючи інфекцію, викликану вірусом ВІЛ.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє пріоритет на основі попередніх заявок на патенти США з серійними номерами 61/771655, поданої 1 березня 2013 року, та 61/857636, поданої 23 липня 2013 року, зміст яких включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилання.

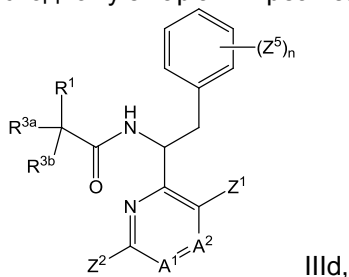
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Одноланцюгові плюс-РНК віруси, що складають сімейство Retroviridae (ретровіруси), включають віруси підсімейства Orthoretrovirinae та родів Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gamaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus та Spumavirus, що викликають численні захворювання людини та тварин. Серед представників Lentivirus, інфекція ВІЛ-1 (вірус імунодефіциту людини-1) у людини приводить до деплеції клітин Т-хелперів та імунної дисфункції, викликаючи імунодефіцит та сприйнятливість до інфекцій, спровокованих ослабленням імунітету. Доведено, що лікування інфекцій, викликаних ВІЛ-1, високоактивними антиретровірусними терапіями (highly active antiretroviral therapies, HAART) ефективно знижує вірусне навантаження та суттєво відкладає прогресування захворювання (Hammer, S.M., et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). Тим не менше, зазначені способи лікування можуть привести до виникнення штамів ВІЛ, стійких до використовуваних у даний час способів лікування (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., Science 2010, 327:697-701). Отже, існує гостра необхідність у виявленні нових антиретровірусних агентів, активних у відношенні виникаючих варіантів ВІЛ, стійких до лікарських засобів.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході запропоновані сполуки та способи лікування інфекції, викликані ВІЛ (тобто вірусом імунодефіциту людини).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IIIId:



IIIId,

у якій

A¹ являє собою СН, С-Z³ або азот;

A² являє собою СН або азот;

R¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де кожен 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z⁴-групами, де зазначені Z⁴-групи є однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою Н або (C₁-C₃)алкіл;

Z¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де кожен 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b}, де Z^{1a} та Z^{1b}-групи є однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, де кожен (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}- або Z^{1d}-групами, де зазначені Z^{1c}- та Z^{1d}-групи є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2} або (C₁-C₈)гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₈)галогеналкіл;

кожен Rⁿ¹ незалежно являє собою Н, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}- або Z^{1d}-групами, де зазначені Z^{1c}- та Z^{1d}-групи є однаковими або різними, та де будь-

який (C₁-C₈)алкіл Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, де зазначені Z^{1c}-групи є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}- або Z^{1d}-групами, де зазначені Z^{1c}- та Z^{1d}-групи є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, де зазначені Z^{1c}-групи є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}- або Z^{1d}-групами, де зазначені Z^{1c} та Z^{1d}-групи є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, де зазначені Z^{1c}-групи є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}- або Z^{1d}-групами, де зазначені Z^{1c}- та Z^{1d}-групи є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z² являє собою (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, -C(O)Rⁿ³ або -C(O)NR^{q3}R^{r3}, де кожен 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z² необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c}-групами, де зазначені Z^{2b}- та Z^{2c}-групи є однаковими або різними, та де будь-який (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл Z² необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c}-групами, де зазначені Z^{2c}-групи є однаковими або різними;

кожен Rⁿ³ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)гетероалкіл або (C₁-C₄)галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OR^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴ або -C(O)NR^{q4}R^{r4};

кожен Rⁿ⁴ незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен Z³ незалежно являє собою (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен Z⁴ незалежно являє собою оксо, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, галоген, -CN, -ORⁿ⁵, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵ або -C(O)NR^{q5}R^{r5}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл або (C₁-C₈)алкіл Z⁴ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a}-групами, де зазначені Z^{4a}-групи є однаковими або різними;

кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, -CN або -ORⁿ⁶;

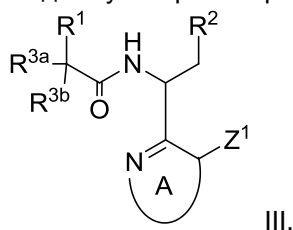
кожен Rⁿ⁵, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, та Rⁿ⁶ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен Z⁵ незалежно являє собою галоген, які можуть бути однаковими або різними; та

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули III:



III,

у якій

A являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, де зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z¹-групою по показаному положенню, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений 1 або 2 Z³-групами, де зазначені Z³-

групи є однаковими або різними;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, де зазначені Z^4 -групи є однаковими або різними;

R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або (C_1-C_3) алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} , де зазначені Z^{1a} - та Z^{1b} -групи є однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ та $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, де зазначені Z^{1c} та Z^{1d} -групи є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ або (C_1-C_8) гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) галогеналкіл;

кожен R^{n1} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, де зазначені Z^{1c} та Z^{1d} -групи є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, де зазначені Z^{1c} -групи є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, де зазначені Z^{1c} та Z^{1d} -групи є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, де зазначені Z^{1c} -групи є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, де зазначені Z^{1c} - та Z^{1d} -групи є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, де зазначені Z^{1c} -групи є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, де зазначені Z^{1c} та Z^{1d} -групи є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, $-C(O)R^{n3}$ або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} - або Z^{2c} -групами, де зазначені Z^{2b} - та Z^{2c} -групи є однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, де зазначені Z^{2c} -групи є однаковими або різними;

кожен R^{n3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$;

кожен R^{n4} незалежно являє собою H , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкіл або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкіл або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкіл або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкіл;

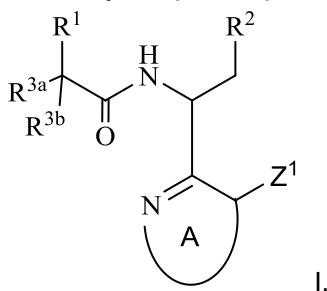
кожен Z^3 незалежно являє собою $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкіл або галоген;

кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{n5}}$, $-\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{COR}^{\text{p5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n5}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, де будь-який $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл або $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, де зазначені Z^{4a} -групи є однаковими або різними;

кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$ або $-\text{OR}^{\text{n6}}$; та

кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою H або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I



I,

у якій:

A являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, де зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z^1 -групою по показаному положенню, однією Z^2 -групою, та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) Z^3 -групами;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами;

R^2 являє собою феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, де будь-який феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл R^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 -групами;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H , галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу та $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкілу, або R^{3a} вибраний з H , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу та $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкілу, та R^{3b} вибраний з $-\text{OH}$ та $-\text{CN}$;

Z^1 вибраний з 6-12-членного арилу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} ;

кожен Z^{1a} незалежно вибраний з $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{n1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{SR}^{\text{n1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{COR}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CONR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ та $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{n1}}\text{COR}^{\text{p1}}$, де будь-який $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} - або Z^{1d} -групами;

кожен Z^{1b} незалежно вибраний з $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенілу та $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкінілу, де будь-який $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкеніл та $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкініл Z^{1b} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 -групами;

кожен Z^{1c} незалежно вибраний з $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоциклу, фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 3-7-членного гетероциклу, галогену, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{n2}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p2}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, $-\text{SR}^{\text{n2}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{p2}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p2}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, $-\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{COR}^{\text{p2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{CONR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{p2}}$, $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, галогенфенілу, 5-6-членного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу та $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ гетероалкілу;

кожен Z^{1d} незалежно вибраний з $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенілу, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкінілу та $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкілу;

кожен R^{n1} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{n1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{n1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами;

кожен R^{p1} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно вибрані з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} - або Z^{1d} -групами;

кожен R^{n2} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;

кожен R^{p2} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно вибрані з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного С-зв'язаного гетероарилу, 3-12-членного С-зв'язаного гетероциклу, $-C(O)R^{n3}$ та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами;

кожен Z^{2a} незалежно вибраний з (C_3-C_7) карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{2a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} - або Z^{2c} -групами;

кожен Z^{2b} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу; кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

кожен R^{n3} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл та (C_2-C_4) алкініл R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a} -групами;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно вибрані з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який

(C₃-C₇)карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b}- або Z^{2c}-групами, та де будь-який (C₁-C₄)алкіл та (C₂-C₄)алкеніл R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a}-групами, або R^{q3} та R^{r3} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або гетероарил, де зазначений гетероцикл або гетероарил необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c}-групами;

кожен R^{n^4} незалежно вибраний з H , (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;

кожен R^{p4} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;

кожен R^{q_4} та R^{r_4} незалежно вибрані з H, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;

кожен Z³ незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, -OH, -CN, (C₁-C₄)гетероалкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Z^4 незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, галогену, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2 , $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ та $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл Z^4 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a} або Z^{4b} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл Z^4 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a} -групами;

кожен Z^{4a} незалежно вибраний з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{n6}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{p6}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{q6}\text{R}^{r6}$, $-\text{SR}^{n6}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{p6}$, $-\text{S(O)}_2\text{OH}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{p6}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{q6}\text{R}^{r6}$, $-\text{NR}^{q6}\text{R}^{r6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{COR}^{p6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{CO}_2\text{R}^{p6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{CONR}^{q6}\text{R}^{r6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{S(O)}_2\text{R}^{p6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{S(O)}_2\text{OR}^{p6}$, $-\text{NR}^{n6}\text{S(O)}_2\text{NR}^{q6}\text{R}^{r6}$, NO_2 , $-\text{C(O)}\text{R}^{n6}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{n6}$ та $-\text{C(O)}\text{NR}^{q6}\text{R}^{r6}$.

кожен Z^{4b} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу та (C_1-C_4) галогеналкілу;

кожен Rⁿ⁵ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R^{p5} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R^{q5} та R^{r5} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R⁶ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R⁶ незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R^{q6} та R^{r6} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен Z^5 незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, галогену, $-CN$ та $-OR^{n7}$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^5 необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену; та

кожен Rⁿ⁷ незалежно вибраний з H, (C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)галогеналкілу та (C₃-C₇)карбоциклу; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

У одному варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій. У іншому варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.

У одному варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль; та додатковий терапевтичний агент, де зазначений додатковий терапевтичний агент являє собою сполуку, яка інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази ВІЛ, інгібітор gp41, інгібітор CXCR4, інгібітор gp120, інгібітор CCR5, інгібітор полімеризації капсиду або інгібітор некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ та їх комбінації. У іншому варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIB, IIIC, IIId, IIIE, IIIf, IIIG, IIH, IIII, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну

сіль; та додатковий терапевтичний агент, де зазначений додатковий терапевтичний агент являє собою сполуку, яка інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази ВІЛ, інгібітор gp41, інгібітор CXCR4, інгібітор gp120, інгібітор CCR5, інгібітор полімеризації капсиду або інгібітор некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ та їх комбінації.

У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ) у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі зазначеному ссавцю. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ) у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки, детально описаної у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIE, IIIf, IIIG, IIH, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, зазначеному ссавцю. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, детально описаної у даній заявці.

У одному варіанті реалізації запропонований спосіб інгібування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі зазначеному ссавцю. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб інгібування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки, детально описаної у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIE, IIIf, IIIG, IIH, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, зазначеному ссавцю.

У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі зазначеному ссавцю. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки, детально описаної у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIE, IIIf, IIIG, IIH, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, зазначеному ссавцю.

У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, а також їх комбінацій. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIE, IIIf, IIIG, IIH, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається з сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, а також їх комбінацій. У ще одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю додаткового терапевтичного агента, де зазначений терапевтичний агент являє собою сполуку, яка інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази ВІЛ, інгібітор gp41, інгібітор CXCR4, інгібітор gp120, інгібітор CCR5, інгібітор полімеризації капсиду або інгібітор некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ

та їх комбінації.

У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається з сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інгібіторів некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ, а також їх комбінацій. У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця (наприклад, людини), що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інгібіторів некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ, а також їх комбінацій.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікарській терапії (наприклад, для застосування у лікуванні вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ), або проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу, або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини)). У іншому варіанті реалізації запропонована сполука, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування у лікарській терапії (наприклад, для застосування у лікуванні вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ), або проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу, або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини)).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ), або проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу, або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини). У іншому варіанті реалізації запропонована сполука, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ), або проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу, або затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні проліферації вірусу сімейства Retroviridae, вірусу ВІЛ або СНІДу або для застосування у терапевтичному лікуванні затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу. У іншому варіанті реалізації запропонована сполука, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні проліферації вірусу сімейства Retroviridae, вірусу ВІЛ або СНІДу або для застосування у терапевтичному лікуванні затримки початку розвитку симптомів СНІДу або СНІД-асоційованого комплексу.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ). У іншому варіанті реалізації запропонована сполука, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ).

У одному варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки формули I або її

фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ) у ссавця (наприклад, людини). У іншому варіанті реалізації запропонована сполука, детально описана у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, для виробництва лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae (наприклад, вірусної інфекції, викликаной ВІЛ) у ссавця (наприклад, людини).

У одному варіанті реалізації запропоновані способи та проміжні сполуки, описані у даній заявці, підходящі для одержання сполук формули I або солей зазначених сполук. У іншому варіанті реалізації запропоновані способи та проміжні сполуки, описані у даній заявці, підходящі для одержання сполук будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk або солей зазначених сполук.

Інші варіанти реалізації, об'єкти, відмітні ознаки та переваги приведені у наступному детальному описі варіантів реалізації та частково стануть зрозумілі з опису або можуть бути вивчені при реалізації заявленого винаходу. Зазначені задачі та переваги можна реалізувати та забезпечувати за допомогою способів та композицій, конкретним чином відмічених у надрукованому описі та формулі винаходу. Необхідно розуміти, що зазначений вище короткий опис, який слід розглядати як стислий та загальний виклад деяких варіантів реалізації, запропонованих у даній заявці, запропонований винятково для зручності та допомоги читачеві та не обмежує яким-небудь чином обсяг або діапазон еквівалентів, який у відповідності з законодавством визначений формулою винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Слід розуміти, що наступний опис даного винаходу слід розглядати як приклад заявленого об'єкту винаходу, але не як обмежуюче прикладену формулу винаходу конкретними проілюстрованими варіантами реалізації. Заголовки, використовувані у даному описі, приведені винятково для зручності, та їх не слід розглядати як яким-небудь чином обмежуючі формулу винаходу. Варіанти реалізації, проілюстровані після якого-небудь заголовку, можна поєднувати з варіантами реалізації, проілюстрованими після якого-небудь іншого заголовку.

Визначення

Якщо не зазначено інше, усі технічні та наукові терміни, використані у даному описі, мають те ж значення, як і звичайно, що розуміється середнім спеціалістом у даній галузі. Тире на початку або наприкінці хімічної групи є питанням зручності; хімічні групи можуть бути зображені як такі, що мають або що не мають одного або більше тире, не втрачаючи при цьому своє звичайне значення. Хвиляста лінія, проведена через лінію у структурі, вказує на точку приєднання групи. Пунктирна лінія вказує на необов'язковий зв'язок. Префікс, такий як "C_{u-v}" або (C_u-C_v) вказує, що наступна група має від u до v атомів вуглецю. Наприклад, "C₁₋₆алкіл" означає, що алкільна група має від 1 до 6 атомів вуглецю.

Якщо не зазначено інше, передбачається, що наступні терміни та фрази, використовувані у даному описі, мають наступні значення:

При використанні у даному описі комерційних назв заявники припускають незалежне включення продукту з комерційною назвою та активного фармацевтичного інгредієнту (інгредієнтів) продукту з комерційною назвою.

"Алкіл" являє собою насичений вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₈)алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₆ алкіл) або від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₄)алкіл). Приклади підходящих алкільних груп включають, без обмеження, метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, н-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, ізопропіл, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, ізобутил, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃ та октил (-CH₂)₇CH₃).

"Алкеніл" являє собою вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний sp² зв'язок. Наприклад, алкенільна група може містити від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂-C₈ алкеніл) або від 2 до 6 атомів вуглецю

(тобто C_2-C_6 алкеніл). Приклади підходящих алкенільних груп включають, без обмеження, етилен або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$) та 5-гексеніл ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Алкініл" являє собою вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Наприклад, алкінільна група може містити від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C_2-C_8 алкін) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C_2-C_6 алкініл). Приклади підходящих алкінільних груп включають, без обмеження, ацетиленову ($-C\equiv CH$), пропаргілову ($-CH_2C\equiv CH$) та подібні.

Термін "галоген" у даній заявці відноситься до фтору, хлору, броду та йоду.

Термін "галогеналкіл" у даній заявці відноситься до алкілу, який визначений у даній заявці, у якому один або більше атомів водню зазначеного алкілу, кожен незалежно від інших, заміщені галоген-замісником. Наприклад, (C_1-C_6) галогеналкіл являє собою (C_1-C_6) алкіл, у якому один або більше атомів водню зазначеного (C_1-C_6) алкілу були заміщені галоген-замісником. Приклади галогеналкілів включають, без обмеження, фторметил, фторхлорметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1, трифторетил та пентафторетил.

Термін "гетероалкіл" у даній заявці відноситься до алкілу, який визначений у даній заявці, у якому один або більше атомів вуглецю зазначеного алкілу заміщені O, S або NR^q , (або якщо заміщуваний атом вуглецю є кінцевим атомом з OH, SH або $N(R^q)_2$), де кожен R^q незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл. Наприклад, (C_1-C_8) гетероалкіл включає гетероалкіл, що складається з одного-восьми атомів вуглецю та одного або більше гетероатомів (наприклад, O, S, NR^q , OH, SH або $N(R^q)_2$). Таким чином, наприклад, C_1 -гетероалкіл охоплює, наприклад, $-CH_2-NH_2$. Приклади гетероалкілів включають, без обмеження, метоксиметил, етоксиметил, метокси, 2-гідроксиетил та N, N'-диметилпропіламін.

Термін "арил" у даній заявці відноситься до одиночного ароматичного кільця, що складається тільки з атомів вуглецю, або системи з декількох конденсованих кілець, що складаються тільки з атомів вуглецю, де щонайменше одне з кілець є ароматичним. Наприклад, у конкретних варіантах реалізації арильна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Арил включає фенільний радикал. Арил також включає системи з декількох конденсованих кілець (наприклад, системи кілець, що містять 2, 3 або 4 кільця), що містять від 9 до 20 атомів вуглецю, у яких щонайменше одне кільце є ароматичним, та у яких інші кільця можуть бути ароматичними або неароматичними (тобто карбоцикл). Такі системи з декількох конденсованих кілець необов'язково заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксо-групами у будь-якій карбоциклічній частині зазначеної системи з декількох конденсованих кілець. Зазначені кільця зазначеної системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з одним за допомогою конденсованих зв'язків, спіро-зв'язків та місткових зв'язків, коли це дозволяє валентність. Слід розуміти, що місце приєднання системи з декількох конденсованих кілець, визначеної вище, може знаходитися у будь-якому положенні зазначеної системи кілець, включаючи ароматичну або карбоциклічну частину кільця. Також слід розуміти, що коли згадується конкретний "діапазон атомів"-членний арил (наприклад, 12-членний арил), зазначений діапазон атомів відноситься до загального числа атомів у зазначеному арилі. Наприклад, 6-членний арил включає феніл та 10-членний арил включає нафтил та 1, 2, 3, 4-тетрагідронафтил. Необмежуючі приклади арильних груп включають, без обмеження, феніл, інденіл, нафтил, 1, 2, 3, 4-тетрагідронафтил, антраценіл та подібні.

Термін "гетероарил" у даній заявці відноситься до одиночного ароматичного кільця, яке містить щонайменше один атом кільця, що не є вуглецем, де зазначений атом вибраний з групи, що складається з кисню, азоту та сірки; "гетероарил" також включає системи з декількох конденсованих кілець, які містять щонайменше одне ароматичне кільце, причому зазначені системи з декількох конденсованих кілець описані далі. Таким чином, "гетероарил" включає одиночні ароматичні кільця, що складаються із приблизно 1-6 атомів вуглецю та приблизно 1-4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки. Зазначені атоми сірки та азоту також можуть бути присутніми у окисненій формі, за умови, що кільце є ароматичним. Приклади систем гетероарильних кілець включають, без обмеження, піридил, піримідиніл, оксазоліл або фурил. "Гетероарил" також включає системи з декількох конденсованих кілець (наприклад, системи кілець, що містять 2, 3 або 4 кільця), де зазначена гетероарильна група, визначена вище, конденсована з одним або більше кільцями, вибраними з гетероарилів (з утворенням, наприклад, 1,8-нафтиридинілу), гетероциклів (з утворенням, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридинілу), карбоциклів (з утворенням, наприклад, 5,6,7,8-тетрагідрохінолілу) та арилів (з утворенням, наприклад, індазолілу) з утворенням системи з декількох конденсованих кілець. Таким чином, гетероарил (одиночне ароматичне кільце або система з декількох конденсованих кілець) містить приблизно 1-20 атомів вуглецю та приблизно

1-6 гетероатомів усередині гетероарильного кільця. Такі системи з декількох конденсованих кілець можуть бути необов'язково заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) оксо-групами у карбоциклічній або гетероциклічній частинах конденсованого кільця. Кільця такої системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з одним за допомогою конденсованих зв'язків, спіро-зв'язків та місткових зв'язків, коли це дозволяє валентність. Слід розуміти, що окремі кільця системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані у будь-якому порядку відносно одне іншого. Також слід розуміти, що місце приєднання системи з декількох конденсованих кілець (визначеної вище для гетероарилу) може знаходитися у будь-якому положенні зазначеної системи з декількох конденсованих кілець, включаючи гетероарильну, гетероциклічну, арильну або карбоциклічну частину системи з декількох конденсованих кілець. Також слід розуміти, що місце приєднання гетероарилу або гетероарильної системи з декількох конденсованих кілець може знаходитися при будь-якому підходящому атомі гетероарилу або гетероарильної системи з декількох конденсованих кілець, включаючи атом вуглецю або гетероатом (наприклад, атом азоту). Також слід розуміти, що коли згадується конкретний "діапазон атомів"- членний гетероарил (наприклад, 14-членний гетероарил), зазначений діапазон атомів відноситься до загального числа атомів у зазначеному гетероарилі та включає атоми вуглецю та гетероатоми. Наприклад, 5-членний гетероарил включає тіазоліл та 10-членний гетероарил включає хінолініл. Приклади гетероарилів включають, без обмеження, піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл, тієніл, індоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, фурил, оксадіазоліл, тіадіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індазоліл, хіноксаліл, хіназоліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл бензофураніл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, піроло[2,3-b]піридиніл, хіназолініл-4(3H)-он, триазоліл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол та 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол.

Термін "С-зв'язаний гетероарил" (вуглець-зв'язаний гетероарил) у даній заявці відноситься до гетероарилу, який зв'язаний через атом вуглецю зазначеного гетероарилу з рештою сполуки формули I (наприклад, С-зв'язаний гетероарил Z^2 зв'язаний кільцем А формули I через атом вуглецю зазначеного С-зв'язаного гетероарилу).

Термін "гетероциклі" або "гетероцикл" у даній заявці відноситься до одиночного насиченого або частково ненасиченого кільця, яке містить щонайменше один атом кільця, що не є вуглецем, причому зазначений атом вибраний з групи, що складається з кисню, азоту та сірки; зазначений термін також включає системи з декількох конденсованих кілець, що містять щонайменше одне таке насичене або частково ненасичене кільце, причому зазначені системи з декількох конденсованих кілець описані далі. Таким чином, зазначений термін включає одиночні насичені або частково ненасичені кільця (наприклад, 3, 4, 5-, 6- або 7-членні кільця), що складаються із приблизно 1-6 атомів вуглецю та приблизно 1-3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки. Зазначене кільце може бути заміщене однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксо-групами, та атоми сірки та азоту також можуть бути у окиснених формах. Приклади гетероциклів включають, без обмеження, азетидиніл, тетрагідрофураніл та піперидиніл. Термін "гетероцикл" також включає системи з декількох конденсованих кілець (наприклад, системи кілець, що містять 2, 3 або 4 кільця), де одиночне гетероциклічне кільце (визначене вище) може бути конденсоване з однією або більше групами, вибраними з гетероциклів (з утворенням, наприклад, 1, 8-декагідронафтиридинілу), карбоциклів (з утворенням, наприклад, декагідрохінолілу) та арилів, з утворенням системи з декількох конденсованих кілець. Таким чином, гетероцикл (одиночне насичене або одиночне частково ненасичене кільце, або система з декількох конденсованих кілець) містить приблизно 2-20 атомів вуглецю та 1-6 гетероатомів у складі гетероциклічного кільця. Такі системи з декількох конденсованих кілець можуть бути необов'язково заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) оксо-групами у карбоциклічній або гетероциклічній частинах зазначеної системи з декількох конденсованих кілець. Кільця такої системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з іншим за допомогою конденсованих зв'язків, спіро-зв'язків та місткових зв'язків, коли це дозволяє валентність. Слід розуміти, що окремі кільця системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані у будь-якому порядку відносно один іншого. Також слід розуміти, що місце приєднання системи з декількох конденсованих кілець (визначеної вище для гетероциклу) може знаходитися у будь-якому положенні зазначеної системи з декількох конденсованих кілець, включаючи гетероциклічну, арильну або карбоциклічну частину кільця. Також слід розуміти, що місце приєднання гетероциклу або гетероциклічної системи з декількох конденсованих кілець може знаходитися при будь-якому підходящому атомі гетероциклу або гетероциклічної системи з декількох конденсованих кілець, включаючи атом вуглецю або гетероатом (наприклад, атом азоту). Також слід розуміти, що коли згадується конкретний

"діапазон атомів"- членний гетероцикл (наприклад, 14-членний гетероцикл), зазначений діапазон атомів відноситься до загального числа атомів у зазначеному гетероциклі та включає атоми вуглецю та гетероатоми. Наприклад, 3-членний гетероцикл включає азиридиніл та 10-членний гетероцикл включає 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл. Приклади гетероциклів включають, без

обмеження, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензоксазиніл, дигідрооксазоліл, хроманіл, 1,2-дигідропіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл, спіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолініл]-3'-он, ізоіндолініл-1-он, 2-окса-6-азаспіро[3,3]гептаніл, імідазолідин-2-он та піролідин-2-он.

Термін "С-зв'язаний гетероцикл" (вуглець-зв'язаний гетероцикл) у даній заявці відноситься до гетероциклу, який зв'язаний через атом вуглецю зазначеного гетероциклу з рештою частини молекули формули I (наприклад, С-зв'язаний гетероцикл Z^2 зв'язаний з кільцем А формули I через атом вуглецю зазначеного С-зв'язаного гетероциклу).

Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" відноситься до одиночного насиченого (тобто циклоалкіл) або одиночного частково ненасиченого (наприклад, циклоалкеніл, циклоалкадієніл тощо) кільця, що складається тільки з атомів вуглецю, що містить 3-7 атомів вуглецю (т.е., (C₃-C₇)карбоцикл). Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" також включає конденсовані, насичені та частково ненасичені системи з декількох кілець, що складаються тільки з атомів вуглецю (наприклад, системи кілець, що містять 2, 3 або 4 карбоциклічних кільця). Відповідно, карбоцикл включає поліциклічні карбоцикли, такі як біциклічні карбоцикли (наприклад, біциклічні карбоцикли, що містять приблизно 6-12 атомів вуглецю, такі як біцикло[3,1,0]гексан та біцикло[2,1,1]гексан), та поліциклічні карбоцикли (наприклад, трициклічні та тетрациклічні карбоцикли, що містять до 20 атомів вуглецю). Кільця системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з іншим за допомогою конденсованих зв'язків, спіро-зв'язків та місткових зв'язків, коли це дозволяє валентність. Наприклад, поліциклічні карбоцикли можуть бути з'єднані один з іншим через один атом вуглецю з утворенням спіро-зв'язку (наприклад, спіропентан, спіро[4,5]декан та т.д.), через два суміжні атоми вуглецю з утворенням сполученої сполуки (наприклад, карбоцикли, такі як декагідронафталін, норсабінан, норктан) або через два несуміжні атоми вуглецю з утворенням місткової сполуки (наприклад, норборнан, біцикло[2,2,2]октан та т.д.). Зазначений "карбоцикл" або "карбоцикліл" також може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксо-групами. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл та 1-циклогекс-3-еніл.

Термін "галогенфеніл" у даній заявці відноситься до фенілу, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомів водню зазначеного фенілу, кожен незалежно від іншого, заміщені галоген-замісником. Приклади галогенфенілів включають, без обмеження, фторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 3-бром-4-фторфеніл та пентафторфеніл.

Термін "галогенгетероарил" у даній заявці відноситься до гетероарилу, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомів водню зазначеного гетероарилу, кожен незалежно від іншого, заміщені галоген-замісником. Приклади галогенгетероарилів включають, без обмеження, 2-фторфурил, 2,3-дихлорпіридиніл та 8-хлор-3-фторхінолініл.

Термін "галогенгетероцикл" у даній заявці відноситься до гетероциклу, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомів водню зазначеного гетероциклу, кожен незалежно від іншого, заміщені галоген-замісником. Приклади галогенгетероарилів включають, без обмеження, 2-фторпіперидиніл, 2-хлор-3-фторпіперазиніл та 3-бромпіролідиніл.

Спеціалісту у даній галузі буде зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук формули I слід вибирати таким чином, щоб одержати сполуку, яка є досить стабільною для одержання фармацевтично застосовної сполуки, яка у свою чергу може бути складена у прийнятно стабільну фармацевтичну композицію. Сполуки формули I, що мають таку стабільність, розглядаються як такі, що підпадають під обсяг охорони даного винаходу. Подібним чином, спеціалісту у даній галузі буде зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук, докладно описаних у даній заявці, включаючи сполуку будь-якої з формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIG, IIH, IIIi, IIIj та IIIk або її фармацевтично прийнятну сіль, слід вибирати таким чином, щоб одержати сполуку, яка є досить стабільною для одержання фармацевтично застосовної сполуки, яка у свою чергу може бути складена у прийнятно стабільну фармацевтичну композицію. Сполуки, докладно описані у даній заявці, що мають таку стабільність, розглядаються як такі, що підпадають під обсяг охорони даного винаходу.

Визначення "приблизно", застосовуване у зв'язку з кількістю, включає заявлене значення та

має значення, визначене контекстом (наприклад, включає ступінь похибки, пов'язаний з вимірювання певного кількості). Слово "приблизно" також може бути позначене символом «~» у контексті хімічного вимірювання (наприклад, ~ 50 мг або pH ~ 7).

Терміни "лікування" або "лікувати" у тих випадках, коли вони відносяться до захворювання або стану, включають запобігання виникнення захворювання або стану, інгібування захворювання або стану, усунення захворювання або стану та/або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану.

У одному варіанті реалізації "лікування" або "лікувати" включають одне або більше із наступного: а) інгібування захворювання або стану (наприклад, ослаблення одного або більше симптомів, що є наслідком зазначеного захворювання або стану, та/або зменшення ступеня розвитку зазначеного захворювання або стану); б) уповільнення або припинення розвитку одного або більше симптомів, зв'язаних із захворюванням або станом (наприклад, стабілізація зазначеного захворювання або стану, відстрочення погіршення стану або прогресії захворювання або стану); та в) полегшення стану при захворюванні або стані, наприклад, викликання регресії клінічних симптомів, зменшення інтенсивності захворювання, відстрочення прогресії захворювання, підвищення якості життя та/або продовження життя.

Стереоізмери

У даному описі для стереохімічних визначень та позначень, як правило, керувалися S. P. Parker, Ed., McGraw-hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-hill Book Company, New York; та Eliel, E. та Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Термін "хіральний" відноситься до молекул, що мають структуру, яка не збігається з їхнім дзеркальним відбиттям, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, які збігаються з їхнім дзеркальним відбиттям.

Термін "стереоізмери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але відрізняються розташуванням атомів або груп у просторі.

Термін "діастереомер" відноситься до стереоізомеру із двома або більше центрами або осями хіральності, молекули якого не є дзеркальним відбиттям один одного. Діастереомери звичайно мають різні фізичні властивості, наприклад, температури плавлення, температури кипіння, спектральні характеристики та реакційні здатності. Суміші діастереомерів можна розділяти за допомогою високоефективних аналітичних способів, таких як електрофорез та хроматографія.

Термін "енантіомери" відноситься до двох стереоізомерів сполуки, які є несумісними дзеркальними відбиттями один іншого.

Сполуки, описані у даній заявці, можуть мати хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю. Такі сполуки, таким чином, включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери та атропоізмери. Крім того, сполуки, описані у даній заявці, включають збагачені або розділені оптичні ізомери на будь-якому або всіх асиметричних хіральних атомах. Подібним чином, композиції, описані у даній заявці, також включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери та атропоізмери сполук, описаних у даній заявці. Крім того, сполуки та композиції, описані у даній заявці, включають збагачені або розділені оптичні ізомери на будь-якому або всіх асиметричних хіральних атомах. Інакше кажучи, хіральні центри, очевидні із зображень, запропоновані як хіральні ізомери або рацемічні суміші. Рацемічні та діастереомерні суміші, а також окремі оптичні ізомери, виділені або синтезовані, що по суті не містять своїх енантіомерних або діастереомерних партнерів, входять у обсяг охорони даного винаходу. Рацемічні суміші можна розділяти на їх окремі, по суті оптично чисті ізомери за допомогою широко відомих способів, таких як, наприклад, розділення діастереомерних солей, утворених з оптично активними допоміжними речовинами, наприклад, кислотами або основами, з наступним перетворенням назад у оптично активні речовини. Необхідний оптичний ізомер також може бути синтезований за допомогою стереоспецифічних реакцій, починаючи з підходящого стереоізомеру необхідної вихідної речовини.

У даний винахід включені будь-які або всі стереохімічні форми, включаючи будь-які енантіомерні або діастереомерні форми та геометричні ізомери описаних сполук або їх сумішей. Якщо стереохімія не позначена окремо у хімічній структурі або назві, передбачається, що зазначена структура або назва охоплює всі можливі стереоізомери, у тому числі геометричні ізомери, зображеної сполуки. Також передбачаються композиції, що містять сполуку згідно із даним винаходом, такі як композиція по суті чистої сполуки, що включає конкретну стереохімічну форму, у тому числі конкретний геометричний ізомер, зазначених сполук. Композиції, що містять суміш сполук згідно із даним винаходом у будь-якому співвідношенні,

також охоплені у даному винаході, включаючи суміші двох або більше стереохімічних форм сполуки згідно із даним винаходом у будь-якому співвідношенні, таким чином, що охоплені рацемічні, нерацемічні, енантімерно збагачені та скалемічні суміші сполуки.

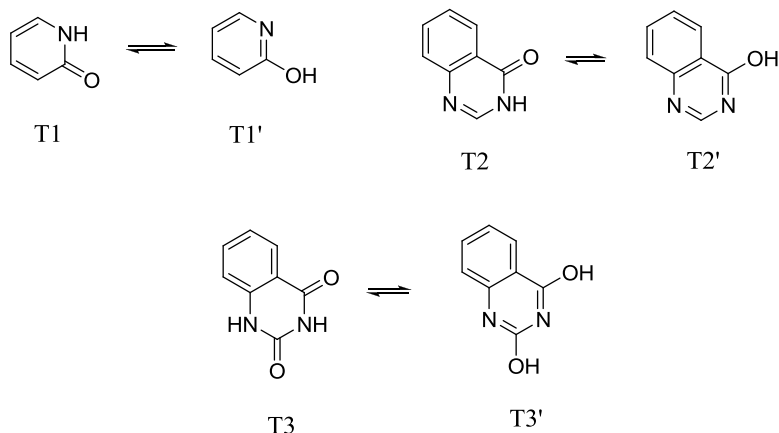
Слід розуміти, що для сполук, описаних у даній заявці, у випадку, коли зв'язок зображений у нестереохімічній манері (наприклад, пласкій), атом, до якого приєднаний зв'язок, включає всі можливі стереохімічні варіанти. Також слід розуміти, що у випадку, коли зв'язок зображений стереохімічним способом (наприклад, жирним, жирним клиноподібним, пунктирним або пунктирним клиноподібним), атом, до якого приєднаний стереохімічний зв'язок, має стереохімію згідно із зображенням, якщо не зазначено інше. Відповідно, у одному варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, більше ніж на 50 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 80 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 90 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 98 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 99 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, більше ніж на 50 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 80 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 90 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 98 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, щонайменше на 99 % є одиночним діастереомером.

Відповідно, у одному варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, більше ніж на 50 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 80 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 90 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 98 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 99 % є одиночним енантімером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, більше ніж на 50 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 80 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 90 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 98 % є одиночним діастереомером. У іншому варіанті реалізації композиція, описана у даній заявці, щонайменше на 99 % є одиночним діастереомером.

У конкретних варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, проявляють атропоізомеризм, що є наслідком стеричної перешкоди, що робить вплив на швидкість осьового обертання навколо одинарного зв'язку. У конкретних обставинах отримані конформаційні ізомери спостерігають у вигляді виразних структур із застосуванням способів характеристики, таких як ЯМР та ВЕРХ. У конкретних варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, існують у формі суміші атропоізомерів. Приклади синтезу, наведені у даному описі, вказують, у яких випадках спостерігали такі суміші атропоізомерів. Проте, детектування атропоізомерів залежить від таких факторів, як температура, розчинник, умови очищення та часові рамки спектроскопічної методики. Дані характеристики, наведені у даному описі, можуть не відображати стан рівноваги, у залежності від умов очищення, виділення, обробки, застосованих розчинників та температури.

Таутомери

Сполуки, описані у даній заявці, у певних випадках також можуть існувати у формі таутомерних ізомерів. Хоча може бути зображена тільки одна делокалізована резонансна структура, передбачається, що всі такі форми входять у обсяг даного винаходу. Наприклад, енаміні таутомери можуть існувати для систем пурину, піримідину, імідазолу, гуанідину, амідину та тетразолу, та всі їх можливі таутомерні форми входять у обсяг даного винаходу. Інший необмежувачий приклад включає кето-енольні таутомери гетероарилів. Такі таутомери проілюстровані T1/T1", T2/T2" та T3/T3". Усі такі таутомерні форми також входять у обсяг даного винаходу.



Захисні групи

"Захисна група" відноситься до фрагменту сполуки, який маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки у цілому. Хімічні захисні групи та стратегії захисту або зняття захисту добре відомі у даній галузі. Див., наприклад, "Захисні групи у органічній хімії" (Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1991). Захисні групи часто використовують для маскування реакційної здатності конкретних функціональних груп, для сприяння ефективності необхідних хімічних реакцій, наприклад, створенні та руйнуванні хімічних зв'язків у певному та запланованому порядку. Захист функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, крім реакційної здатності функціональної групи, що захищають, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можуть бути виміряні за допомогою стандартних аналітичних засобів. Хімічно захищені проміжні сполуки можуть самі по собі бути біологічно активними або неактивними.

Солі та гідрати

"Фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі сполуки, яка є фармацевтично прийнятною та яка має (або може бути перетворена у форму, яка має) необхідною фармакологічною активністю вихідної сполуки. Фармацевтично прийнятні солі у цілому вважаються безпечними та підходящими для застосування без викликання небажаної токсичності, подразнення, алергійної реакції та подібного, при розумному співвідношенні користь/ризик. Приклади "фармацевтично прийнятних солей" сполук, описаних у даній заявці, включають солі, що є похідними підходящої основи, такої як лужний метал (наприклад, натрій), лужно-земельний метал (наприклад, магній), амоній та NX_4^+ (де X являє собою C_1 – C_4 алкіл). Фармацевтично прийнятні солі атоми азоту або аміно-групи включають, наприклад, солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, глюкогептонова, глюконова, молочна, фумарова, винна, малеїнова, маленова, яблучна, мигдальна, ізетинова, лактобіонова, бурштинова, 2-нафталінсульфонова, масляна, пальмітинова, пропіонова, стеаринова та триметилоцтова кислоти; органічних сульфонових кислот, таких як метнасульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова та п-толуолсульфонова кислоти; та неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, сірчана, азотна, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі сполуки гідроксигрупи включають аніон зазначеної сполуки у комбінації з підходящим катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де X незалежно вибраний з H або C_1 – C_4 -алкільної групи). Фармацевтично прийнятні солі також включають солі, утворені при заміщенні кислотного протону, що присутній у вихідній сполуці, іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужно-земельного металу або іоном алюмінію; або зв'язування з органічною основою, такою як діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін та подібні. Також у це визначення включені амоній та заміщені або кватернізовані солі амонію. Типові необмежуючі переліки фармацевтично прийнятних солей можуть бути знайдені у виданнях S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) та Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Філадельфія, Пенсильванія, (2005), на с. 732, Таблиця 38-5, обидва з яких включені у даний опис за допомогою посилання.

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук, описаних у даній заявці, звичайно є фармацевтично прийнятними, тобто вони будуть являти собою солі, що є похідними фізіологічно прийнятної кислоти або основи. Однак солі кислот або основ, що не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, у одержанні або очищенні сполуки формули I або іншої сполуки, описаної у даній заявці. Усі солі, що є похідними, так і, що не є похідними фізіологічно прийнятної солі або основи, входять у обсяг

даного винаходу.

Солі металів звичайно отримують шляхом проведення реакції між гідроксидом металу та сполукою, описаною у даній заявці. Прикладами солей металів, отриманих таким чином, є солі, що містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Менш розчинна сіль металу може бути осаджена з розчину більш розчинної солі шляхом додавання підходящої сполуки металу.

Крім того, можливо утворення солей шляхом приєднання конкретних органічних та неорганічних кислот, наприклад, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 або органічних сульфонових кислот, до основних центрів, таких як аміни. Нарешті, слід розуміти, що композиції у даному описі містять сполуки, описані у даній заявці, у їх неіонізованих, а також цвіттеріонних формах, та комбінації зі стехіометричними кількостями води, як у гідратах.

Часто у результаті кристалізації отримують сольват сполуки згідно із даним винаходом. У даній заявці термін "сольват" відноситься до комплексу, що містить одну або більше молекул сполуки згідно із даним винаходом та одну або більше молекул розчинника. Розчинником може бути вода, та у цьому випадку сольват може являти собою гідрат. Альтернативно розчинник може являти собою органічний розчинник. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом можуть існувати у формі гідрату, включаючи моногідрат, дигідрат, напівгідрат, півторагідрат, тригідрат, тетрагідрат та подібні, а також у відповідних сольватованих формах. Сполука згідно із даним винаходом може являти собою справжні сольвати, у той час як у інших випадках сполука згідно із даним винаходом може лише затримувати додаткову воду або являти собою суміш води та деякого додаткового розчинника.

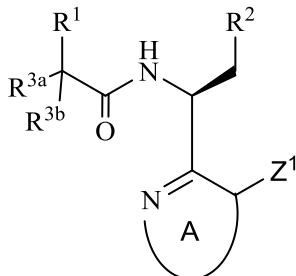
Ізотопи

Спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що даний винахід також включає будь-яку заявлену сполуку, яка може бути збагачена на будь-якому або всіх атомах більше ізотопних співвідношень, що зустрічаються у природі, одним або більше ізотопами такими як, без обмеження, дейтерій (^2H або D). У якості необмежуючого прикладу, у конкретних варіантах реалізації група $-\text{CH}_3$ заміщена $-\text{CD}_3$.

Конкретні значення, перераховані нижче для радикалів, замісників та діапазонів у варіантах реалізації даного винаходу, приведені тільки у ілюстративних цілях; вони не виключають інші визначені значення або інші значення у межах певних діапазонів для радикалів та замісників.

Сполуки формули I.

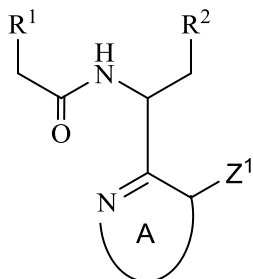
Конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ia.



Ia,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

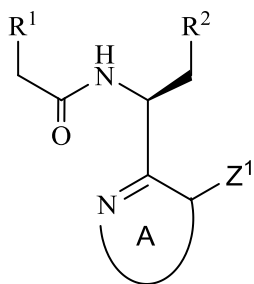
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ib.



Ib,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

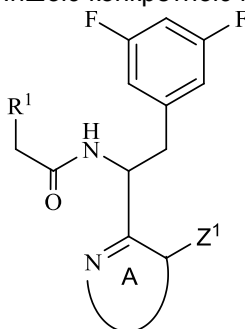
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ic.



Ic,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

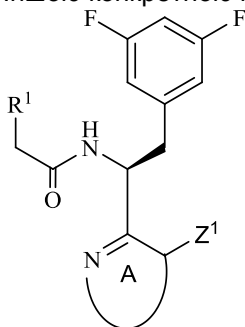
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Id.



Id,

5 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

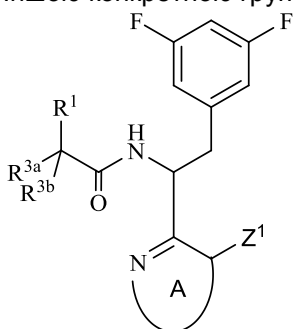
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ie.



Ie,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

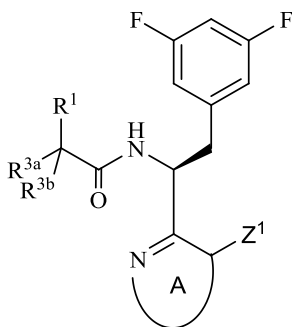
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули If.



If,

10 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ig.



Ig,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Конкретні значення, перераховані нижче, являють собою значення для сполук формули I, а також всіх зв'язаних формул (наприклад, формул Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig). Слід розуміти, що два або більше значень можуть бути об'єднані. Таким чином, слід розуміти, що будь-яка змінна для сполук формули I може бути об'єднана з будь-якою іншою змінною для сполук формули I, так якщо б кожна та будь-яка комбінація змінних була перерахована конкретно та окремо. Наприклад, слід розуміти, що будь-яке конкретне значення R^1 , детально описане для сполук формули I, може бути об'єднане з будь-яким іншим конкретним значенням для однієї або більше змінних A, Z^1 , R^2 , R^{3a} або R^{3b} , так якщо б кожна та будь-яка комбінація змінних була перерахована конкретно та окремо.

Конкретні значення, перераховані для сполук формули I, також можуть бути рівним чином застосовні до сполук формули III та всіх зв'язаних формул (наприклад, формул IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk) у відповідних випадках. Наприклад, конкретні значення для кільця A формули I можуть бути рівним чином застосовані до кільця A формули III, за умови, що зазначене кільце A формули III включає у свій обсяг зазначені конкретні значення. Також слід розуміти, що будь-яка комбінація змінних для сполук формули I може бути рівним чином застосована до сполук формули III та всіх зв'язаних формул (наприклад, формул IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, та IIIk) у відповідних випадках, як якщо б кожна та будь-яка комбінація змінних була перерахована конкретно та окремо. Наприклад, конкретні значення для кільця A та Z^1 можуть бути рівним чином застосовані до фрагменту A- Z^1 формули III, за умови, що зазначений фрагмент A- Z^1 формули III включає зазначене конкретне значення.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H, галогену, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) галогеналкілу.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) галогеналкілу.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H та (C_1-C_3) алкілу.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H, метилу та етилу.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H та метилу.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3a} являє собою H та R^{3b} являє собою (C_1-C_3) алкіл.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3a} являє собою H та R^{3b} являє собою метил або етил.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3a} являє собою H та R^{3b} являє собою метил.

Конкретним значенням для R^{3a} та R^{3b} є H.

Конкретним значенням для R^2 є феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил R^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 -групами.

Конкретним значенням для R^2 є феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил R^2 заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 -групами.

Конкретним значенням для R^2 є феніл, необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 -групами.

Конкретним значенням для R^2 є феніл, заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 -групами.

Конкретним значенням для Z^5 є галоген.

Конкретним значенням для Z^5 є фтор.

Конкретним значенням для R^2 є 3,5-дифторфеніл.

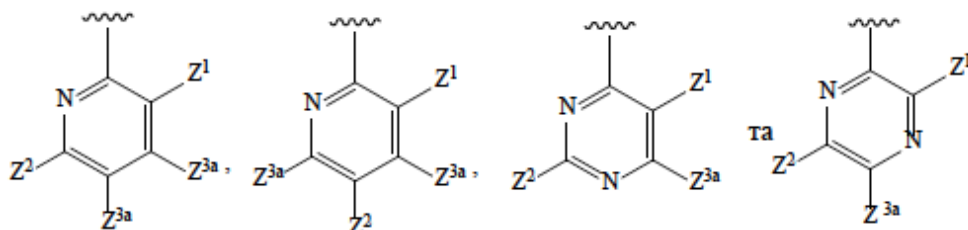
Конкретним значенням для А є піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) Z^3 -групами.

Конкретним значенням для А є піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою.

Конкретним значенням для А є піридиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) Z^3 -групами.

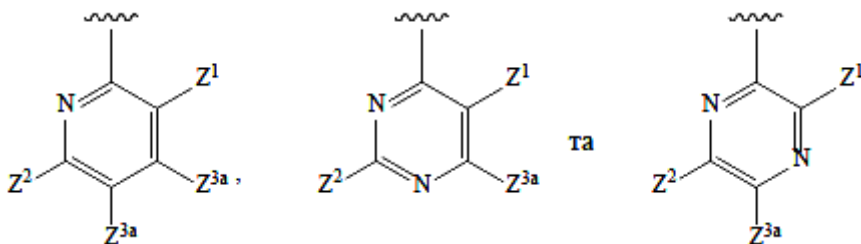
Конкретним значенням для А є піридиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою.

Конкретне значення для А вибране з:



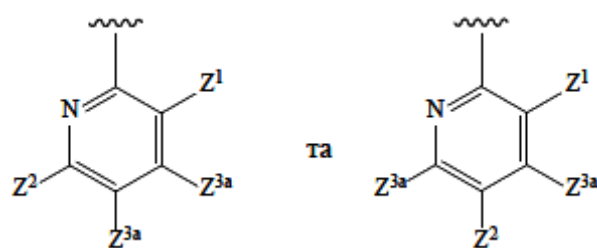
де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

Конкретне значення для А вибране з:



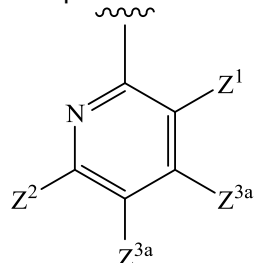
де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

Конкретне значення для А вибране з:



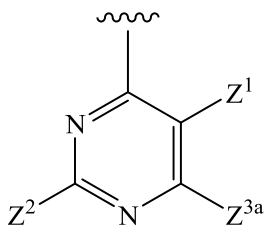
де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

Конкретним значенням для А є:

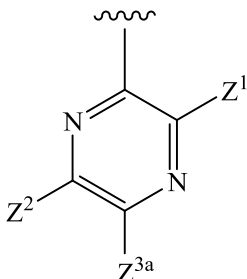


де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

Конкретним значенням для А є:



де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .
Конкретним значенням для А є:



5 де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .
Конкретним значенням для Z^{3a} є Н.

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

10 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-12-членного гетероарилу та 3-12-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

15 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-12-членного гетероарилу та 3-12-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

20 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

25 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

30 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містять 1-11 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

35 Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містять 1-11 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил,

8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибрано з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містять 4-11 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибрано з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містять 4-11 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибрано з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де будь-який з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

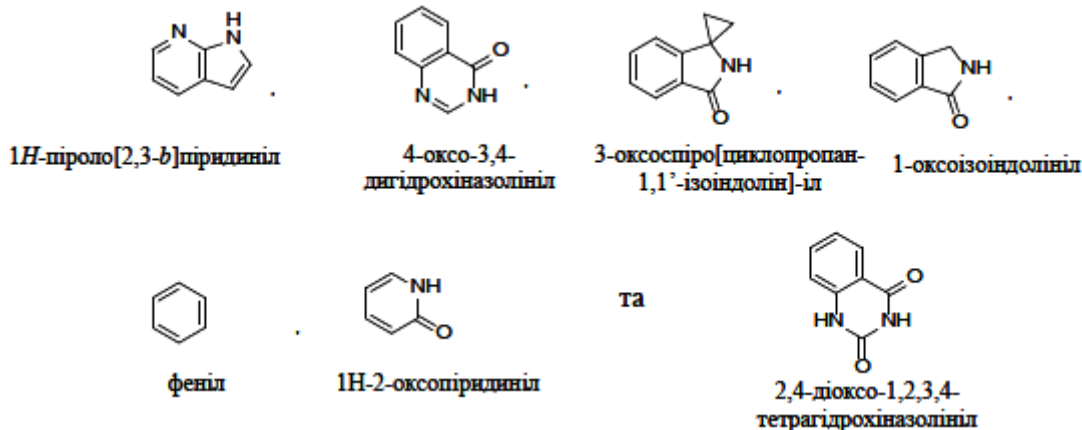
Конкретне значення для Z^1 вибрано з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де будь-який з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибрано з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл містять 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

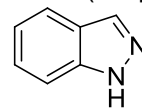
Конкретне значення для Z^1 вибрано з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл містять 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибрано з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, 1H-2-оксо-піридинілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолінілу, де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, 1H-2-оксо-піридиніл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами. Конкретним значенням для Z^1 є 1H-індазол-7-іл, де Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

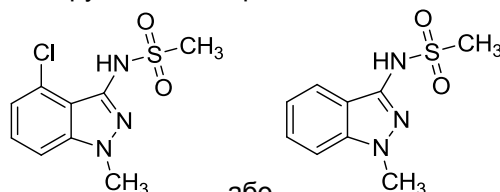
Конкретне значення для Z^1 вибрано з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, 1H-2-оксо-піридинілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолінілу, як показано за допомогою наступних формул;



де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, 1Н-2-оксо-піридиніл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3,



4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами. Конкретним значенням для Z^1 є . Конкретним



значенням для Z^1 є

або

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, піридинілу та хіназолінілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, піридиніл та хіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

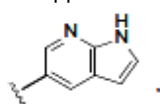
Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, 1Н-2-оксо-піридинілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолінілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, 1Н-2-оксо-піридиніл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, піридинілу та хіназолінілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, піридиніл та хіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

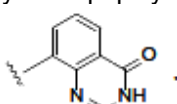
Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, 1Н-2-оксо-піридин-4-ілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, 1Н-2-оксо-піридин-4-іл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, піридин-4-ілу та хіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, піридин-4-іл та хіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

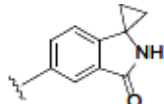
Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, 1Н-2-оксо-піридин-4-ілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-ілу, як показано за допомогою наступних формул;



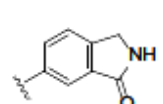
1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл



4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл



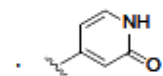
3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5-іл



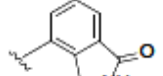
1-оксоізоіндолін-6-іл



феніл

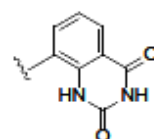


1Н-2-оксопіридин-4-іл



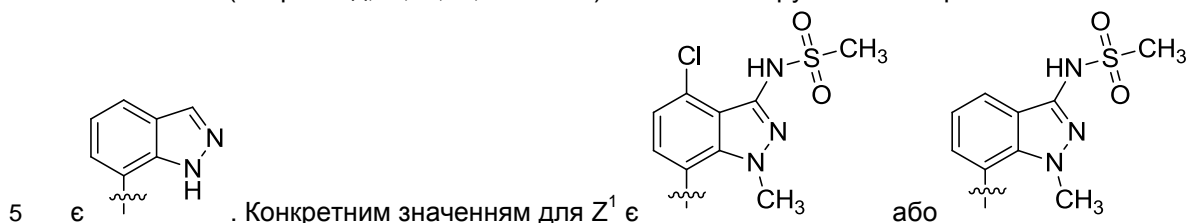
1-оксоізоіндолін-4-іл

та



2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-іл

де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, 1H-2-оксо-піридин-4-іл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b} -групами. Конкретним значенням для Z^1



Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, 1H-2-оксо-піридин-4-ілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, 1H-2-оксо-піридин-4-іл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретне значення для Z^1 вибране з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, піридин-4-ілу та хіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, піридин-4-іл та хіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} -групами.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких Z^1 не заміщений Z^{1b} .

Конкретне значення для кожного Z^{1a} незалежно вибране з галогену, $-OR^{n1}$ та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

20 Конкретне значення для кожного Z^{1a} незалежно вибране з галогену та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Конкретним значенням для кожного R^{n1} , R^{q1} та R^{r1} є H.

Конкретне значення для кожного Z^{1a} незалежно вибране з галогену, $-OH$ та $-C(O)NH_2$.

Конкретне значення для кожного Z^{1a} незалежно вибране з фтору, $-OH$ та $-C(O)NH_2$.

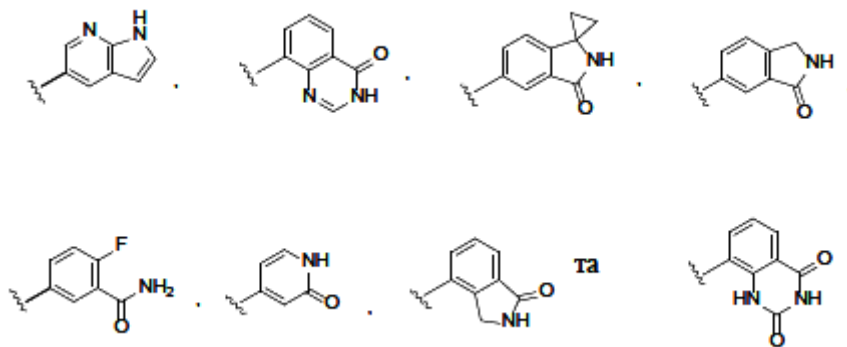
Конкретним значенням для R_{q1} та R_{r1} є H.

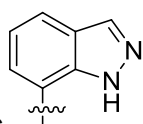
25 Конкретне значення для кожного Z^{1a} незалежно вибране з галогену та $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$.

Конкретним значенням для кожного Z^{1b} є (C_1-C_8) алкіл, які можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену та $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ та кожен Z^{1b} являє собою (C_1-C_8) алкіл, які можуть бути однаковими або різними.

30 Конкретне значення для Z^1 вибране з:



Конкретним значенням для Z^1 є  . Конкретним значенням для Z^1 є

Конкретне значення для Z^2 вибрано з 4-метилпентинілу, фенілу, піридинілу, 1H-2-оксопіридинілу, триазолілу, 1-оксоізоіндолінілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридиніл, 2-оксопіридиніл, триазоліл, 1-оксоізоіндолініл та 1H-піроло[2,3-b]піридиніл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентиніл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами.

Конкретне значення для Z^2 вибрано з 4-метилпентин-1-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, 1H-2-оксопіридин-2-ілу, триазол-4-ілу, 1-оксоізоіндолін-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридин-4-іл, 1H-2-оксопіридин-2-іл, триазол-4-іл, 1-оксоізоіндолін-6-іл та 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентин-1-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами.

Конкретне значення для Z^2 вибрано з 4-метилпентин-1-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, 1H-2-оксопіридин-2-ілу, триазол-4-ілу, 1-оксоізоіндолін-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридин-4-іл, 1H-2-оксопіридин-2-іл, триазол-4-іл, 1-оксоізоіндолін-6-іл та 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентин-1-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен Z^2 не заміщений Z^{2b} .

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких кожен Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

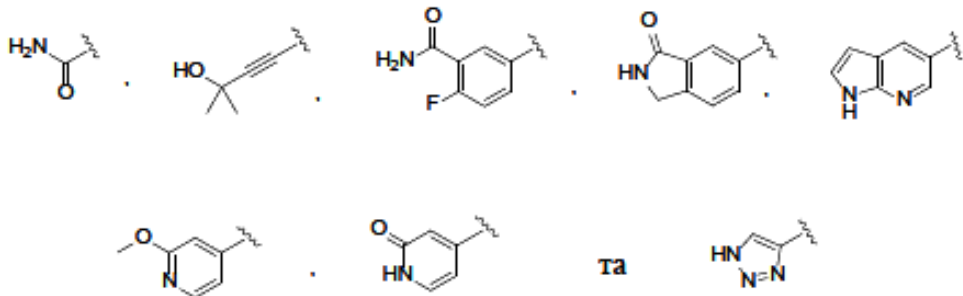
Конкретне значення для кожного Z^{2c} незалежно вибрано з галогену, $-OR_{n4}$ та $-C(O)NR_{q4}R_{r4}$.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{n4} являє собою H або метил, та кожен R^{q4} та R^{r4} являє собою H.

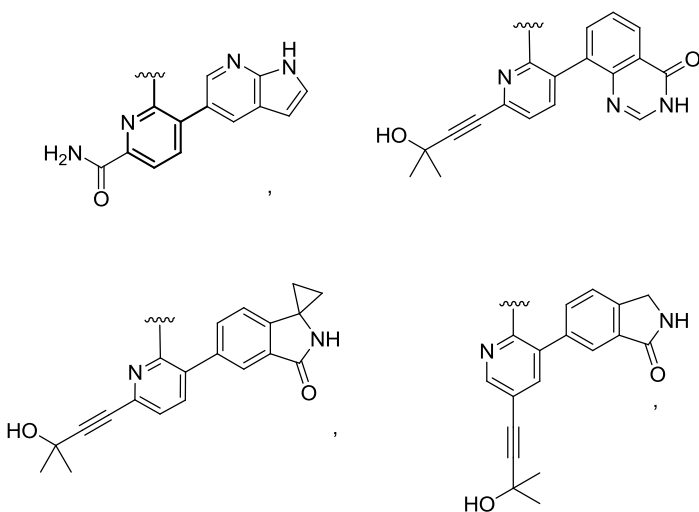
Конкретним значенням для R^{n4} є H або метил.

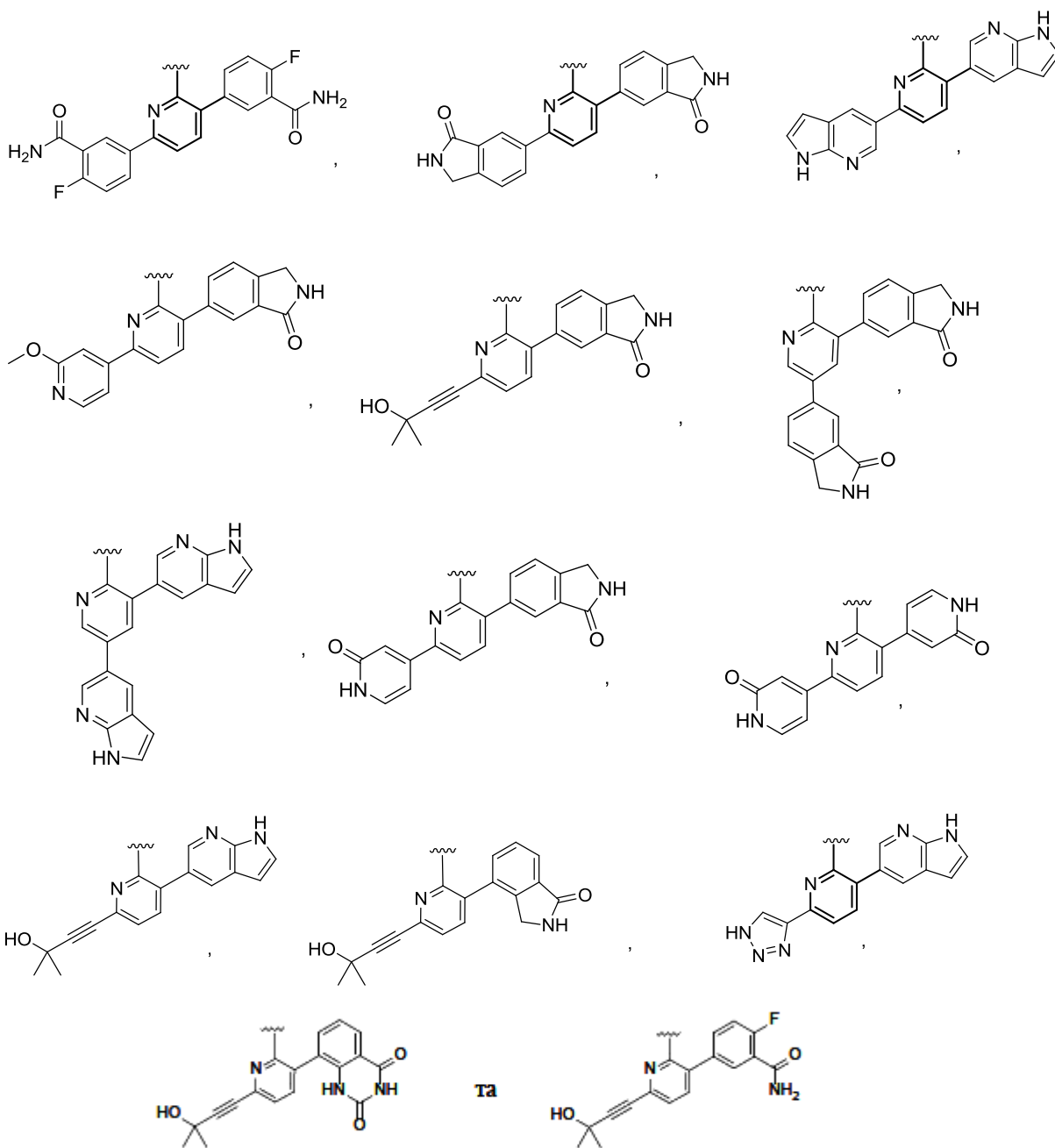
Конкретним значенням для кожного R^{q4} та R^{r4} є H.

Конкретне значення для Z^2 вибрано з:

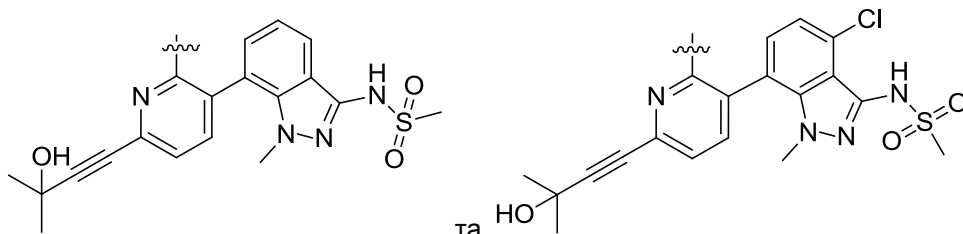


Конкретне значення для $A-Z^1$ вибрано з:





5 Конкретне значення для A-Z¹ вибране з:



Конкретним значенням для R¹ є 5-12-членний гетероарил, де будь-який 5-12-членний гетероарил R¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁴-групами.

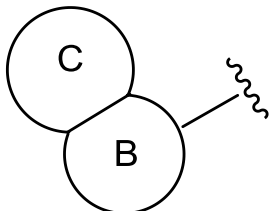
10 Конкретним значенням для R¹ є 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁴-групами.

Конкретним значенням для R¹ є 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний

трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 4-10 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або -12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретним значенням для R^1 є 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить щонайменше одно частково ненасичене кільце, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 має наступну формулу IIa:



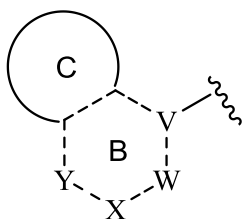
IIa,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до якого він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, у якому В необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 має наступну формулу IIb:



IIb,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до якого він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

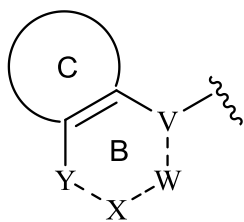
X являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

Y являє собою CZ^{4c} , N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 .

Конкретне значення для R^1 має наступну формулу IIc:



IIc,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до якого він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4c} -групами; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою CZ^{4c} або N;

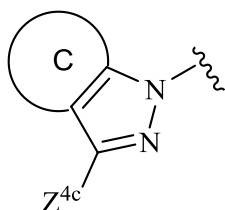
X являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

Y являє собою CZ^{4c} , N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 .

Конкретне значення для R^1 має наступну формулу IIId:



IIId,

у якій:

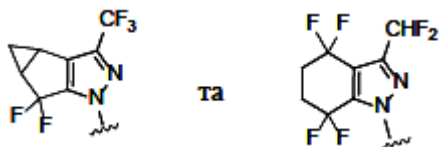
С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до якого він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4c} -групами; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 .

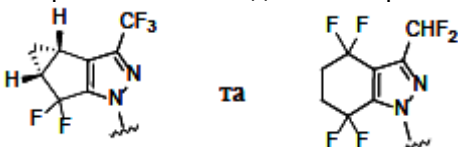
Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибране з (C_1-C_6) алкілу та галогену, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену.

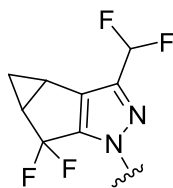
Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибране з фтору, трифторметилу та дифторметилу.

Конкретне значення для R^1 вибране з:

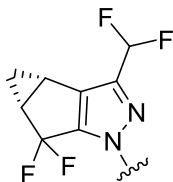


Конкретне значення для R^1 вибране з:





Конкретним значенням для R^1 є



. Конкретним значенням для R^1 є

Конкретним значенням для R^1 є 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 4-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретним значенням для R^1 є 8-12-членний біциклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил містить 6-9 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретним значенням для R^1 є 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 6-9 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 вибрано з індолілу та 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліла, де будь-який індоліл та 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 вибрано з індолілу, 4,5,6,7-тетрагідроіндазолілу, 3b, 4,4a, 5-тетрагідроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразолу та 1,4,5,5a, 6,6a-гексагідроциклопропа[g]індазолу, де будь-який індоліл, 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл, 3b, 4,4a, 5-тетрагідроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол та 1,4,5,5a, 6,6a-гексагідроциклопропа[g]індазол R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 вибрано з індол-3-ілу та 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-ілу, де будь-який індол-3-іл та 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

Конкретне значення для R^1 вибрано з індол-3-ілу, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-ілу, 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-ілу та 1,4,5,5a, 6,6a-гексагідроциклопропа[g]індазол-1-ілу, де будь-який індол-3-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл, 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл та 1,4,5,5a, 6,6a-гексагідроциклопропа[g]індазол-1-іл R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

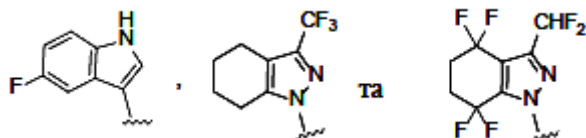
Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу та галогену, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену.

Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, -CN та галогену, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену.

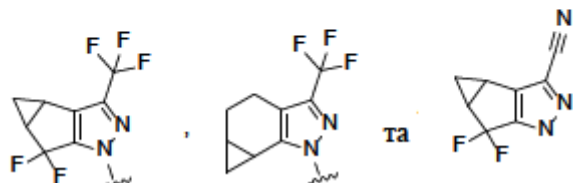
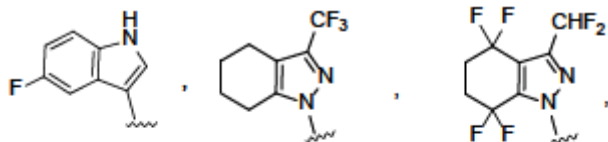
Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибрано з фтору, трифторметилу та дифторметилу.

Конкретне значення для кожного Z^4 незалежно вибрано з фтору, трифторметилу, -CN та дифторметилу.

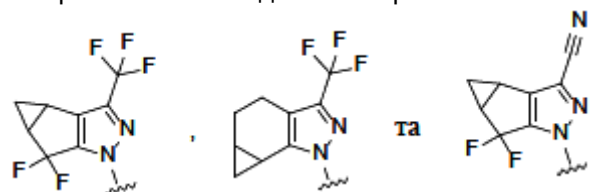
Конкретне значення для R^1 вибрано з:



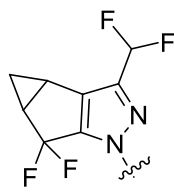
Конкретне значення для R^1 вибрано з:

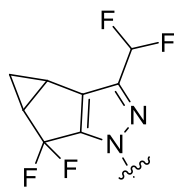


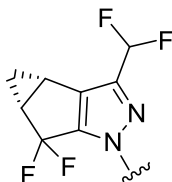
Конкретне значення для R^1 вибрано з:



5



Конкретним значенням для R^1 є . Конкретним значенням для R^1 є

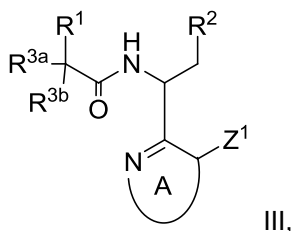


У одній варіації формули I А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^1 являє собою 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, які можуть бути однаковими або різними. У іншій варіації А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами. У іншій варіації А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами; та кожен Z^4 незалежно являє собою фтор, трифторметил або дифторметил.

У одній варіації формули I А являє собою піридиніл; та R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У одній варіації формули I А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншій варіації А являє собою піридиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншій варіації А являє собою піримідиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншій варіації А являє собою піразиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншій варіації А являє собою піридазиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл.

У одній варіації формули I А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл;



III,

у яких

А являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, причому зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений 1 або 2 Z³-групами, причому зазначені Z³-групи є однаковими або різними;

R¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z⁴-групами, причому зазначені Z⁴-групи є однаковими або різними;

R² являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або (C₁-C₃)алкіл;

Z¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b}, причому зазначені групи Z^{1a} та Z^{1b} є однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2} або (C₁-C₈)гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₈)галогеналкіл;

кожен Rⁿ¹ незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d}-групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z² являє собою (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, -C(O)Rⁿ³ або -C(O)NR^{q3}R^{r3}, де будь-який 6-12-

членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} є однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} є однаковими або різними;

5 кожен R^{n3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;
кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;
кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

10 кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

кожен R^{n4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

15 кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;
кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

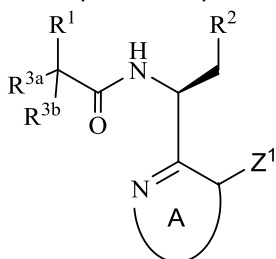
кожен Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл або галоген;

20 кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, причому зазначені групи Z^{4a} є однаковими або різними;

кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-CN$ або $-OR^{n6}$; та

25 кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;
або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

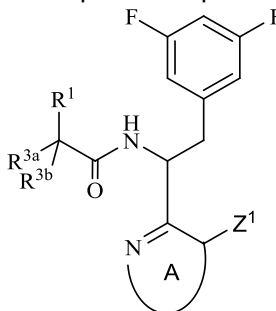
У конкретних варіантах реалізації сполука формули III являє собою сполуку формули IIIa.



IIIa

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

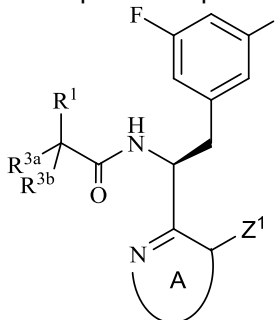
У конкретних варіантах реалізації сполука формули III являє собою сполуку формули IIIb.



IIIb

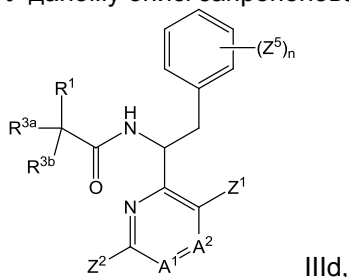
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У конкретних варіантах реалізації сполука формули III являє собою сполуку формули IIIc.



IIIc

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.
У даному описі запропоновані сполуки формули IIIId:



у яких

5 A^1 являє собою CH, C- Z^3 або азот;

A^2 являє собою CH або азот;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або (C₁-C₃)алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} , причому зазначені групи Z^{1a} та Z^{1b} є однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2} або (C₁-C₈)гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₈)галогеналкіл;

кожен Rⁿ¹ незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл Rⁿ¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, -C(O)Rⁿ³ або -C(O)NR^{q3}R^{r3}, де будь-який 6-12-

членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} є однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} є однаковими або різними;

5 кожен R^{n3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;
кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;
кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

10 кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

кожен R^{n4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

15 кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;
кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл;

20 кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, причому зазначені групи Z^{4a} є однаковими або різними;

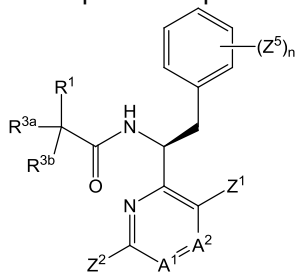
кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-CN$ або $-OR^{n6}$;

25 кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;

кожен Z^5 незалежно являє собою галоген, які можуть бути однаковими або різними; та n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

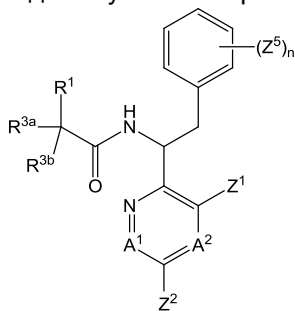
У конкретних варіантах реалізації сполука формули IIIId являє собою сполуку формули IIIe.



IIIe

30 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

У даному описі запропоновані сполуки формули IIIf:



IIIf

у якій

A^1 являє собою CH , $C-Z^3$ або азот;

35 A^2 являє собою CH або азот;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними;

40 кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою Н або (C_1-C_3) алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} , причому зазначені групи Z^{1a} та Z^{1b} є

однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ та $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ або (C_1-C_8) гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) галогеналкіл;

кожен R^{n1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, $-C(O)R^{n3}$ або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} є однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} є однаковими або різними;

кожен R^{n3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

кожен R^{n4} незалежно являє собою H , (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H , (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

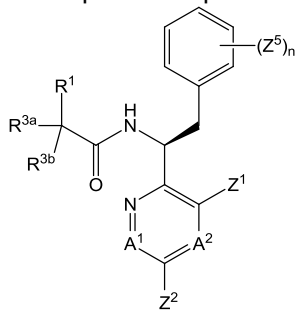
кожен Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, причому зазначені групи Z^{4a} є однаковими або різними;

кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-CN$ або $-OR^{n6}$;
 кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;
 кожен Z^5 незалежно являє собою галоген, які можуть бути однаковими або різними; та
 n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

5 або фармацевтично прийнятна сіль зазначених сполук.

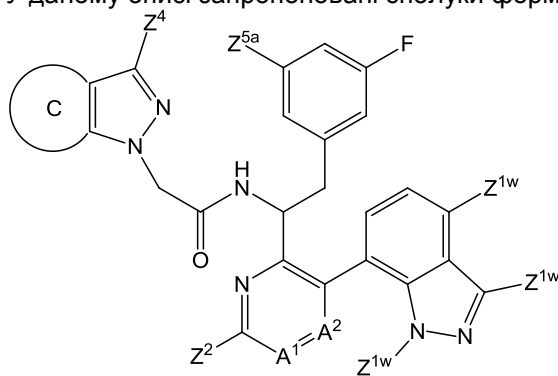
У конкретних варіантах реалізації сполука формули IIIf являє собою сполуку формули IIIg.



IIIg

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У даному описі запропоновані сполуки формули IIIh:



IIIh,

у яких

A^1 являє собою CH , $C-Z^3$ або азот;

A^2 являє собою CH або азот;

C разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл C необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними;

кожен Z^{1w} незалежно являє собою Z^{1a} , Z^{1b} або H ;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ та $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які є однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ або (C_1-C_8) гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) галогеналкіл;

кожен R^{n1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де

будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, $-C(O)R^{n3}$ або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} є однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} є однаковими або різними;

кожен R^{n3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

кожен R^{n4} незалежно являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, причому зазначені групи Z^{4a} є однаковими або різними;

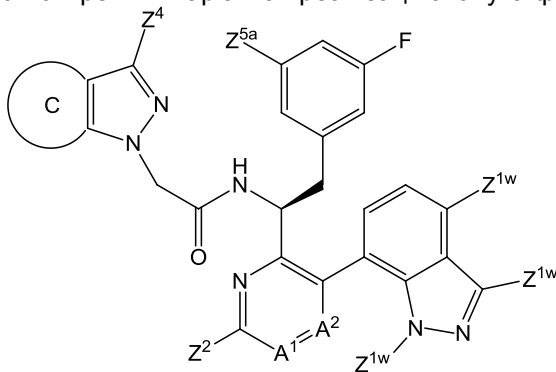
кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-CN$ або $-OR^{n6}$;

кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} та R^{n6} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл; та

Z^{5a} являє собою H або галоген;

або фармацевтично прийнятна сіль зазначених сполук.

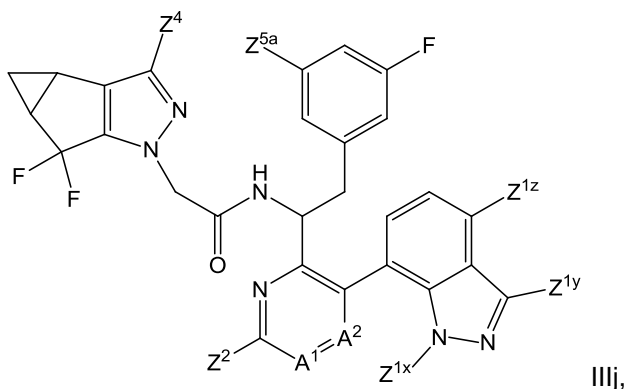
У конкретних варіантах реалізації сполука формули IIIh являє собою сполуку формули IIIi.



IIIi

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У даному описі запропоновані сполуки формули IIIj:



IIIj,

у яких

A^1 являє собою CH, C- Z^3 або азот;

A^2 являє собою CH або азот;

5 Z^{1x} являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;

Z^{1y} являє собою -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1} або -NRⁿ¹CO₂R^{p1};

Z^{1z} являє собою H, галоген, -CN, -ORⁿ¹, (C₁-C₈)алкіл, причому зазначений (C₁-C₈)алкіл не обов'язково заміщений 1, 2 або 3 атомами галогену, які є однаковими або різними;

10 кожен Rⁿ¹ незалежно являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;

Z^3 являє собою (C₁-C₄)гетероалкіл;

15 Z^2 являє собою (C₂-C₈)алкініл, не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} є однаковими або різними; де Z^{2c} незалежно являє собою галоген, -ORⁿ⁴, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -C(O)ORⁿ⁴ або -NR^{q4}R^{r4};

кожен Rⁿ⁴ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C₁-C₄)алкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

20 Z^4 являє собою водень, (C₁-C₈)алкіл, галоген, -CN, C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵, -C(O)NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NR^{q5}R^{r5} або (C₃-C₇)карбоцикл, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл або (C₁-C₈)алкіл Z^4 не обов'язково заміщений галогеном або гідроксильною;

кожен Rⁿ⁵ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

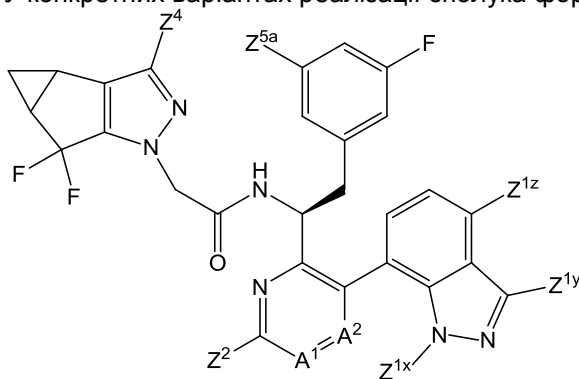
кожен R^{p5} незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

25 кожен R^{q5} та R^{r5} незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл; та

Z^{5a} являє собою H або галоген;

або фармацевтично прийнятна сіль зазначених сполук.

У конкретних варіантах реалізації сполука формули IIIj являє собою сполуку формули IIIk.



IIIk

30 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

Конкретні значення, перераховані нижче, являють собою значення для сполук формули I, а також всіх зв'язаних формул (наприклад, формул IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk) у відповідних випадках. Наприклад, значення, приведені нижче у відношенні формули III, можуть бути рівним чином застосовані до всіх зв'язаних формул формули III (наприклад, формулам IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj та IIIk), які припускають присутність такої змінної. Таким чином, слід розуміти, що будь-яка змінна для сполук формули III може бути об'єднана з будь-якою іншою змінною для сполук формули, як якщо б кожна та будь-яка комбінація змінних була перерахована конкретно та окремо. Наприклад, слід розуміти, що будь-

яке конкретне значення R^1 , детально описане для сполук формули III, може бути об'єднане з будь-яким іншим конкретним значенням для однієї або більше змінних A , Z^1 , R^2 , R^{3a} або R^{3b} формули III, як якщо б кожна та будь-яка комбінація змінних була перерахована конкретно та окремо.

5 У конкретних варіантах реалізації формули III A^1 являє собою CH . У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою $C-Z^3$. У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою азот.

У конкретних варіантах реалізації формули III A^2 являє собою CH . У конкретних варіантах реалізації A^2 являє собою азот.

10 У конкретних варіантах реалізації формули III A^1 являє собою CH ; та A^2 являє собою CH . У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою $C-Z^3$; та A^2 являє собою CH . У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою азот; та A^2 являє собою CH .

У конкретних варіантах реалізації формули III, A^1 являє собою CH ; та A^2 являє собою азот. У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою $C-Z^3$; та A^2 являє собою азот. У конкретних варіантах реалізації A^1 являє собою азот; та A^2 являє собою азот.

15 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^5 являє собою F . У конкретних варіантах реалізації формули III, n дорівнює одному. У конкретних варіантах реалізації n дорівнює двом. У конкретних варіантах реалізації формули III, n дорівнює одному та Z^5 являє собою F . У конкретних варіантах реалізації n дорівнює двом та кожен Z^5 являє собою F .

20 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^{5a} являє собою H . У конкретних варіантах реалізації Z^{5a} являє собою F .

У конкретних варіантах реалізації формули III, кожен Z^{1w} незалежно являє собою Z^{1a} або Z^{1b} , причому зазначені Z^{1a} та Z^{1b} -групи можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1w} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, галоген або $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, які можуть бути однаковими або різними.

25 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^{1x} являє собою H . У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою (C_1-C_8) алкіл. У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою (C_1-C_4) алкіл. У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою (C_1-C_3) алкіл. У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою метил.

30 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ або $-NR^{q1}R^{r1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^{1y} являє собою $-NR^{q1}R^{r1}$.

35 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^{1z} являє собою H або галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1z} являє собою H . У конкретних варіантах реалізації Z^{1z} являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1z} являє собою Cl . У конкретних варіантах реалізації Z^{1z} являє собою F . У конкретних варіантах реалізації Z^{1z} являє собою Br .

40 У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ та Z^{1z} являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ та Z^{1z} являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою (C_1-C_4) алкіл; Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$; та Z^{1z} являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1x} являє собою (C_1-C_4) алкіл; Z^{1y} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$; та Z^{1z} являє собою галоген.

45 У конкретних варіантах реалізації формули III, A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл A заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 або 2 Z^3 -групами. У конкретних варіантах реалізації A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 Z^3 -групою.

50 У конкретних варіантах реалізації A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл A заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою. Згідно з одним аспектом A не заміщений Z^3 -групою.

55 У конкретних варіантах реалізації A являє собою піридиніл, де будь-який піридиніл A заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 або 2 Z^3 -групами. У конкретних варіантах реалізації A являє собою піридиніл, де будь-який піридиніл A заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 Z^3 -групою.

60 У конкретних варіантах реалізації A являє собою піридиніл, де будь-який піридиніл A

заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою. Згідно з одним аспектом Z^2 -група приєднана у положенні альфа до азоту піридинільної групи. Згідно із подальшим аспектом А не заміщений Z^3 -групою.

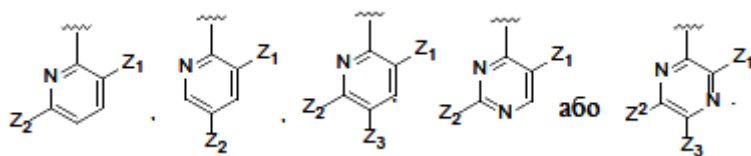
У конкретних варіантах реалізації А являє собою піримідиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 або 2 Z^3 -групами. У конкретних варіантах реалізації А являє собою піримідиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 Z^3 -групою.

У конкретних варіантах реалізації А являє собою піримідиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою. Згідно з одним аспектом А не заміщений Z^3 -групою.

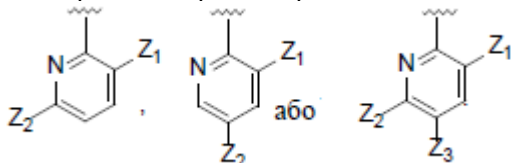
У конкретних варіантах реалізації А являє собою піразиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 або 2 Z^3 -групами. У конкретних варіантах реалізації А являє собою піразиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою та необов'язково заміщений 1 Z^3 -групою.

У конкретних варіантах реалізації А являє собою піразиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою. Згідно з одним аспектом А не заміщений Z^3 -групою.

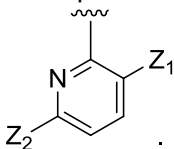
У конкретних варіантах реалізації А являє собою:



У конкретних варіантах реалізації А являє собою:

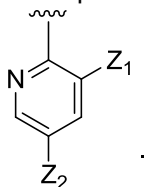


У конкретних варіантах реалізації А являє собою:

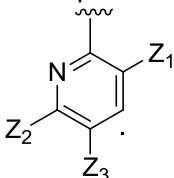


25

У конкретних варіантах реалізації А являє собою:



У конкретних варіантах реалізації А являє собою:



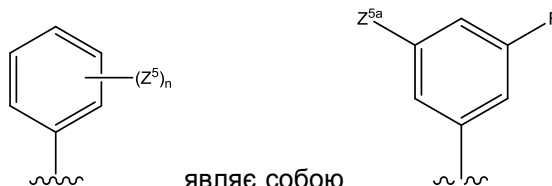
30



У конкретних варіантах реалізації формули III R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 2 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 атомом галогену.

35

У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл або 3-фторфеніл. У

конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У конкретних варіантах реалізації R^2 являє собою 3-фторфеніл.



У конкретних варіантах реалізації група  являє собою , де Z^{5a} являє собою Н або галоген.

У конкретних варіантах реалізації формули III, кожен Z^3 , коли він присутній, незалежно являє собою метокси, диметиламіно або метиламіно. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою метокси. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою диметиламіно. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою метиламіно. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою фтор. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою хлор. У конкретних варіантах реалізації Z^3 , коли він присутній, являє собою бром.

У конкретних варіантах реалізації формули III, кожен R^{3a} та R^{3b} являють собою Н. У конкретних варіантах реалізації R^{3a} являє собою метил та R^{3b} являє собою Н.

У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил або 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

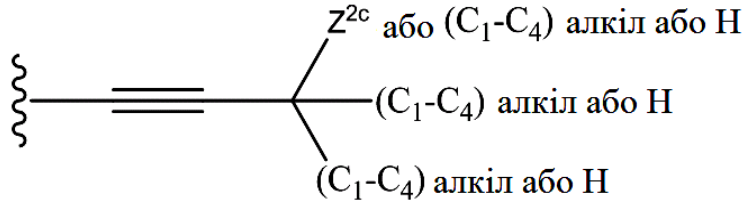
У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил або 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, причому зазначений 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил або 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл містять 1-9 атомів вуглецю та 1-4 гетероатома у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний та С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, причому зазначений 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил або 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл містять 1-9 атомів вуглецю та 1-4 гетероатома у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний або С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами.

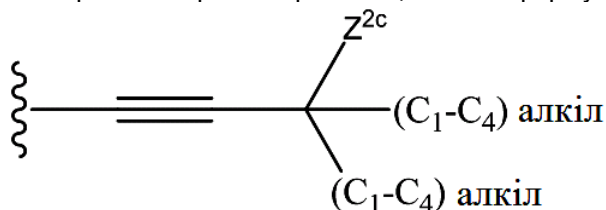
У конкретних варіантах реалізації формули III, Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами. У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 Z^{2c} -групами. У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 Z^{2c} -групами. У конкретних варіантах реалізації Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, необов'язково заміщений 1 або 2 Z^{2c} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 має формулу:



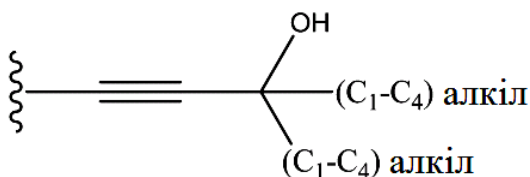
де кожна з груп (C₁-C₄)_{алкіл} Z^{2c} якщо присутній, необов'язково заміщена 1, 2 або 3 Z^{2c}-
10 групами, причому зазначені групи Z^{2b} можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 має формулу:



де кожна з груп (C₁-C₄)алкіл Z² якщо присутній, необов'язково заміщена 1, 2 або 3 Z^{2c}-групами, причому зазначені групи Z^{2b} можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації Z^2 має формулу:



де кожна з груп (C₁-C₄) алкіл Z² необов'язково заміщена 1, 2 або 3 Z^{2c}-групами, причому зазначені групи Z^{2b} можуть бути однаковими або різними.

20 У конкретних варіантах реалізації формули III Z^2 заміщений 1, 2, 3 або 4 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1, 2 або 3 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 або 2 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 Z^{2b} або Z^{2c} -групою.

25 У конкретних варіантах реалізації формули III Z^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 Z^{2b} або Z^{2c} -групою. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 2 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 3 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними.

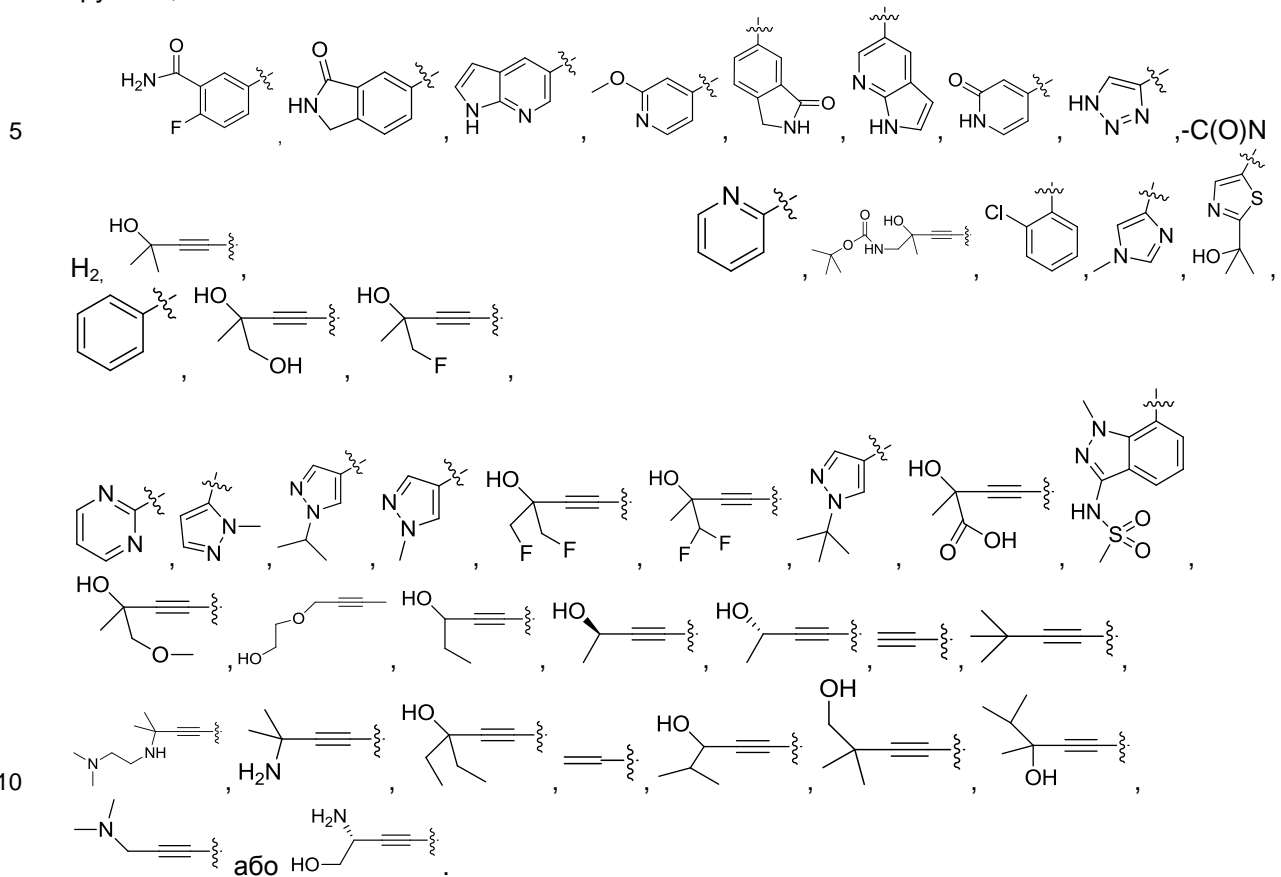
У конкретних варіантах реалізації формули III Z^2 заміщений 1, 2, 3 або 4 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1, 2 або 3 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 або 2 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 Z^{2c} -групою.

У конкретних варіантах реалізації формули III Z^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 1 Z^{2c} -групою. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 2 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації Z^2 заміщений 3 Z^{2c} -групами, причому зазначені групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними.

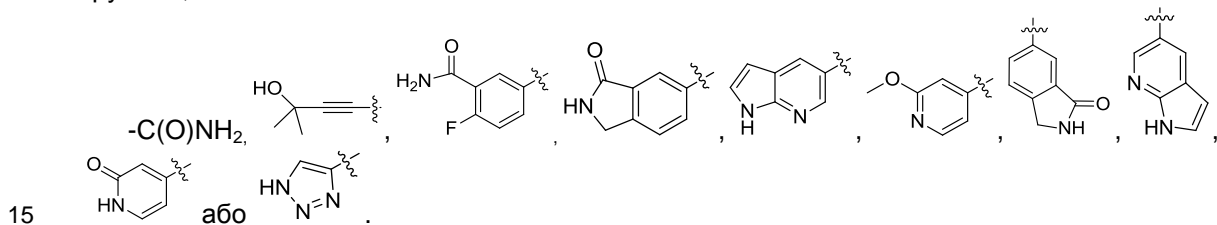
У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{2c} незалежно являє собою галоген, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$,

$-\text{NR}^{\text{n4}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p4}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n4}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$. У конкретних варіантах реалізації кожен $\text{Z}^{2\text{c}}$ незалежно являє собою галоген або $-\text{OR}^{\text{n4}}$.

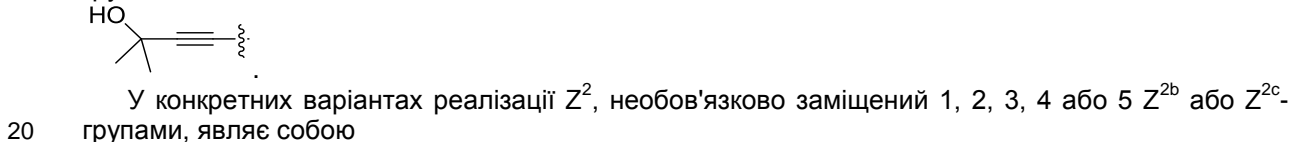
У конкретних варіантах реалізації Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{2\text{b}}$ або $\text{Z}^{2\text{c}}$ -групами, являє собою

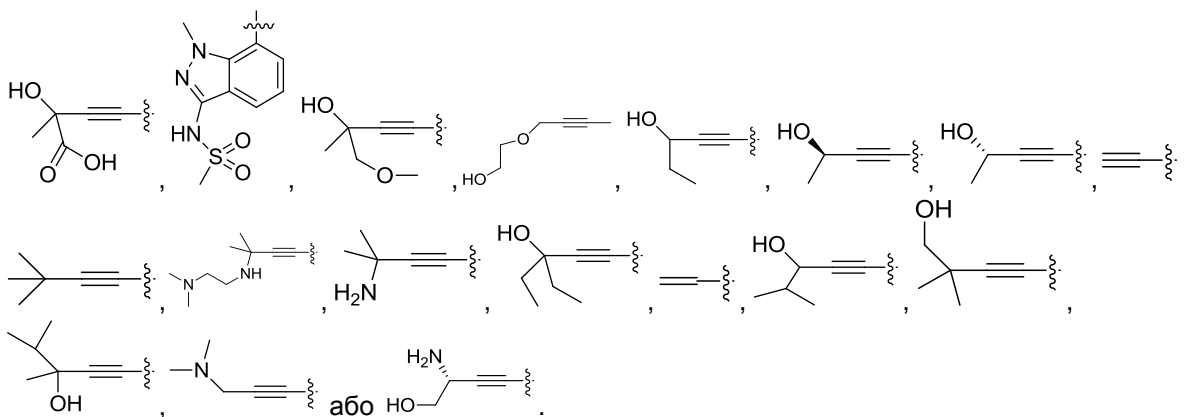


У конкретних варіантах реалізації Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{2\text{b}}$ або $\text{Z}^{2\text{c}}$ -групами, являє собою

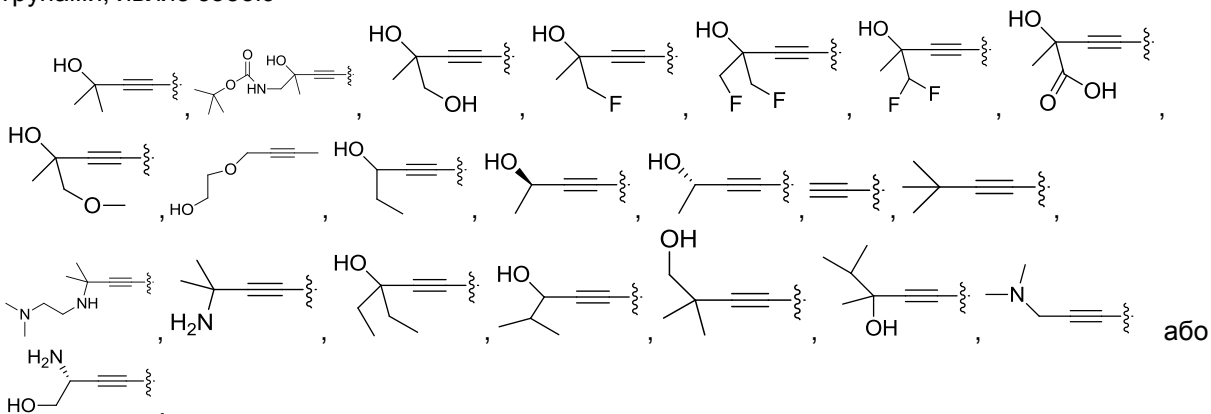


У конкретних варіантах реалізації Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{2\text{b}}$ або $\text{Z}^{2\text{c}}$ -групами, являє собою





У конкретних варіантах реалізації Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, являє собою



У конкретних варіантах реалізації Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, являє собою

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 являє собою 5-12-членний гетероарил, де будь-який 5-12-членний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 4-10 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить щонайменше одне частково ненасичене кільце, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

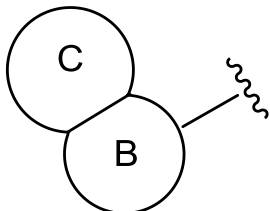
У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний трициклічний гетероарил містить щонайменше одне частково ненасичене кільце, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 4-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил містить 6-9 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 6-9 атомів вуглецю та 1-3 гетероатома у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу IIa:



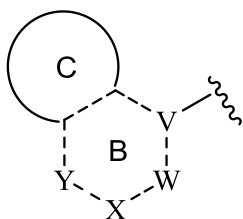
IIa,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, причому В необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу IIb:



IIb,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

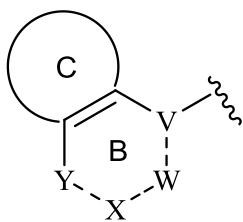
X являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

Y являє собою CZ^{4c} , N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 , причому групи Z^4 є однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу IIc:



IIc,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними; та

В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою CZ^{4c} або N;

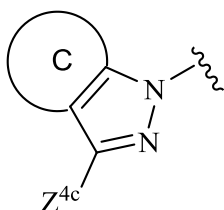
X являє собою CZ^{4c} , NZ^{4c} або N;

Y являє собою CZ^{4c} , N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з Н або Z^4 , причому групи Z^4 є однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу IId:



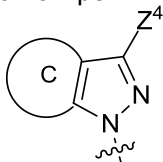
IId,

у якій:

С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з Н або Z^4 , причому групи Z^4 є однаковими або різними.

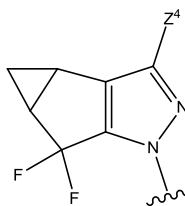
У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу:



у якій:

С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 має наступну формулу:



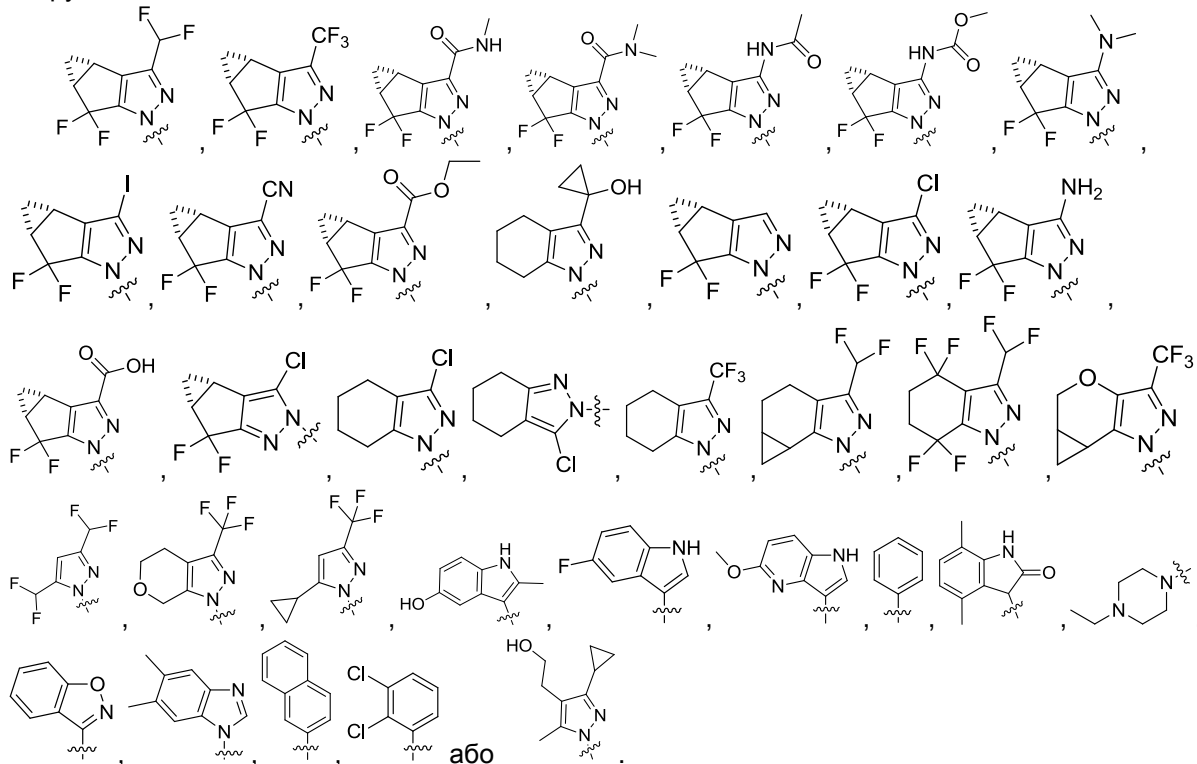
У конкретних варіантах реалізації формули III С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 5-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-7-членний біциклічний карбоцикл, де будь-який 5-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-7-членний біциклічний карбоцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III кожен Z^4 незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами.

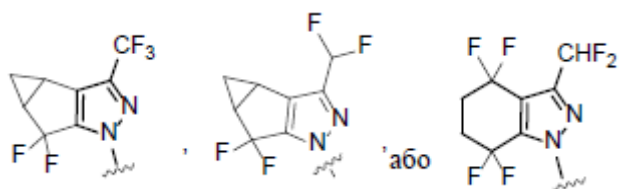
У конкретних варіантах реалізації кожен Z^4 незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл або галоген, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації кожен Z^4 незалежно являє собою (C_1-C_4) алкіл або галоген, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. У конкретних варіантах реалізації кожен Z^4 незалежно являє собою (C_1-C_3) алкіл або галоген, де будь-який (C_1-C_3) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації кожен Z^4 незалежно являє собою фтор, трифторметил або дифторметил.

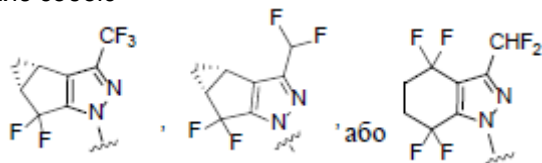
У конкретних варіантах реалізації формули III R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою



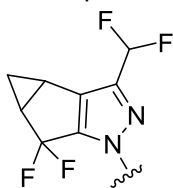
У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою



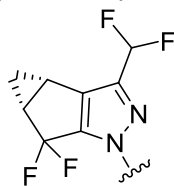
У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою



5 У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами,

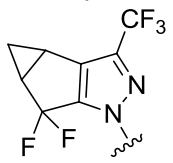


являє собою . У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2,

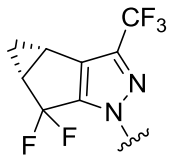


3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою

У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами,

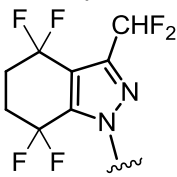


являє собою . У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2,

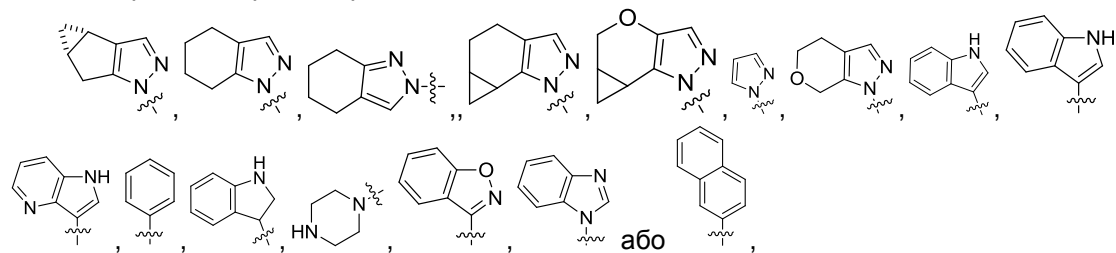


10 3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою

У конкретних варіантах реалізації R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами,



являє собою . У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою



15

необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами.
У конкретних варіантах реалізації R^1 являє собою

необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членний трициклічний гетероцикл містить 4-11 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який з 8-10-членного біциклічного гетероарила або 8-10-членного біциклічного гетероциклу Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який з 8-10-членного біциклічного гетероарила або 8-10-членного біциклічного гетероциклу 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл містить 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл містить 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} -групами.

У конкретних варіантах реалізації формули III Z^1 не заміщений Z^{1b} .

У конкретних варіантах реалізації формули III кожен Z^{1a} незалежно являє собою оксо, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-O-(C_1-C_8)$ алкіл, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ або $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ або галоген. У конкретних варіантах реалізації кожен незалежно являє собою галоген або $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$. У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

У конкретних варіантах реалізації Z^1 заміщений 2 Z^{1a} -групами, де кожен Z^{1a} незалежно являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ або галоген.

У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген або $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ та кожен Z^{1b} являє собою (C_1-C_8) алкіл, які можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою галоген. У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$.

У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою галоген, $-OR^{n1}$ або $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою галоген або $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

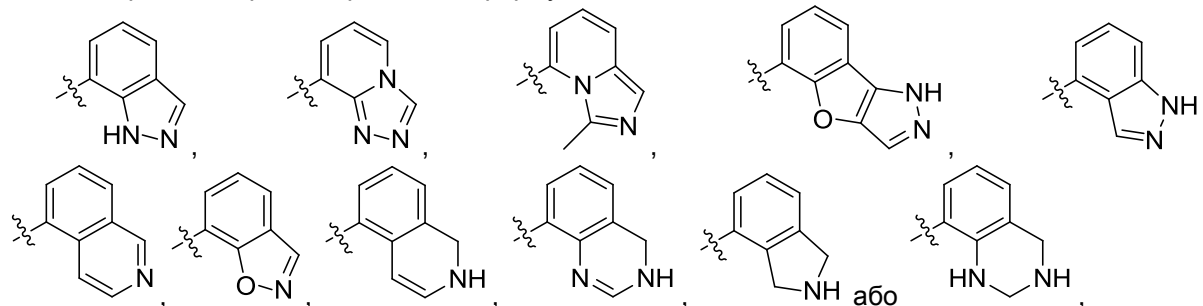
У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою галоген, $-OH$ або $-C(O)NH_2$.

У конкретних варіантах реалізації Z^{1a} являє собою фтор, $-OH$ або $-C(O)NH_2$.

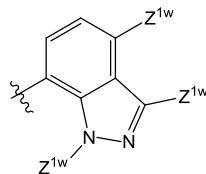
У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1b} являє собою (C_1-C_8) алкіл, які можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1b} незалежно являє собою метил або диформетил.

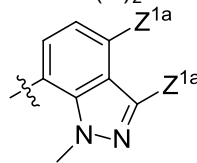
У конкретних варіантах реалізації формули III Z^1 являє собою



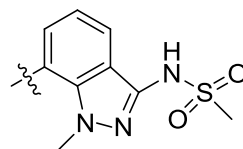
необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} .



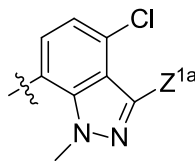
- У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою Z^{1a} , Z^{1b} або H. У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{n1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{COR}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{CONR}^{q1}\text{R}^{r1}$ або $-\text{NR}^{n1}\text{CO}_2\text{R}^{p1}$; кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1 - C_8 алкіл), де зазначений (C_1 - C_8 алкіл) необов'язково заміщений 1, 2 або 3 атомами галогену, які є однаковими або різними; та щонайменше один з Z^{1w} являє собою Z^{1a} або Z^{1b} . У конкретних варіантах реалізації щонайменше два з Z^{1w} незалежно являють собою Z^{1a} . У конкретних варіантах реалізації кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$ або $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$.



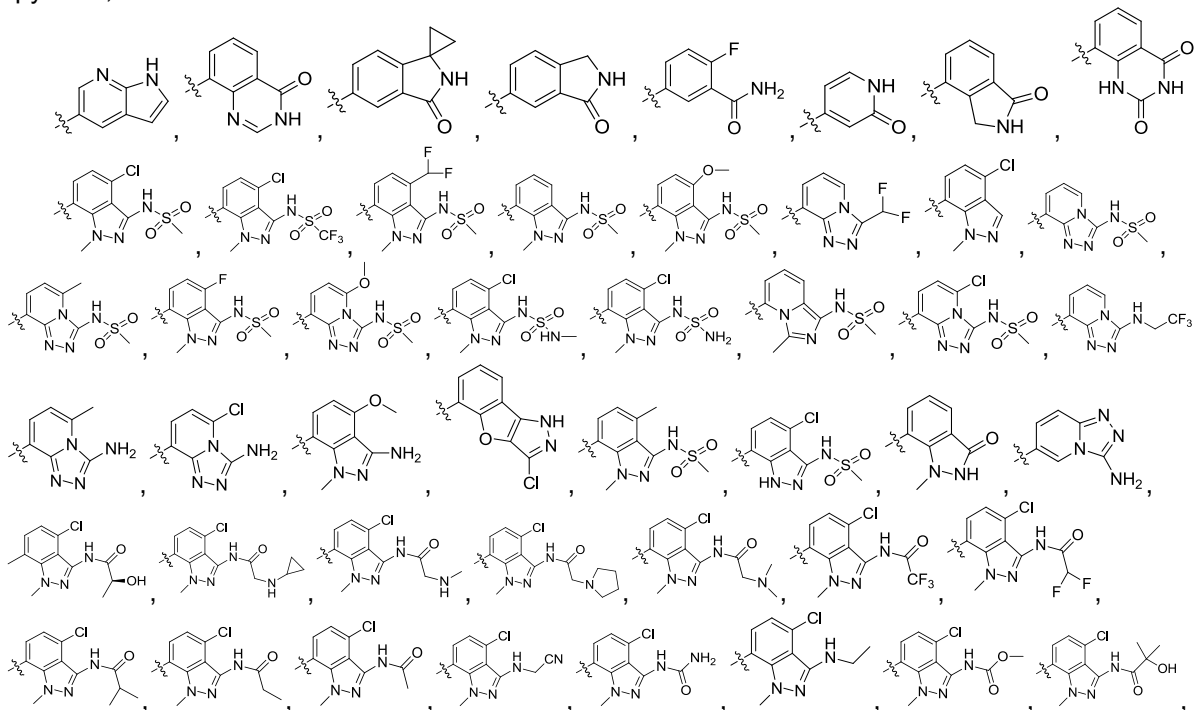
- 10 У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою Z^{1a} , де кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$ або $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$.



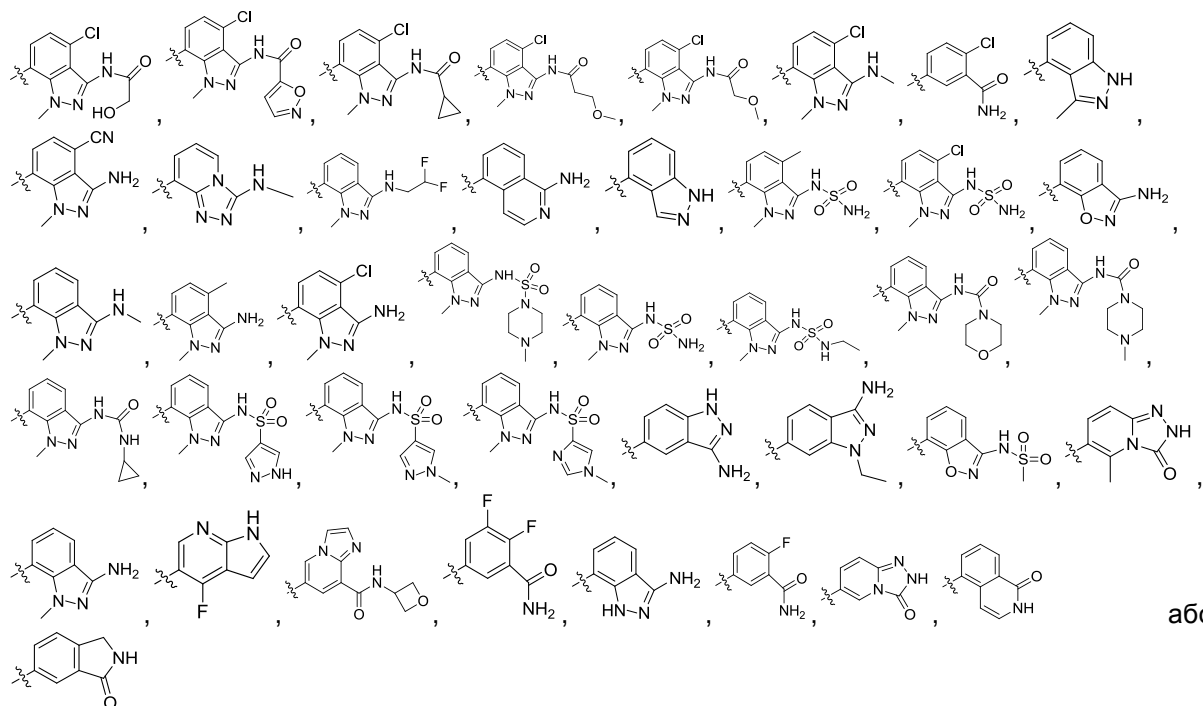
У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою Z^{1a} , де кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$ або $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$.



- 15 У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою Z^{1a} , де кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$ або $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$. У конкретних варіантах реалізації Z^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -групами, являє собою



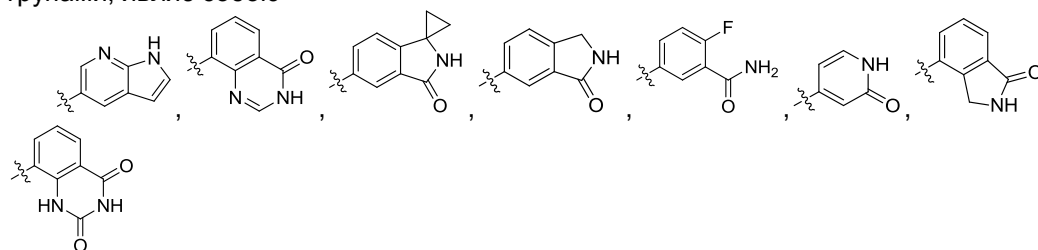
5



або

У конкретних варіантах реалізації Z¹, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b}-групами, являє собою

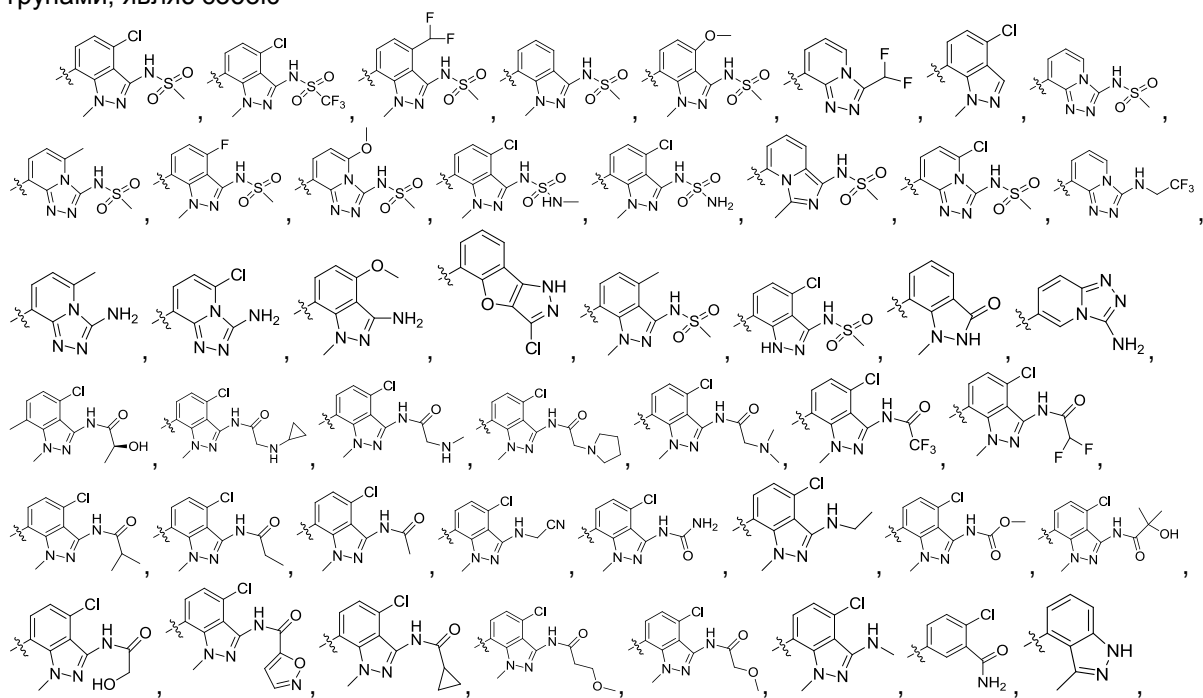
10

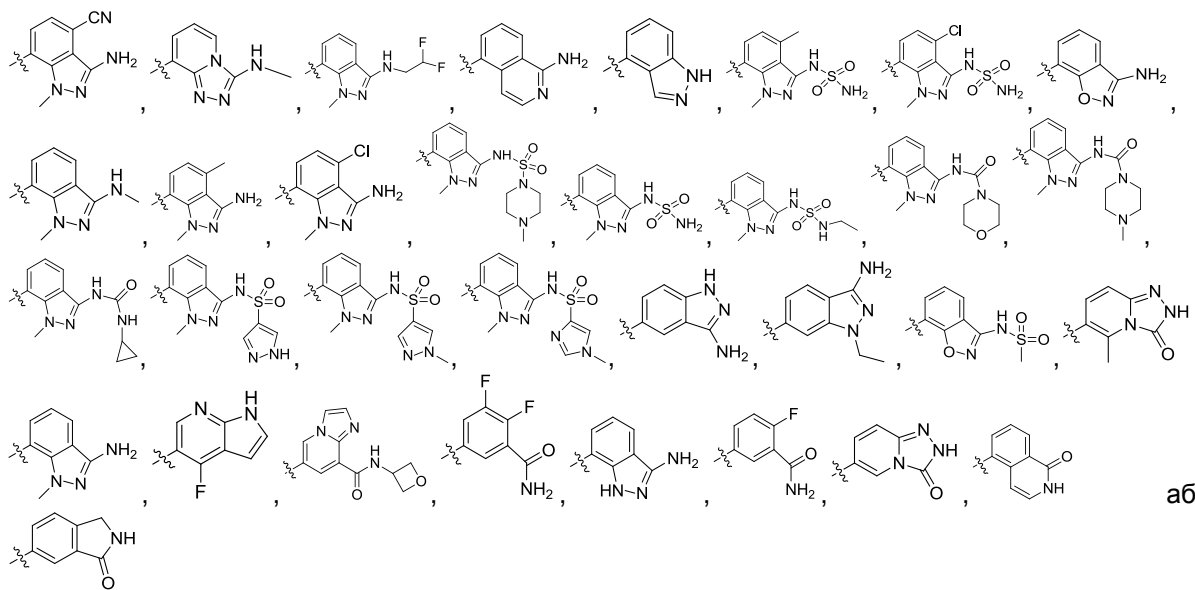


або

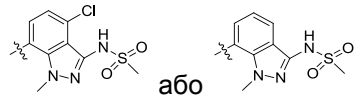
У конкретних варіантах реалізації Z¹, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b}-групами, являє собою

15



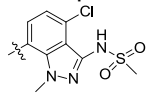


У конкретних варіантах реалізації Z^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -групами, являє собою



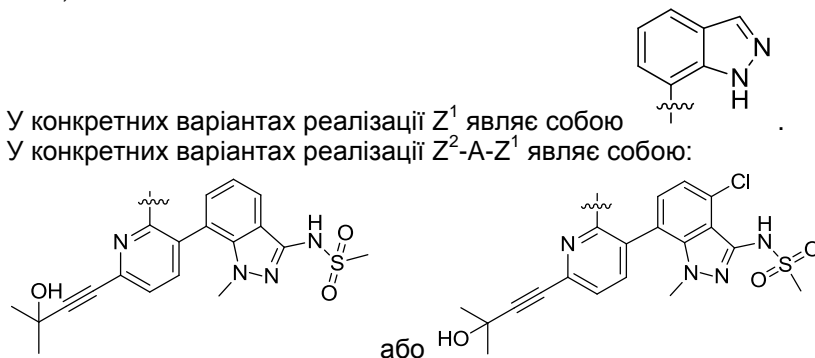
У конкретних варіантах реалізації Z^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} -

10 групами, являє собою



У конкретних варіантах реалізації Z^1 являє собою

У конкретних варіантах реалізації Z^2 -A- Z^1 являє собою:



У одному варіанті формули III A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^1 являє собою 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, які можуть бути однаковими або різними. У іншому варіанті A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами. У іншому варіанті A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами; та кожен Z^4 незалежно являє собою фтор, трифторметил або дифторметил.

У одному варіанті формули III A являє собою піридиніл; та R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, які можуть бути однаковими або різними.

У одному варіанті формули III A являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншому варіанті A являє собою піридиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншому варіанті A являє собою піримідиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншому варіанті A являє собою піразиніл; та R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл. У іншому варіанті A являє собою піридазиніл; та R^2 являє собою 3,5-

феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} -групами, які можуть бути однаковими або різними; та Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, які можуть бути однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, які можуть бути однаковими або різними.

У конкретних варіантах реалізації формули III

А являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, де зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою, та необов'язково заміщений 1 або 2 Z^3 -групами, які можуть бути однаковими або різними;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, які можуть бути однаковими або різними;

R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою Н або (C_1-C_3) алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} , які можуть бути однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою оксо, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-O-(C_1-C_8)$ алкіл, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$ або $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{n1} незалежно являє собою Н або (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 (C_1-C_8) алкіл, які можуть бути однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, гідроксил, $-O(C_1-C_8)$ алкіл або $-NR^{q2}R^{r2}$, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою Н, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або 3-7-членний гетероцикл, де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену або $-CN$, які можуть бути однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 (C_1-C_8) алкілами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою Н, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл, $-C(O)R^{n3}$ або $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} або Z^{2c} -групами, які можуть бути однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2c} -групами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{n3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

кожен R^{n4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл або галоген;

кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$, -

$\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{COR}^{\text{p5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n5}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{4\text{a}}$ -групами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен $\text{Z}^{4\text{a}}$ незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$ або $-\text{OR}^{\text{n6}}$; та
кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл.

У конкретних варіантах реалізації формули III

A^1 являє собою CH , $\text{C}-\text{Z}^3$ або азот;

A^2 являє собою CH або азот;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, які можуть бути однаковими або різними; кожен $\text{R}^{3\text{a}}$ та $\text{R}^{3\text{b}}$ незалежно являє собою H або (C_1-C_3) алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{1\text{a}}$ або $\text{Z}^{1\text{b}}$, які можуть бути однаковими або різними;

кожен $\text{Z}^{1\text{a}}$ незалежно являє собою оксо, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкіл, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{COR}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CONR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$, $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n1}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$;

кожен $\text{Z}^{1\text{b}}$ незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{n1} незалежно являє собою H або (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 (C_1-C_8) алкілами, які можуть бути однаковими або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, гідроксил, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкіл або $-\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або 3-7-членний гетероцикл, де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену або $-\text{CN}$, які можуть бути однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 (C_1-C_8) алкілами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, 6-12-членний арил, 5-12-членний C -зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C -зв'язаний гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n3}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q3}}\text{R}^{\text{r3}}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C -зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C -зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{2\text{b}}$ або $\text{Z}^{2\text{c}}$ -групами, які можуть бути однаковими або різними, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{2\text{c}}$ -групами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{n3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

кожен $\text{Z}^{2\text{b}}$ незалежно являє собою оксо, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) гетероалкіл або (C_1-C_4) галогеналкіл;

кожен $\text{Z}^{2\text{c}}$ незалежно являє собою оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{n4}}$, $\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$, $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{COR}^{\text{p4}}$, $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p4}}$, $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p4}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n4}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n4}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$;

кожен R^{n4} незалежно являє собою H , (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H , (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;

Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл або галоген;

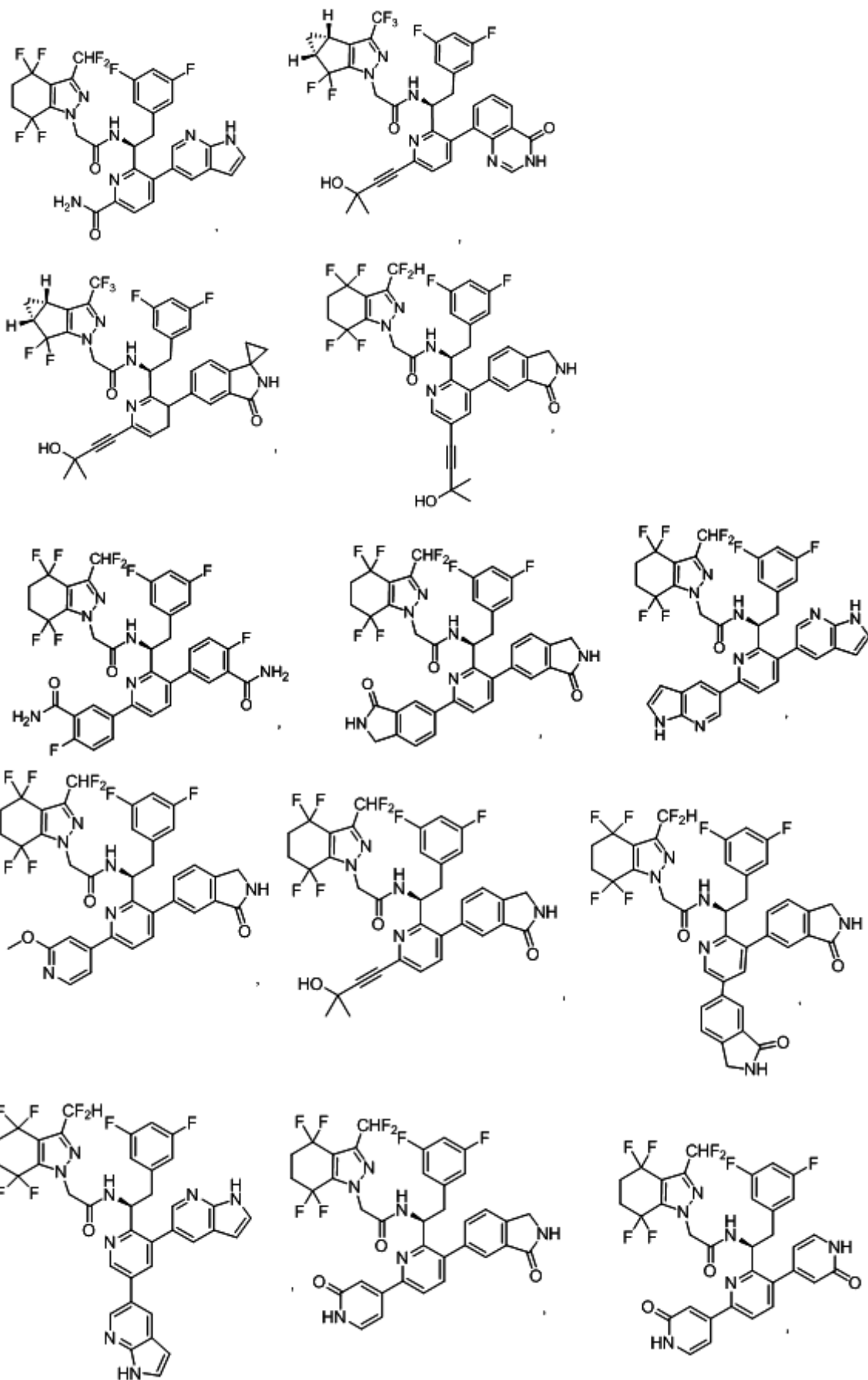
кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{n5}}$, $-\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{COR}^{\text{p5}}$, $-\text{NR}^{\text{n5}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n5}}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q5}}\text{R}^{\text{r5}}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $\text{Z}^{4\text{a}}$ -групами, які можуть бути однаковими або різними;

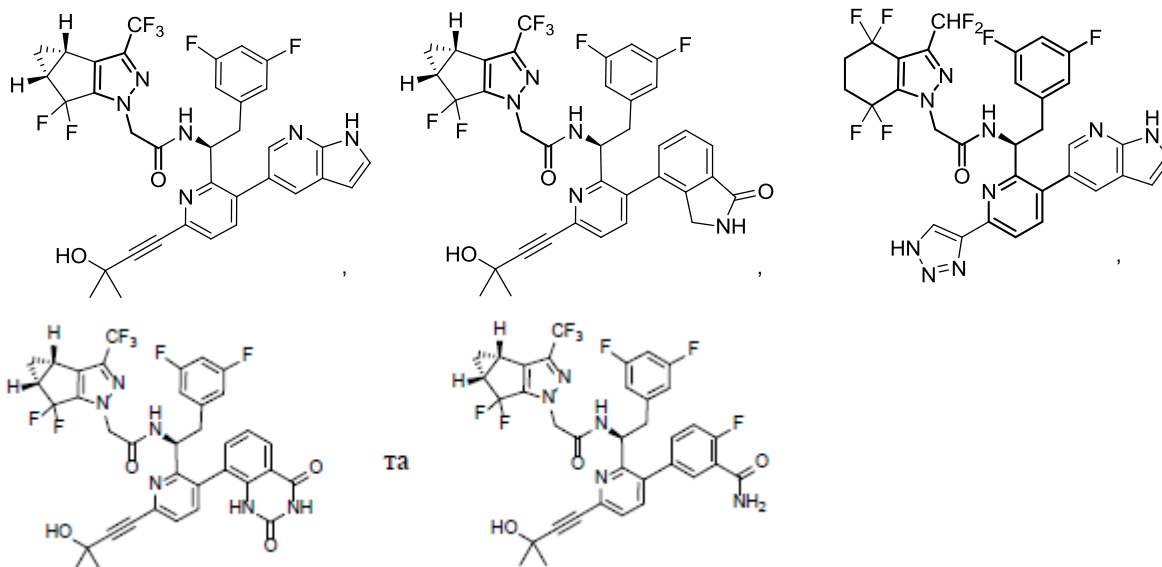
кожен $\text{Z}^{4\text{a}}$ незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$ або $-\text{OR}^{\text{n6}}$; та

кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , та R^{n6} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

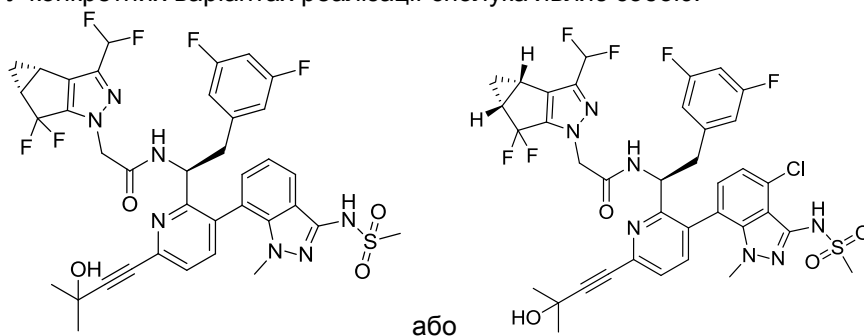
кожен Z^5 незалежно являє собою галоген, які можуть бути однаковими або різними; та n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У одному варіанті реалізації сполука формули I вибране з:

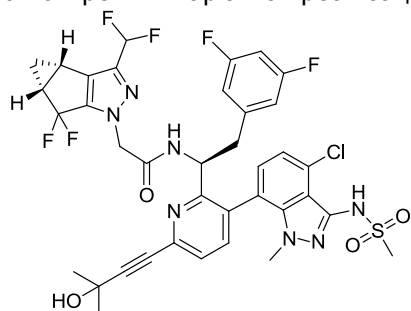




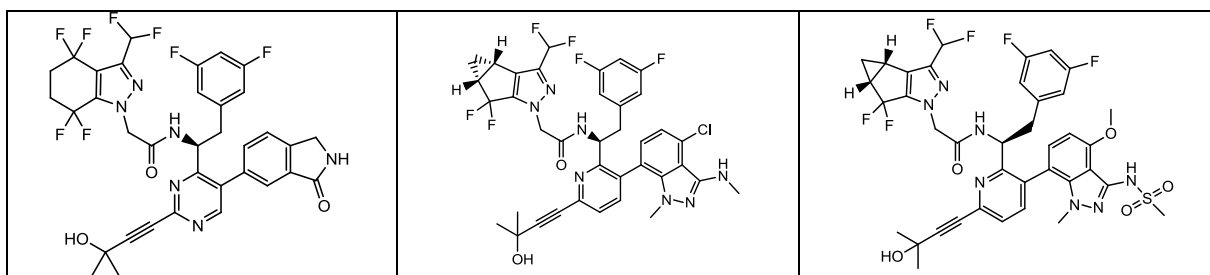
5 та фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.
У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:

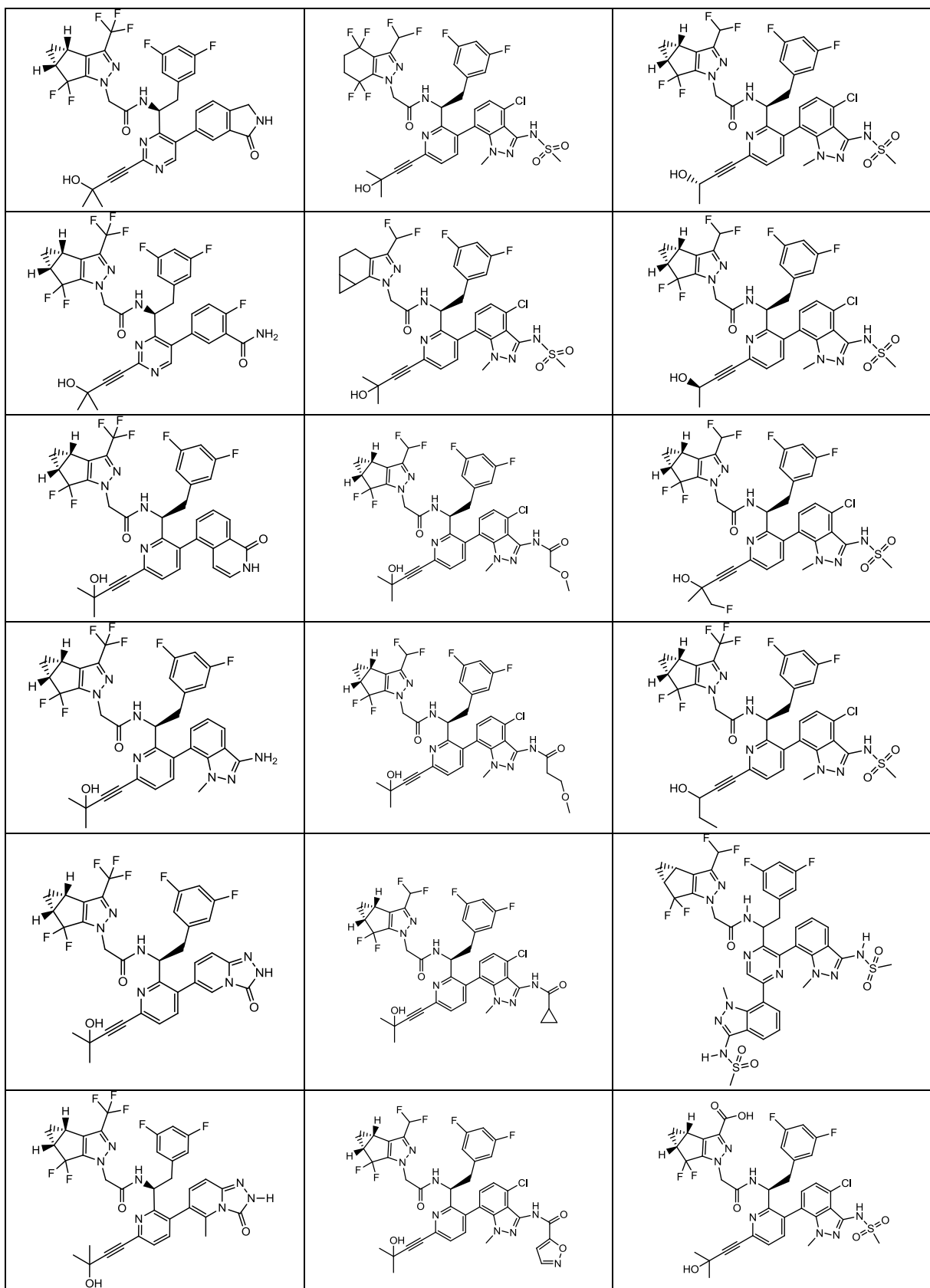


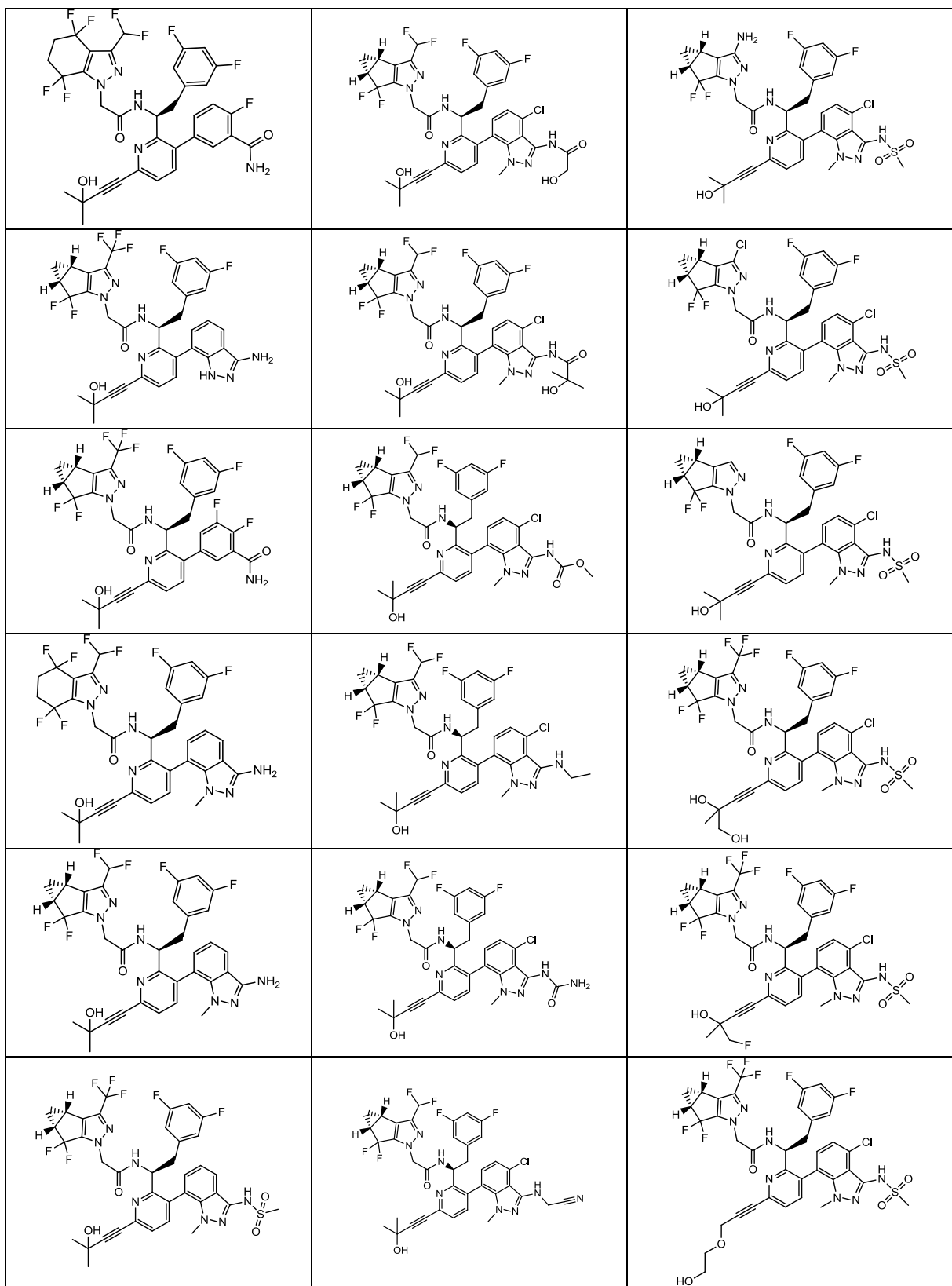
або фармацевтично прийнятну сіль зазначених сполук.
У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:

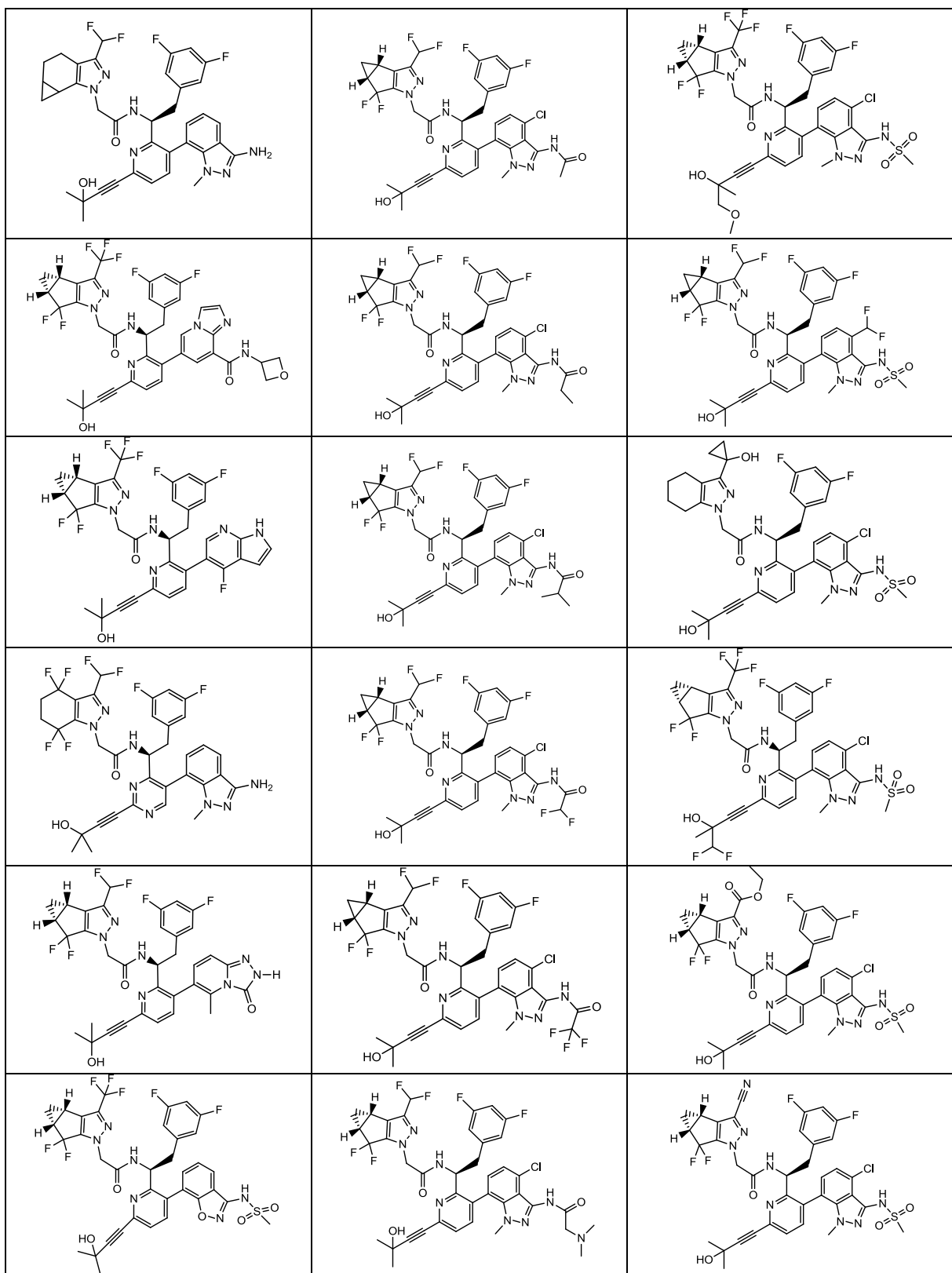


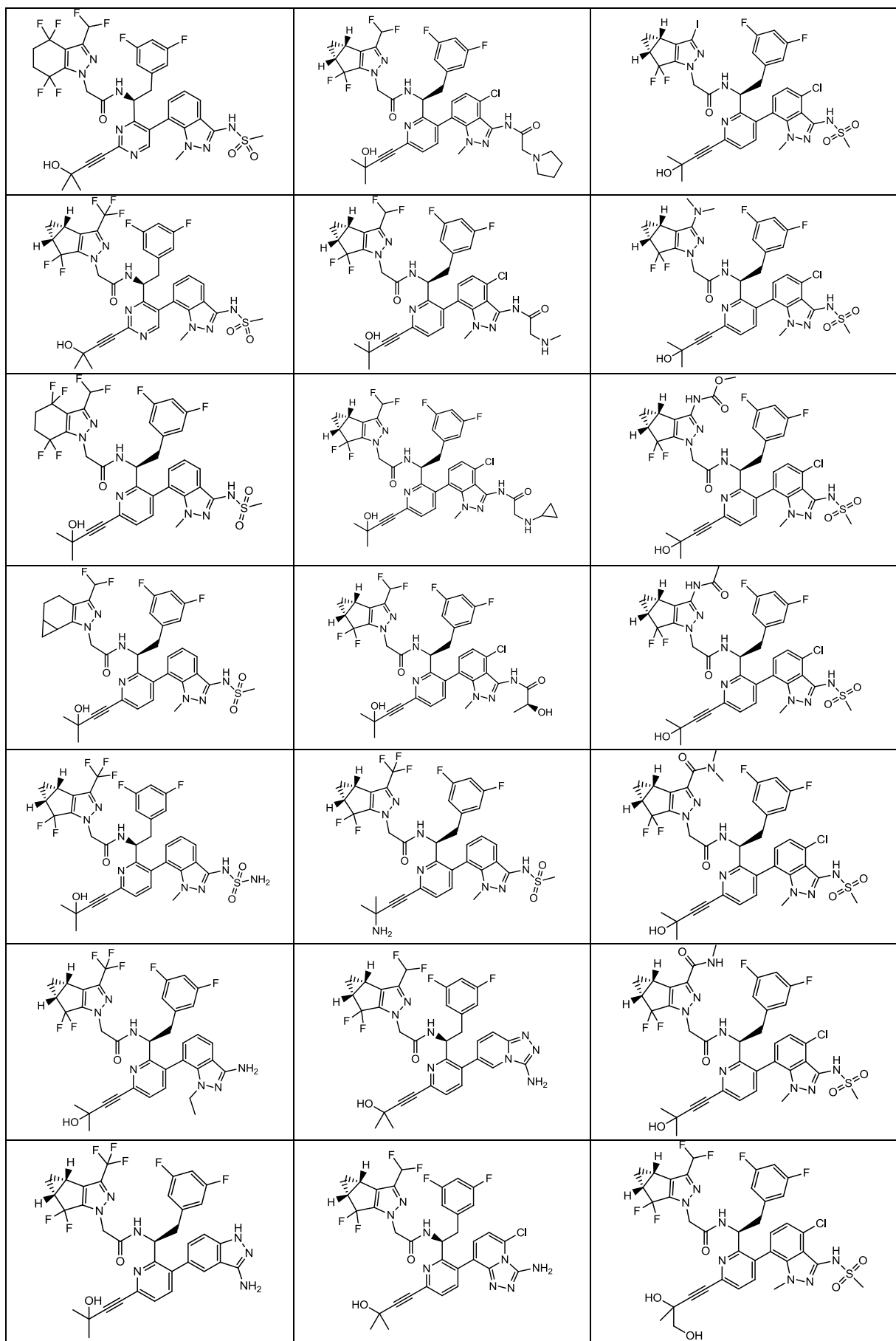
10 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.
У конкретних варіантах реалізації сполука або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки являє собою:

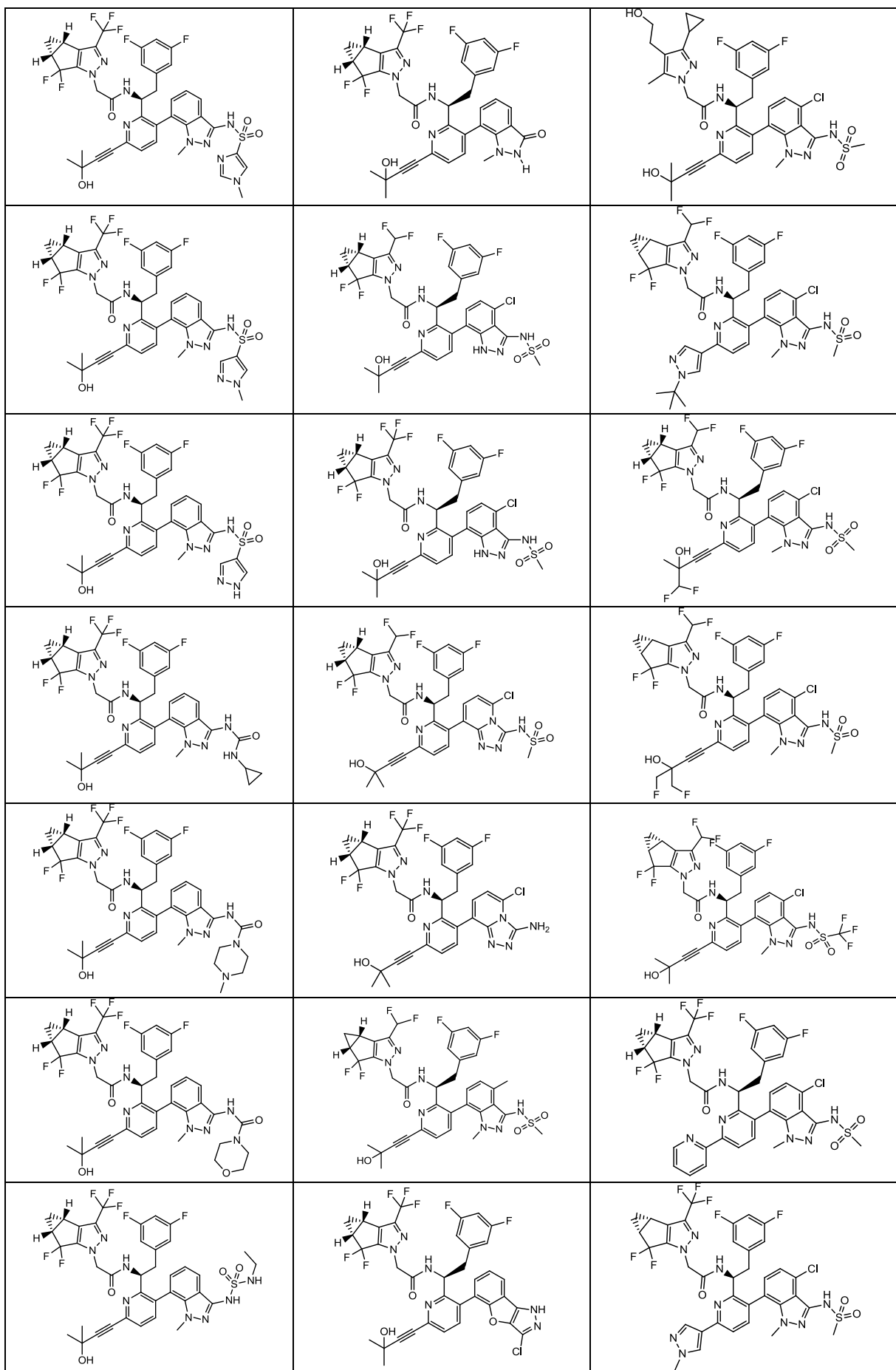


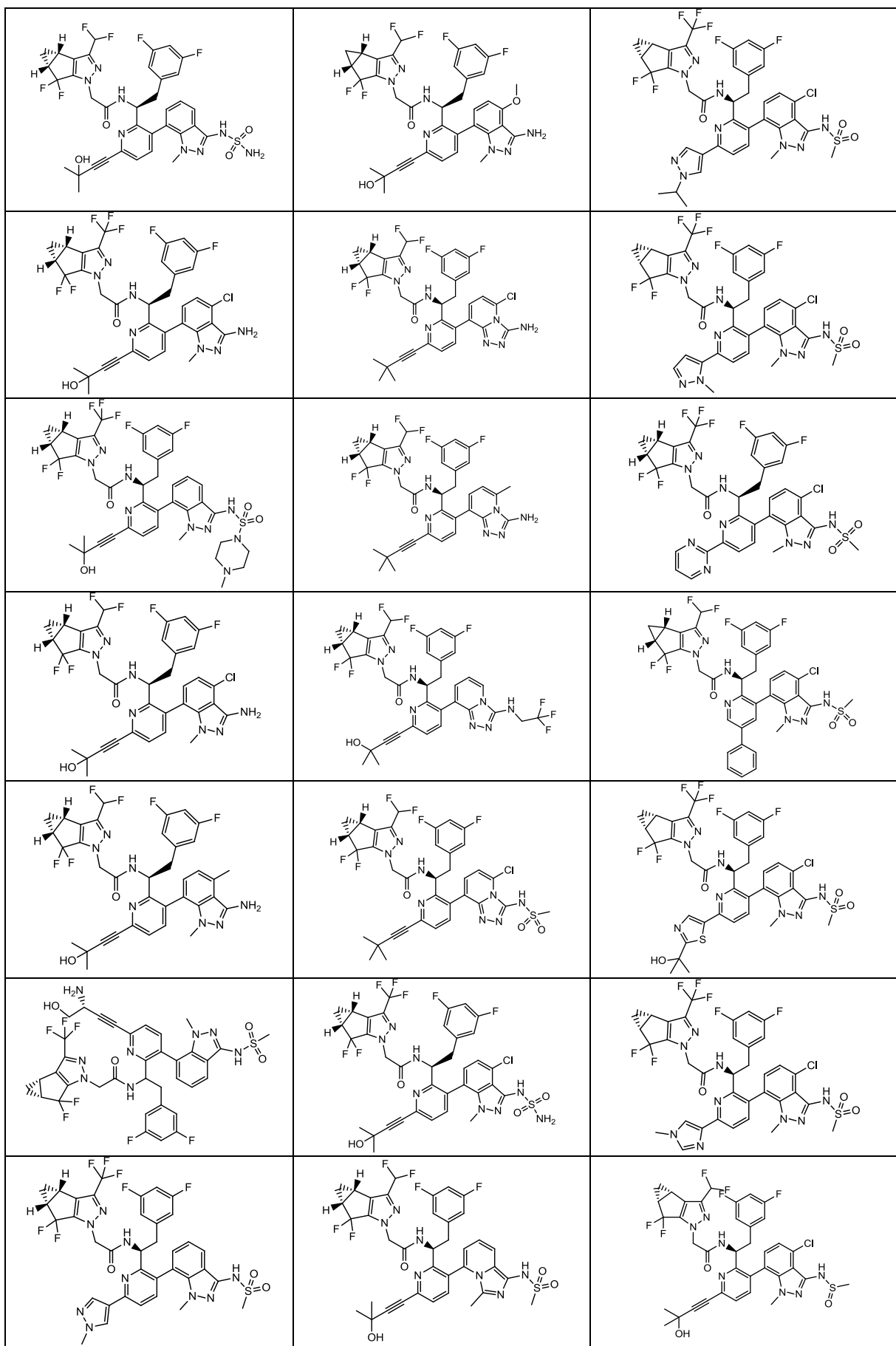


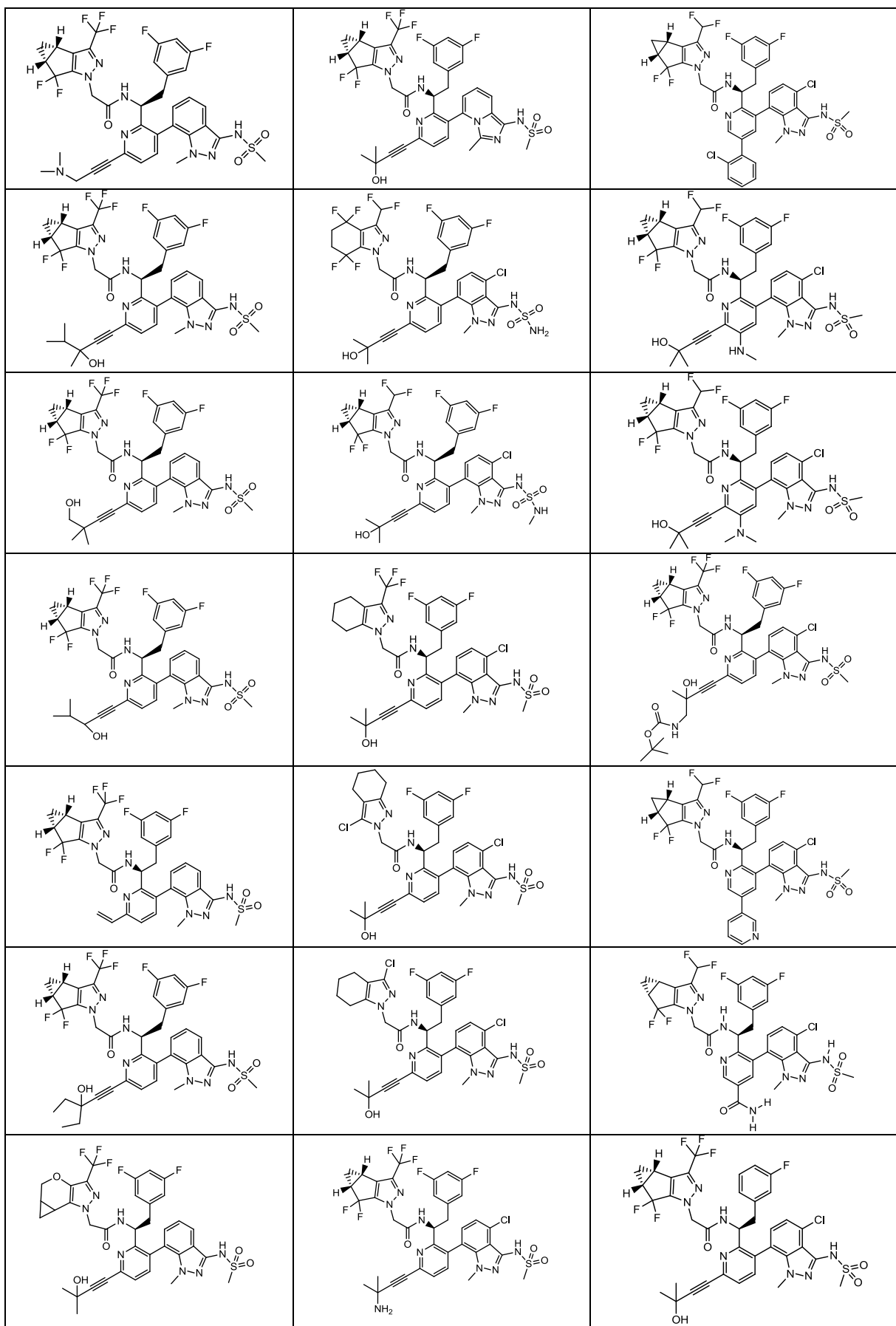


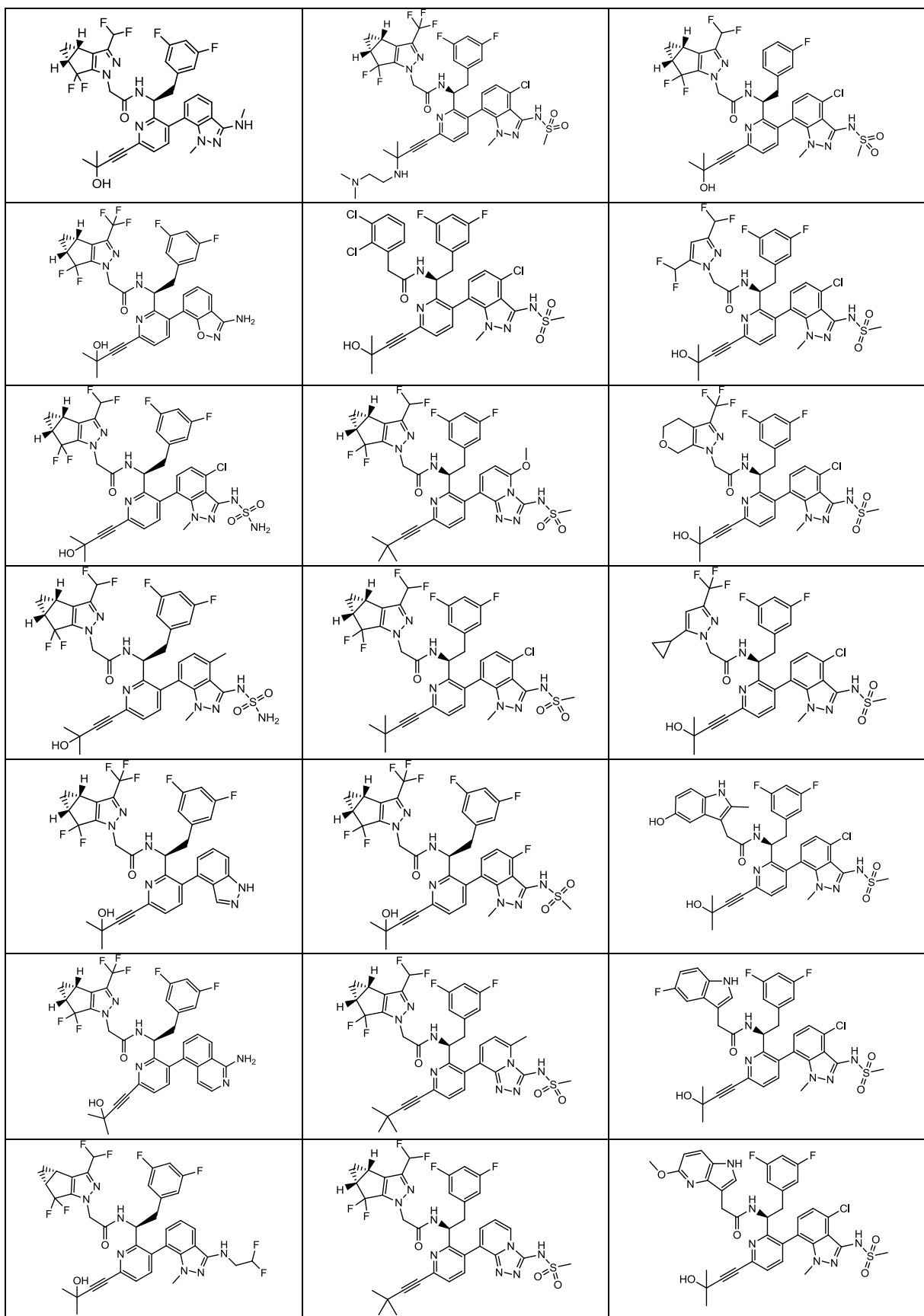




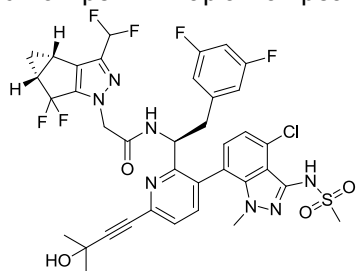






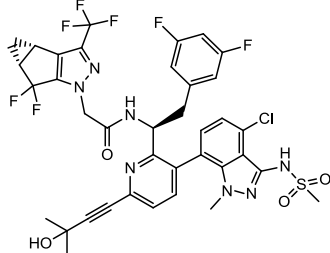


У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



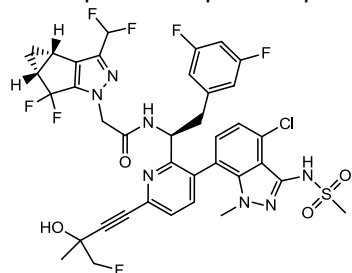
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

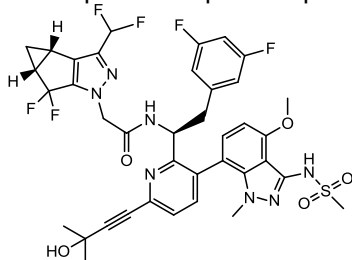
У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



5

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

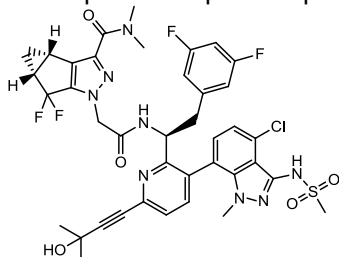
У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



10

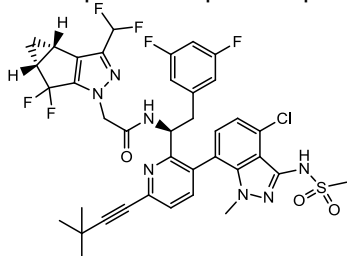
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У конкретних варіантах реалізації сполука являє собою:



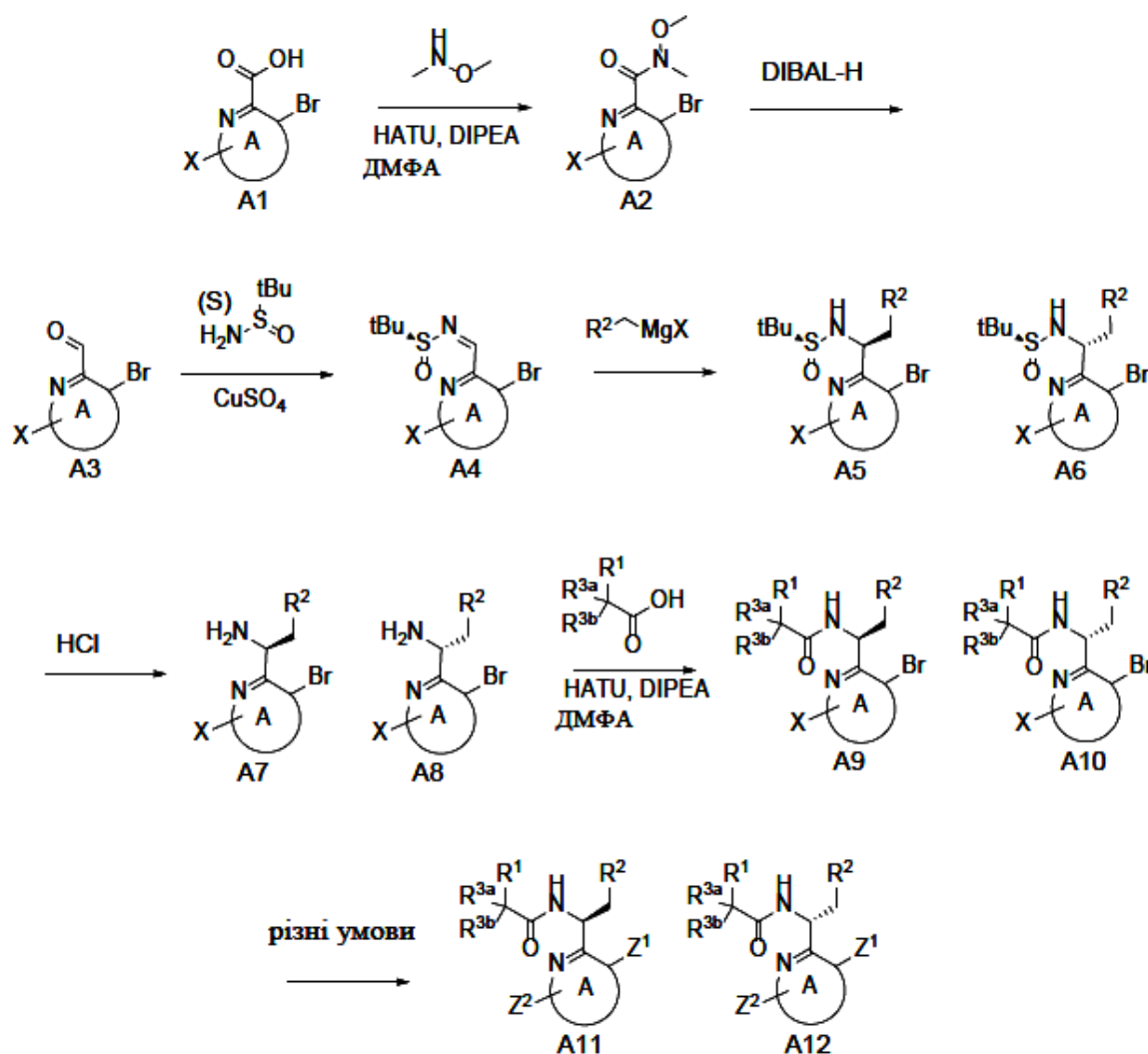
15

або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

Загальні методики синтезу

Наступні схеми описують способи, підходящі для одержання сполук формули I. Наступні схеми подібним чином описують способи, підходящі для одержання сполук формули III.

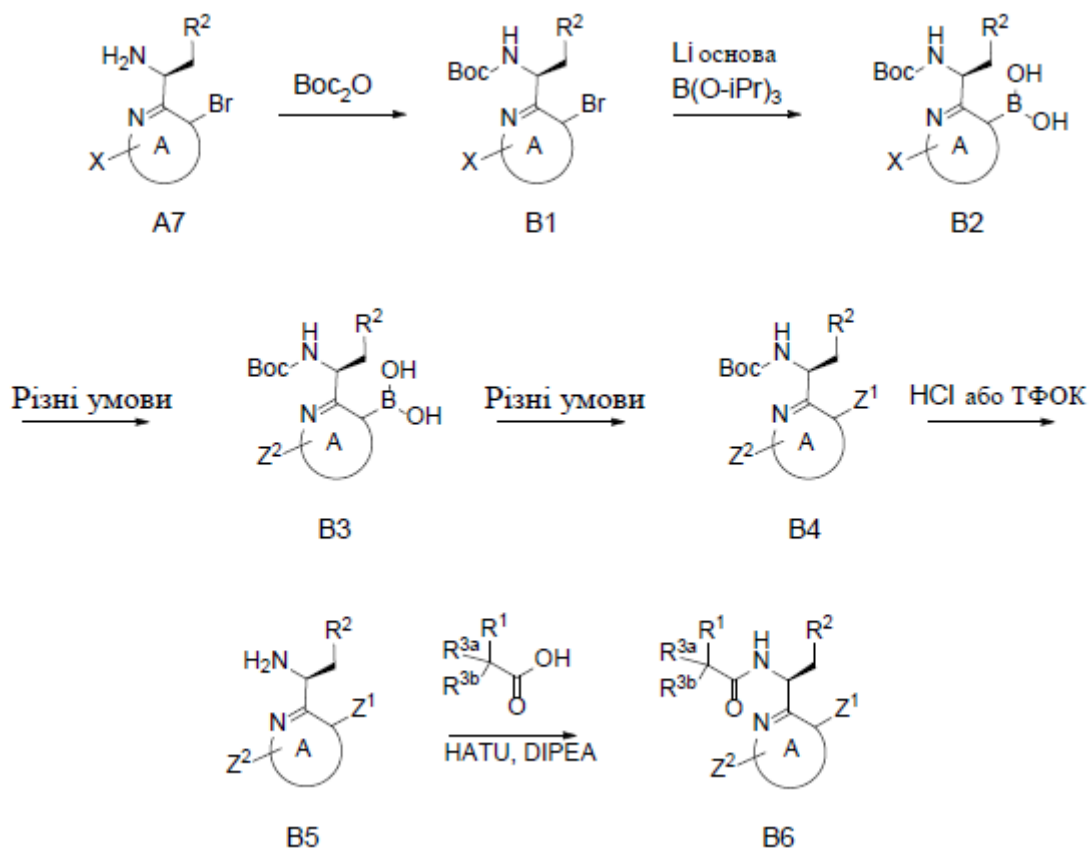
Схема 1



На схемі 1 описаний загальний стереоселективний шлях, використовуваний для одержання сполук формули I. Схему також застосовують для одержання сполук формули III. Гетероарильні кислоти формули A1 (де X являє собою диверсифікуєму хімічну групу, таку як NH₂, SH або галоген, які потрібним чином захищені) перетворюють у відповідні альдегіди та потім конденсують з хіральною допоміжною речовиною із забезпеченням стереоселективного додавання нуклеофільного реагенту. На схемі 1 зображено перетворення гетероарильної кислоти A1, що містить дві диверсифікуємі функціональні групи (наприклад, X та Br), у відповідний альдегід. За цим слідує конденсація альдегіду A3 з (S) трет-бутансульфінамідом та додавання реагенту Грін'єра з одержанням суміші A5 та A6, збагаченої A5. Зазначену суміш розділяють за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням чистих діастереомерів. Видалення допоміжної речовини дозволяє отримати аміни A7 та A8, які зв'язують з різними карбоновими кислотами з одержанням гетероарильних сполук формули A9 та A10. Диверсифікацію A9 та A10 здійснюють за допомогою різних способів, включаючи алкілювання, ацилювання, ціанування, ароматичне нуклеофільне заміщення, а також реакції перехресного сполучення з металічними каталізаторами, такі як сполучення Сузукі, сполучення типу Бухвальда-Хартвіга та сполучення Соногашира.

На схемі 2 описаний загальний стереоселективний шлях, використовуваний для одержання сполук формул I та III.

Схема 2



На схемі 2 зображений захист аміну A7 відносно сполуки формули B1. За цим слідує перетворення Br у відповідну боронову кислоту. Диверсифікацію функціональної групи X та боронової кислоти досягають за допомогою різних способів, включаючи алкілювання, ацилювання, ціанування, ароматичне нуклеофільне заміщення, а також реакції перехресного сполучення з металічними каталізаторами, такі як сполучення Сузукі, сполучення типу Бухвальда-Хартвіга та сполучення Соногашира, з одержанням сполук формул B3 та B4. Зняття захисту з наступним утворенням амідів із застосуванням різних карбонових кислот дозволяє отримати сполуки формули I.

Комбінована терапія

У одному варіанті реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування інфекції, викликані ВІЛ, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, підходящих для лікування інфекції, викликані ВІЛ.

Сполуку, описану у даній заявці (наприклад, сполука будь-якої з формул I та III або її фармацевтично прийнятна сіль), можна комбінувати з одним або більше додаткових терапевтичних агентів у будь-якій величині дози зазначеної сполуки (наприклад, від 50 мг до 300 мг сполуки).

У одному варіанті реалізації спосіб лікування або попередження інфекції, викликані ВІЛ, у людини, що має зазначену інфекцію або має ризик виникнення зазначеної інфекції, причому зазначений спосіб включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів.

У одному варіанті реалізації даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом, а також фармацевтично прийнятний носій. Наприклад, терапевтичний агент, застосовуваний у комбінації зі сполукою, описаною у даній заявці, може являти собою агент проти ВІЛ.

У одному варіанті реалізації запропонована комбінація фармацевтичних агентів, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами.

У одному варіанті реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації щонайменше з одним

додатковим терапевтичним агентом, а також фармацевтично прийнятний носій. У одному варіанті реалізації зазначений додатковий терапевтичний агент може являти собою агент проти ВІЛ. Наприклад, у деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ (інгібіторів протеази ВІЛ), ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ (алостеричних інгібіторів), інгібіторів входу (наприклад, інгібіторів CCR5, інгібіторів gp41 (тобто інгібіторів злиття) та інгібіторів приєднання CD4), інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, інгібіторів полімеризації у капсиді або сполук, що руйнують капсид, таких як запропоновані у заявці на патент США № 2013/0165489 (Університет штату Пенсильванія) та WO2013/006792 (PharmaResources), посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та їх комбінацій.

У додаткових варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з одного або більше агентів, таких як:

(1) інгібітори протеази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, саквінавиру, типранавиру, брекканавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) ненуклеозидні або ненуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренцу, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівірену, BILR 355 BS, VRX 840773, лерсивіріну (UK-453061), RDEA806, KM023 та MK-1439;

(3) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, (-FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тидоксилу, априцитибіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) та фосалвудину тидоксилу (попередня назва HDP 99,0003);

(4) нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату (GileadSciences), тенофовиру алафенаміду геміфумарату, тенофовиру алафенаміду, GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), адефовиру, адефовиру дипівоксилу, CMX-001 (Chimerix) або CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібітори інтегрази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхінної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхінної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, феноетиллового ефіру кофеїнової кислоти, похідних феноетиллового ефіру кофеїнової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812 та L-870810, ралтегравіру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, елвітегравіру, долутегравіру та GSK-744;

(6) інгібітори некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ (NCINI, або алостеричні інгібітори), включаючи, без обмеження, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, сполуки, запропоновані у WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), зміст кожної з яких включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилань;

(7) інгібітори gp41, вибрані з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, албувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(8) інгібітор CXCR4AMD-070;

(9) інгібітор входу SP01A;

(10) інгібітор gp120BMS-488043;

(11) інгібітор G6PD та НАДФН-оксидази імунітин;

(12) інгібітори CCR5, вибрані з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, ценікрівіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(13) інгібітори приєднання CD4, вибрані з групи, що складається з ібалізумабу (TMB-355) та BMS-068 (BMS-663068);

(14) посилювачі фармакокінетики, вибрані з групи, що складається з кобіцистату, ритонавиру та SPI-452; та

(15) інші лікарські засоби для лікування ВІЛ, вибрані з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевірімат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпілімумаб), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

5 У конкретних варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. У конкретних варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з двома додатковими терапевтичними агентами. У інших варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з трьома додатковими терапевтичними агентами. У додаткових варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з чотирма додатковими терапевтичними агентами. Зазначені два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть являти собою різні терапевтичні агенти, вибрані з одного класу терапевтичних агентів, або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів. У

10 конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ. У іншому конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та сполукою, що інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та сполукою, що інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та посилювачем фармакокінетики.

15 У конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з тенофовирусом, тенофовирусом дизопроксилу фумаратом, тенофовирусом дизопроксилу геміфумаратом, тенофовирусом дизопроксилу, тенофовирусом алафенамідом фумаратом, тенофовирусом алафенамідом геміфумаратом та тенофовирусом алафенамідом. У іншому конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з тенофовирусом дизопроксилу фумаратом, тенофовирусом дизопроксилу геміфумаратом або тенофовирусом алафенамідом. У конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з емтрицитабіном, абакавірусом або ламівудином.

20 У конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з одним з: тенофовирусом, тенофовирусом дизопроксилу фумарату, тенофовирусом дизопроксилу геміфумарату, тенофовирусом дизопроксилу, тенофовирусом алафенаміду фумарату, тенофовирусом алафенаміду геміфумарату або тенофовирусом алафенаміду, та одним з: емтрицитабіну, абакавірусу або ламівудину. У конкретному варіанті реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з одним з: тенофовирусом дизопроксилу фумарату, тенофовирусом дизопроксилу геміфумарату, тенофовирусом алафенаміду фумарату або тенофовирусом алафенаміду та одним з: емтрицитабіну або абакавірусу.

25 У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 5-30 мг тенофовирусом алафенаміду фумарату, тенофовирусом алафенаміду геміфумарату або тенофовирусом алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; або 10-30 мг тенофовирусом алафенаміду фумарату, тенофовирусом алафенаміду геміфумарату або тенофовирусом алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 10 мг тенофовирусом алафенаміду фумарату, тенофовирусом алафенаміду геміфумарату або тенофовирусом алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 25 мг тенофовирусом алафенаміду фумарату, тенофовирусом алафенаміду геміфумарату або тенофовирусом алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. Сполуку, описану у даній заявці (наприклад, сполука будь-якої з формул I та III або її фармацевтично прийнятна сіль), можна об'єднувати з агентами, описаними у даній заявці, у будь-якій величині дози зазначеної сполуки (наприклад, від 50 мг до 300 мг сполуки), так якщо б кожна комбінація дозувань була перерахована конкретно та окремо.

30 У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 200-400 мг тенофовирусом дизопроксилу фумарату, тенофовирусом

дизопроксилу геміфумарату, тенофовиру дизопроксилу та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; або 250-400 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату, тенофовиру дизопроксилу та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з 300 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату, тенофовиру дизопроксилу та 200 мг емтрицитабіну. Сполуку, описану у даній заявці (наприклад, сполука будь-якої з формул I та III або її фармацевтично прийнятна сіль), можна об'єднувати з агентами, описаними у даній заявці, у будь-якій величині дози зазначеної сполуки (наприклад, від 50 мг до 300 мг сполуки), як якщо б кожна комбінація дозировок була перерахована конкретно та окремо.

У деяких варіантах реалізації одну або більше сполук, описаних у даній заявці, об'єднують з одним або більше активними терапевтичними агентами у одиничну лікарську форму для одночасного або послідовного введення пацієнту. У конкретних варіантах реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить одну або більше сполук, описаних у даній заявці, об'єднаних з одним або більше активними терапевтичними агентами. У конкретних варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, об'єднують з одним або більше терапевтично активними агентами у тверду лікарську форму. Комбіновану терапію можна вводити у одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні можливе введення комбінації у два або більше етапів.

У деяких варіантах реалізації одну або більше сполук, описаних у даній заявці, вводять разом з одним або більше активних терапевтичних агентів. Сумісне введення сполуки, описаної у даній заявці, з одним або більше активних терапевтичних агентів в цілому відноситься до такого одночасного або послідовного введення сполуки, описаної у даній заявці, та одного або більше активних терапевтичних агентів, при якому терапевтично ефективні кількості описаної у даній заявці сполуки та одного або більше активних терапевтичних агентів одночасно присутні у тілі пацієнта.

У ще одному варіанті реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, таких як описані вище.

Фармацевтичні склади

Сполуки, описані у даній заявці, формулюють із загальноприйнятими носіями (наприклад, неактивними інгредієнтами або допоміжними речовинами), які вибирають у відповідності із звичайною практикою. Таблетки будуть містити допоміжні речовини, включаючи ковзні речовини, наповнювачі, зв'язувальні речовини та подібні. Водні сполуки готують у стерильній формі, та коли вони призначені не для перорального введення, звичайно вони є ізотонічними. Усі сполуки можуть необов'язково містити допоміжні речовини, такі як викладені у "Посібнику з фармацевтичних допоміжних речовин" (Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)). Допоміжні речовини включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводні, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлозу, гідроксиалкілметилцелюлозу, стеаринову кислоту та подібні. У одному варіанті реалізації запропонована сполука у твердій лікарській формі, що включає тверду пероральну лікарську форму. рН зазначених складів варіюється від приблизно 3 до приблизно 11, але звичайно становить від приблизно від 7 до 10.

Незважаючи на те, що можливо введення активних інгредієнтів самих по собі, кращим може бути їхнє надання у формі фармацевтичних сполук (композицій). Зазначені сполуки, для застосування як у тварин, так і у людини, згідно із даним винаходом містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з одним або більше прийнятних носіїв та необов'язково інших терапевтичних інгредієнтів. Зазначений носій (носії) повинен бути "прийнятним" у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами складу, а також фізіологічної нешкідливості для його одержувача.

Склади включають сполуки, що підходять для вищевикладених шляхів введення. З метою зручності склади можуть бути представлені у одиничній лікарській формі та можуть бути приготовлені будь-яким зі способів, широко відомих у галузі фармації. Способи та склади в цілому приведені у виданні Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Істон, Пенсильванія). Подібні способи включають стадію об'єднання активного інгредієнту з неактивними інгредієнтами (наприклад, носієм, фармацевтичними допоміжними речовинами та т.д.), що включає один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому склади отримують шляхом рівномірного та ретельного об'єднання активного інгредієнту з рідкими носіями або

дрібнодисперсними твердими носіями, або обома одночасно, та наступним формуванням продукту за необхідності.

Описані у даній заявці сполуки, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у формі дискретних одиниць, включаючи, без обмеження, капсули, крохмальні капсули або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнту.

Фармацевтичні сполуки, описані у даній заявці, містять одну або більше сполук, описаних у даній заявці, разом з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин та необов'язково інших терапевтичних агентів. Фармацевтичні сполуки, що містять активний інгредієнт, можуть бути у будь-якій формі, підходящій для передбачуваного способу введення. Для перорального застосування можуть бути приготовлені, наприклад, таблетки, пастилки, таблетки для розсмоктування, водні або масляні суспензії, розчинні порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані за допомогою будь-якого способу, відомого у даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, смакові агенти, барвники та консерванти для одержання препарату із приємним смаком. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, підходящою для виробництва таблеток. Зазначені допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, лактози моногідрат, кроскармелоza натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі агенти та агенти для поліпшення розпадної таблеток, такі як маїсовий крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або камедь; та змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття або можуть бути покриті за допомогою відомих способів, включаючи мікроінкапсуляцію для відкладеного розпадання та усмоктування у шлунково-кишковому тракті та забезпечення тим самим пролонгованої дії впродовж більш тривалого періоду. Наприклад, можливе використання такої речовини, що викликає уповільнення, як моностеарат гліцерину або діастеарат гліцерину окремо або з воском.

Кількість активного інгредієнта, яку об'єднують з неактивними інгредієнтами для одержання лікарської форми, буде варіюватися в залежності від реципієнта лікування та конкретного способу введення. Наприклад, у деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, складеної з адекватною та підходящою кількістю речовини-носія (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжної речовини). У деяких варіантах реалізації лікарська форма (наприклад, для перорального введення людині) містить: від 10 мг до 1000 мг або від 50 мг до 1000 мг, або від 100 мг до 1000 мг, або від 200 мг до 1000 мг, або від 300 мг до 1000 мг, або від 10 мг до 800 мг, або від 10 мг до 600 мг, або від 10 мг до 500 мг, або від 10 мг до 400 мг, або від 10 мг до 300 мг, або від 50 мг до 800 мг, або від 100 мг до 600 мг, або від 150 мг до 500 мг, або від 200 мг до 400 мг, або від 50 мг до 500 мг, або від 10 мг до 300 мг, або від 50 мг до 300 мг, або від 10 мг до 200 мг, або від 50 мг до 200 мг, або від 100 мг до 300 мг, або від 100 мг до 200 мг, або від 200 мг до 300 мг активної речовини (наприклад, сполуки будь-якої з формул I або III). У деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить щонайменше будь-яку з 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 або 300 мг та не більше ніж 500 або 800 або 1000 мг активної речовини (наприклад, щонайменше від 50 мг до не більше ніж 500 мг). У деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить щонайменше будь-яку з 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 або 300 мг або не більше ніж 500 або 800 або 1000 мг активної речовини. У деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить щонайменше будь-яку з 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 або 1000 мг активної речовини. Розуміють, що лікарська форма у кількості, запропонованій у даній заявці, може бути введена пацієнту (наприклад, людині, яка цього потребує) у відповідності зі схемою дозування, запропонованою у даній заявці, наприклад, із введенням дози один, два або три рази 3 на добу. Згідно з одним аспектом схема дозування передбачає введення щонайменше 10 мг та не більше ніж 1000 мг активної речовини (наприклад, сполуки будь-якої з формул I або III) щодоби, та, як розуміється, зазначена кількість може бути презентована у будь-який підходящий лікарській формі та кількості (наприклад, 500 мг два рази на добу або 1000 мг один раз у добу нададуть однакову кількість дози – 1000 мг/добу). Даний винахід охоплює введення дози індивідуумові (наприклад, людині, яка цього потребує) лікарської форми сполуки (наприклад, сполуки будь-якої з формул I або III), що містить щонайменше 50 мг та не більше ніж 300 мг сполуки. У конкретних варіантах реалізації

речовина-носії становить від приблизно 5 до приблизно 95 % загального складу композицій (маса:маса).

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, окремо згаданих вище, сполуки згідно із даним винаходом можуть містити інші агенти, розповсюджені у даній галузі, що має відношення до типу розглянутої сполуки, наприклад, агенти, підходящі для перорального введення, можуть містити смакові добавки.

У даному винаході додатково запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, з ветеринарним носієм.

Ветеринарні носії являють собою речовини, підходящі для цілей введення композиції згідно із даним винаходом, та можуть являти собою тверді, рідкі або газоподібні речовини, які у іншому є інертними або прийнятними у галузі ветеринарії та сумісними з активним інгредієнтом. Зазначені ветеринарні композиції можуть бути введені перорально, парентерально або будь-яким іншим необхідним шляхом.

Ефективна доза активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, що піддається лікуванню, токсичності, того, чи застосовується сполука у профілактичних цілях (менші дозування), способу доставки та фармацевтичного складу, та буде визначена лікарем за допомогою стандартних досліджень зі збільшенням дози.

Шляхи введення

Одну або більше сполук, описаних у даній заявці (що називають у даному описі активними інгредієнтами), вводять будь-яким шляхом, що відповідає стану, що піддають лікуванню. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи буквальний та сублінгвальний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратекальний та епідуральний) та подібні. Слід розуміти, що кращий шлях може варіюватися в залежності від, наприклад, стану реципієнта. Перевагою сполук, описаних у даній заявці, є те, що вони є перорально біодоступними та можуть бути введені пероральним шляхом.

Схема дозування

Сполука, така як сполука будь-якої з формул I та III, може бути введена індивідуумові у відповідності з ефективною схемою дозування на необхідний період часу або строк, такий як щонайменше приблизно один місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 6 місяців або щонайменше приблизно 12 місяців або більше. У одному варіанті сполуку вводять за щоденною або переривчастою схемою впродовж життя індивідуума.

Дозування або частота дозування сполуки будь-якої з формул I та III може бути змінена впродовж курсу лікування, наприклад, на підставі судження лікаря, здійснює введення сполуки.

Сполука може бути введена індивідуумові (наприклад, людині) у ефективній кількості. Згідно з одним аспектом сполуку вводять один раз на добу. Згідно з одним аспектом сполуку вводять два рази на добу. Згідно з одним аспектом вводять три рази 3 на добу. Слід розуміти, що сполука може бути введена у будь-якому дозуванні, запропонованому у даній заявці, наприклад, дозуванні, яку забезпечить дозу щонайменше 10 мг/добу та не більше ніж 1000 мг/добу. Розглядається пероральне дозування один раз на добу, наприклад, шляхом введення лікарської форми, яка містить від 50 мг до 300 мг сполуки.

Противірусні властивості сполуки згідно із даним винаходом можуть бути визначені із застосуванням Тесту А, описаного нижче.

Тест А: Противірусний аналіз на клітинах MT4

Для противірусного аналізу додавали 40 мкл концентрації, необхідної для досягнення кінцевої ефективної однократної тестової концентрації 3-кратно серійно розведеної сполуки у культуральному середовищі з 10 % ФБС додавали у кожну лунку 384-лункового планшету (10 концентрацій) у чотирикратній повторності. Потім клітини MT-4 змішували з ВІЛ-IIIb при множинності зараження (m.o.i) 0,003 на 1 годину, після чого відразу ж додавали 35 мкл вірусно-клітинної суміші (2000 клітин) у кожну лунку, що містить 40 мкл розведеної сполуки. Потім планшети інкубували при 37 °C впродовж 5 днів. Через 5 днів інкубації у кожну лунку, що містить клітини MT-4, додавали 25 мкл дворазово концентрованого реагенту CellTiter-Glo™ Reagent (№ у каталозі G7571, Promega Biosciences, Inc., Медісон, Вісконсин). Лізис клітин проводили шляхом інкубації при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, після чого зчитували показання хемілюмінесценції. Обчислювали значення EC₅₀ як концентрацію сполуки, яка викликала 50 % ослаблення сигналу люмінесценції, що є критерієм реплікації ВІЛ-1. Відсоток інгібування викликаного вірусом клітинної смерті, обчислений відносно кривої доза-відповідь при концентрації лікарського засобу 2 мкм та 0,2 мкм, показаний нижче у таблиці.

Тест В: Аналіз цитотоксичності

Цитотоксичність сполуки та відповідні значення CC_{50} визначали із застосуванням того ж протоколу, що описаний для протівірусного аналізу (Тест А), за винятком того, що були використані неінфіковані клітини.

- 5 Сполуки згідно із даним винаходом демонструють протівірусну активність (Тест А), що показане у таблиці нижче. Нижче представлені відповідні значення CC_{50} та відсоток інгібування викликаной вірусом клітинної смерті у присутності концентрації лікарського засобу 2 мкМ та 0,2 мкМ.

Сполука	%інгібування при 2 мкМ	%інгібування при 0,2 мкМ	CC_{50} (нМ)
1B	77	17	8569
2	90	79	14347
3D	82	82	4149
4H	74	8	22793
5G	58	3	>53192
6	73	5	>53192
7	92	8	5664
8C	86	6	21955
9B	95	92	14557
10B	85	1	>53192
11	66	3	>53192
12	58	1	>53192
13	0	--	>53192
14E	89	87	6824
15	94	93	10261
16C	65	23	3670
17	80	95	12556
18	90	96	6934
19G	93	97	19626
20	80	96	11162
21H	92	92	7628
22C	92	92	4949
23B	88	83	7619
24B	83	78	5921
25	89	89	9139
26	100	84	10014
27G	89	89	10412
28	84	71	12175
29B	81	80	15266
30	91	1	8582
31	89	89	8034
32	84	84	9177
33F	93	93	12867
34	78	78	8758
35D	91	28	14204
36C	92	88	3150
37F	90	90	6352
38	96	96	13516
39C	91	7	26475
40	87	87	8719
41	98	98	7631
42	100	100	11765
43	100	100	15419
44	94	94	6816
45G	92	92	10401
46	89	87	10490
47	100	100	21441
48	88	88	23969

Сполука	%інгібування при 2 мкМ	%інгібування при 0,2 мкМ	CC ₅₀ (нМ)
49	87	87	23967
50	96	95	11736
51	95	95	11128
52	93	92	31753
53	92	92	8026
54	98	98	8076
55C	92	92	9559
56F	97	97	18961
57	93	93	7634
58G	95	95	8440
59B	94	94	22443
60	96	86	14337
61B	96	96	14309
62	100	100	5695
63	91	91	8888
64	98	98	7696
65	100	85	19301
66	97	97	6956
67I	94	94	21471
68G	96	96	9638
69	77	77	718
70	94	94	9976
71	87	87	9509
72	87	85	5865
73	86	86	4494
74D	99	99	6905
75	93	92	>40267
76F	98	98	22571
77E	97	96	11804
78	98	98	14418
79	100	100	4716
80	100	96	8579
81	100	100	12466
82	99	99	9698
83	94	94	9935
84	100	100	8734
85	96	96	7850
86	99	99	6471
87	96	95	6803
88	100	100	8488
89	95	95	7773
90D	97	97	7620
91E	100	100	9382
92	100	100	6244
93	92	92	4809
94	100	100	7577
95	93	93	6513
96	100	100	6998
97	100	100	7596
98	100	100	8410
99B	100	100	6366
100	99	99	5136
101	95	95	6526
102	100	100	5815
103	100	100	6792
104	100	100	7463

Сполука	%інгібування при 2 мкМ	%інгібування при 0,2 мкМ	CC ₅₀ (нМ)
105E	74	--	31484
106E	96	95	12404
107B	95	95	5303
108C	94	94	>53076
109	97	97	29567
110E	98	15	>53192
111	90	89	9593
112D	97	97	13891
113D	97	--	1092
114G	100	100	14834
115C	91	84	9313
116A	93	62	10484
117F	100	93	27833
118	96	96	23924
119C	99	99	9242
120H	88	51	11699
121	98	46	9184
122	88	88	9072
123	90	90	7904
124	97	97	9145
125D	97	96	13628
126	92	92	15507
127	92	92	8762
128B	94	93	4181
129	82	54	12115
130	85	80	23158
131E	96	95	22533
132C	92	92	24161
133	90	90	16784
134	83	82	28027
135B	93	93	14242
136D	--	--	7427
137C	100	93	7881
138	83	61	33392
139B	94	94	15437
140M	98	98	20364
141D	100	100	19761
142	92	92	12621
143	98	98	11253
144	95	95	16236
145	99	99	8687
146I	--	--	33468
147	--	--	>53192
148B	83	83	23264
149	86	86	26728
150	87	87	28895
151	92	92	25316
152	89	89	11872
153	98	98	18649
154	97	97	12488
155I	99	99	26782
156E	78	78	25584
157G	87	87	10904
158G	71	71	26745
159	95	95	27427
160	100	100	20477

Сполука	%інгібування при 2 мкМ	%інгібування при 0,2 мкМ	CC ₅₀ (нМ)
161	84	84	21843
162	81	81	22412
163	86	79	8853
164	97	96	40504
165	72	72	5456
166	92	92	24421
167	93	93	34110
168B	90	90	>53192
169	92	92	12421
170	88	88	16958
171D	--	--	>42470
172	--	--	61
173	92	92	>43678
174	85	85	>53192
175	95	95	>46082
176	100	100	17402
177D	100	100	>53192
178	100	95	13999
179	100	100	15481
180C	100	100	21252
181C	100	100	>53192
182L	100	100	9829
183F	84	84	12400
184	90	90	7694
185C	89	89	18160
186D	87	87	1517
187G	84	84	19776
188	92	92	26275
189	88	88	17249
190	98	98	13907
191	91	91	10142
192	98	95	28776
193	92	92	23055
194	99	84	21268
195	90	88	11235
196	92	76	10783
197	63	--	15373
198	98	64	23690
199	95	95	22472
200	90	89	12230

Представлені вище дані ілюструють середнє значення за часом кожного аналізу для кожної сполуки. Для конкретних сполук аналізи були проведені багаторазово впродовж строку реалізації проекту. Таким чином, дані, наведені у таблицях, включають дані, представлені у пріоритетному документі, а також дані за результатами аналізів, проведених у проміжний період. У наведеній вище таблиці значення за відсотками інгібування приводили до 100 %-ів, де обчислення відсотку інгібування привели б до одержання значення більше 100.

У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >10 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >30 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >50 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >70 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >75 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >80 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >85 % інгібування при 2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >90 % інгібування при 2

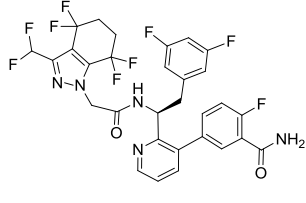
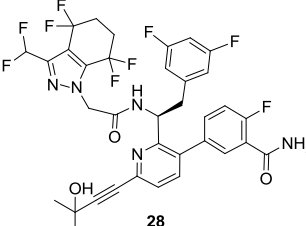
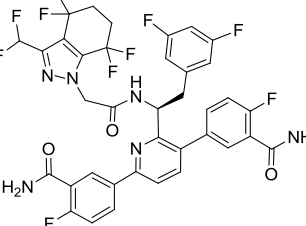
мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >95 % інгібування при 2 мкМ. Слід розуміти, що сполуки, описані у даній заявці, можуть бути об'єднані у групи згідно з їх % інгібування, описаним вище.

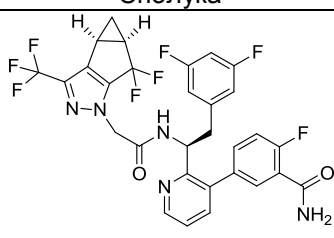
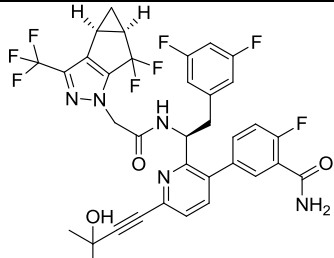
У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >10 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >30 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >50 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >70 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >75 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >80 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >85 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >90 % інгібування при 0,2 мкМ. У одному варіанті реалізації сполуки у відповідності з даним винаходом демонструють >95 % інгібування при 0,2 мкМ. Слід розуміти, що сполуки, описані у даній заявці, можуть бути об'єднані у групи згідно з їх % інгібування, описаним вище.

У одному варіанті сполука має будь-яку формулу, описану у даній заявці, причому зазначена сполука проявляє 85 %-110 % інгібування викликаного вірусом клітинної смерті при 2 мкМ. У одному варіанті сполука має будь-яку формулу, описану у даній заявці, причому зазначена сполука проявляє 85 %-110 % інгібування викликаного вірусом клітинної смерті при 0,2 мкМ. У інших варіантах реалізації сполуки сполука має будь-яку формулу, описану у даній заявці, причому зазначена сполука проявляє 50-110, 60-110, 70-110, 80-110 або 90-110 % інгібування викликаного вірусом клітинної смерті при 2 мкМ або при 0,2 мкМ.

Слід розуміти, що % інгібування може бути оцінений за допомогою способів, відомих у даній галузі. У конкретному варіанті сполука має будь-яку формулу, описану у даній заявці, причому зазначена сполука проявляє 85 %-110 % інгібування викликаного вірусом клітинної смерті при 2 мкМ або при 0,2 мкМ згідно з вимірюваннями за допомогою способу, описаного у розділах "Тест А" та "Тест В", приведених вище.

Відсоток інгібування також обчислювали для конкретних сполук у порівнянні з раніше опублікованими сполуками (документ WO 2013006738); він представлений нижче. Відсоток інгібування викликаного вірусом клітинної смерті при 2 мкМ та 0,2 мкМ вимірювали за допомогою способу, описаного у розділах "Тест А" та "Тест В", приведених вище.

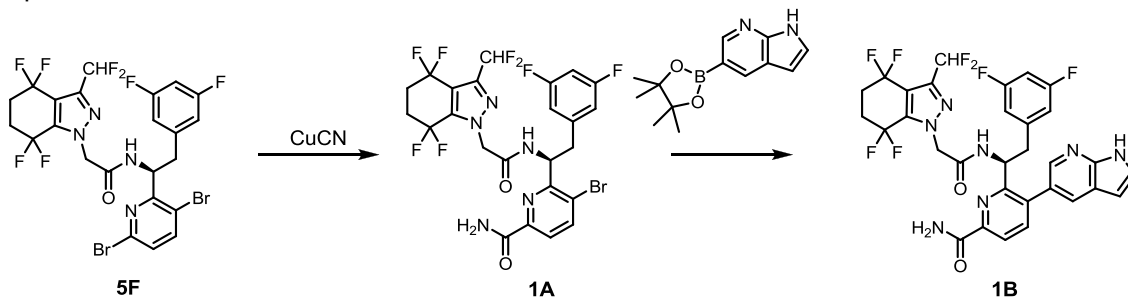
Сполука	Відповідь при 2 мкМ	Відповідь при 0,2 мкМ
 <p style="text-align: center;">X1</p>	94	21
 <p style="text-align: center;">28</p>	84	71
 <p style="text-align: center;">5G</p>	58	3

Сполука	Відповідь при 2 мкМ	Відповідь при 0,2 мкМ
 <p>91</p>	91	65
 <p>90</p>	90	96

Спостережувані конкретні фармакологічні відповіді можуть варіюватися згідно з та в залежності від конкретної вибраної активної сполуки та того, чи присутні фармацевтичні носії та/або фармацевтично активні сполуки, а також використовуюваного типу складу та способу введення; передбачається, що такі очікувані варіанти або відмінності у результатах узгоджуються із здійсненням даного винаходу.

Приведені у даному документі приклади описують Синтез сполук, запропонованих у даній заявці, а також проміжних сполук, використовуваних для одержання сполук у відповідності з даним винаходом. Слід розуміти, що окремі стадії, описані у даній заявці, можна об'єднувати. Також слід розуміти, що окремі партії сполуки можна об'єднувати та застосовувати на наступній стадії синтезу.

Приклад 1.



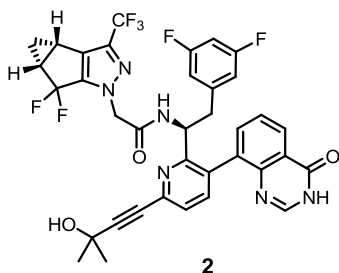
Синтез (S)-5-бром-6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)піколінамід (1A):

Сполуку 5F (100 мг, 0,15 ммоль) та CuCN (16 мг, 0,18 ммоль) розчиняли у 0,3 мл ДМФА. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури її розводили водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою Обернено-фазової ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом та водою (з 0,1 % ТФОК) з одержанням (S)-N-(1-(3-бром-6-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду та титульного продукту (1A). МС (m/z) 640,05 [M+H]⁺.

Синтез (S)-6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піколінамід (1B):

Титульну сполуку (1B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину та сполуки 1A. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,53 (m, 3H), 6,26 (d, J=6,1 Гц, 2H), 5,53 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,63 – 2,25 (m, 4H). МС (m/z) 678,08 [M+H]⁺.

Приклад 2.

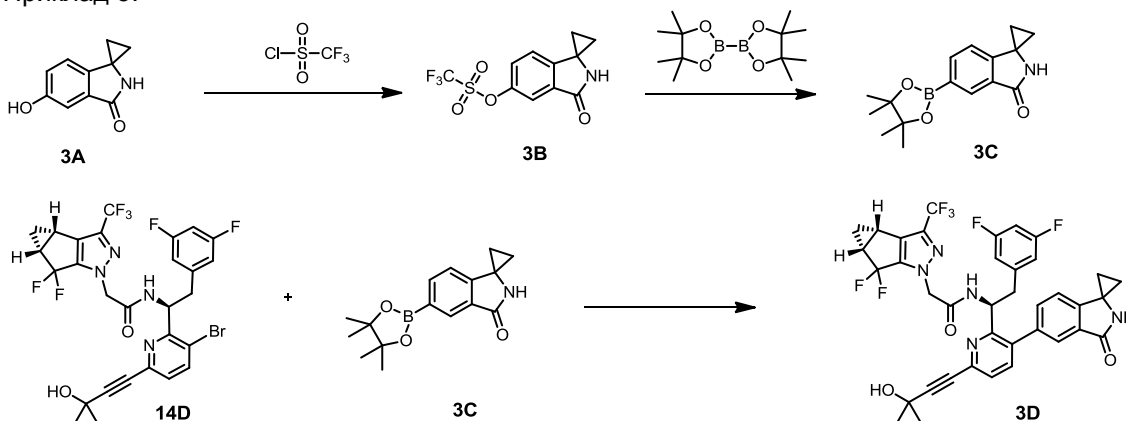


2

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл)піридин-2-іл)етил)-ацетаміду (2):

Титульну сполуку (2) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням (4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-іл)боронової кислоти та сполуки 14D. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,62 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,12 (m, 1H). МС (m/z) 725,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 3.



Синтез 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іла трифторметансульфонату (3B):

Суміш сполуки 3A (1 г, 5,7 ммоль, отримано згідно із способом, представленим у Tetrahedron Letters 50 (2009) 1267–1269), ДХМ (20 мл) та Et_3N (0,9 мл, 6,8 ммоль) охолоджували до 0°C за допомогою водної ванни з льодом. По краплям додавали трифторметансульфонілхлорид (0,91 мл, 8,5 ммоль) за допомогою шприца. Потім суміш перемішували впродовж 1 год. при температурі повітря. Додавали додаткову кількість трифторметансульфонілхлориду (0,8 мл), та суміш перемішували при температурі повітря впродовж ще однієї години. Потім розводили ДХМ (150 мл) та промивали 1,0N HCl (50 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (1×50 мл) та насиченим водним хлоридом натрію (1×50 мл). Органічний шар висушували над MgSO_4 , фільтрували через Celite^(R) та концентрували під вакуумом з одержанням титульного продукту (3B). МС (m/z) 308,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)спіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-3'-ону (3C):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали 3B (200 мг, 0,65 ммоль), біс(пінаколато)дифтор (330 мг, 1,3 ммоль) та ацетат калію (191 мг, 1,95 ммоль), [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (14 мг, 0,02 ммоль) та 1,4-діоксан (8 мл) Суміш нагрівали до 150°C впродовж 20 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після завершення розчин розчиняли у EtOAc , та органічний шар промивали водою та насиченим розчином NaCl , висушували над MgSO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді темно-коричневої твердої речовини. Половину кількості продукту очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc /гексанами, з одержанням титульного продукту. МС (m/z) 286,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

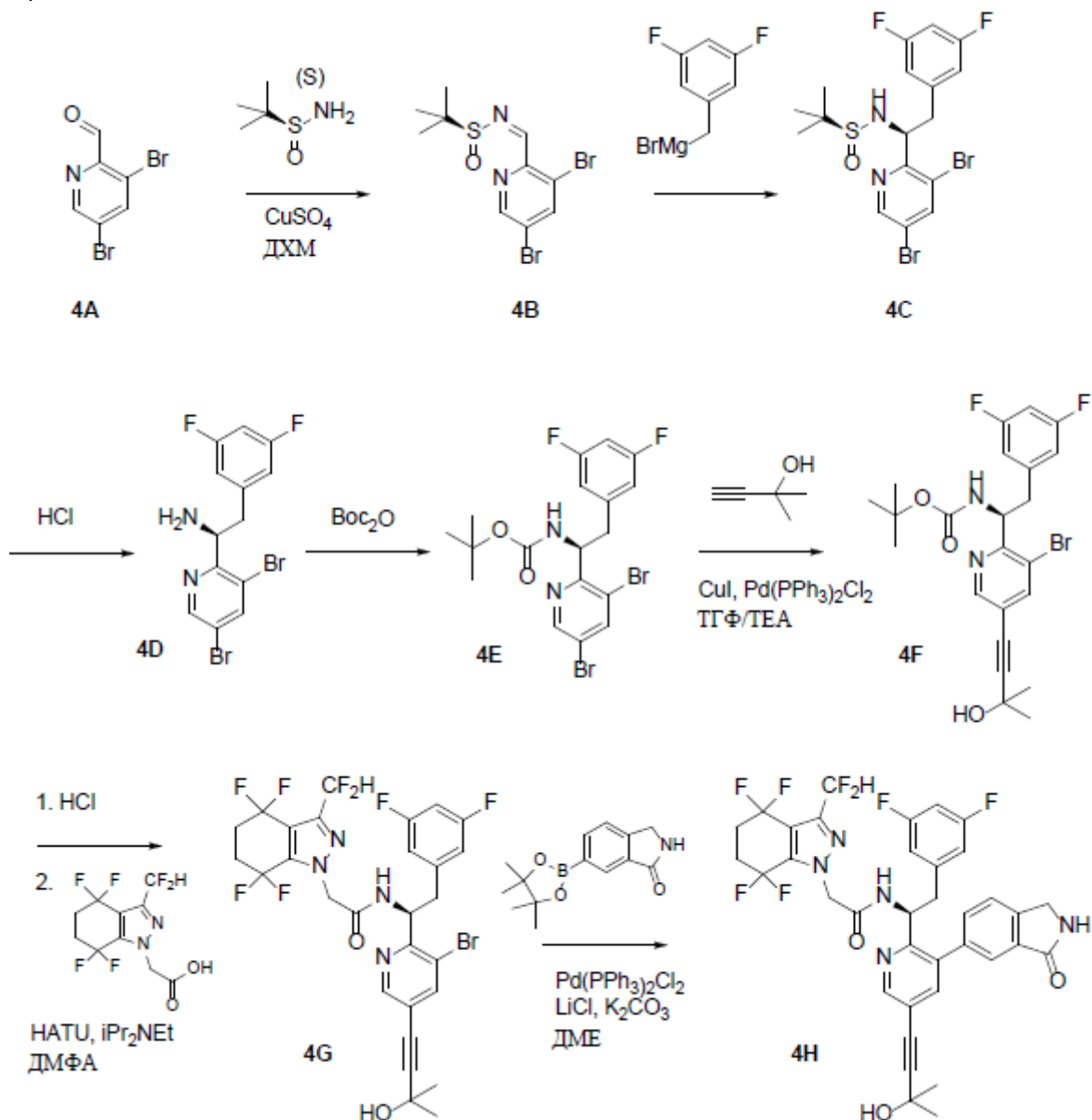
Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (3D):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 14D (33 мг, 0,05 ммоль), сполуку

3С (21 мг, 0,075 ммоль), LiCl (6 мг, 0,15 ммоль), K₂CO₃ (21 мг, 0,15 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 мг) та Pd(dppf)Cl₂ (3 мг). До суміші додавали 1 мл ДМЕ та 0,2 мл Н₂О. Суміш нагрівали до 165 °С впродовж 12 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження та фільтрування через шприцевий фільтр, очищення за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом та водою (з 0,1 % ТФОК), отримували титульний продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,16 (m, 2H), 6,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,24 (d, J=6,5 Гц, 2H), 5,39 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,58 – 2,31 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,60-1,33 (m, 5H), 1,12 (m, 1H).

МС (m/z) 738,15 [M+H]⁺.

Приклад 4.



Синтез (S)-N-((3,5-дибромпіридин-2-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (4B):

До 3,5-дибромпірідин-2-ілальдегіду (1,9 г, 7,17 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (870 мг, 7,17 ммоль) та CuSO₄ (2,29 г, 14,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 15 год. Тверді речовини фільтрували через целіт. Розчинники видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням 2,6 г титульної сполуки. МС (m/z) 368,9 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (4C):

(S)-N-((3,5-дибромпіридин-2-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,6 г, 7,1 ммоль) розчиняли у ТГФ (24 мл) та охолоджували до –78 °С. По краплям додавали бромід (3,5-дифторбензил)магнію (34 мл, 0,25 М у Et₂O). Реакційну суміш перемішували при –78 °С

впродовж 3 год., залишали для нагрівання до 0 °С та гасили. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та вод. NH₄Cl. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 496,6 [M+H]⁺.

5 Синтез (S)-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанаміну (4D):

До (S)-N-((S)-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (650 мг), розчиненого у ДХМ (3 мл), додавали 4 н. HCl у діоксанах (4 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при температурі повітря. Розчинники видаляли під вакуумом, та неочищений потрібний продукт використовували без подальшого очищення.

10 МС (m/z) 393,0 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (4E):

(S)-1-(3,5-Дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанамін (780 мг, 1,84 ммоль) об'єднували з ди-трет-бутилдикарбонатом (400 мг, 1,84 ммоль) та TEA (515 мкл, 3,7 ммоль) у ДХМ (9 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при температурі повітря з EtOAc та H₂O. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 492,9 [M+H]⁺.

15

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (4F):

20

До (S)-трет-бутил-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (140 мг, 0,29 ммоль) у ТГФ (18 мл) додавали 2-мутилбут-3-ин-2-ол (42 мкл, 0,43 ммоль), TEA (0,9 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 мг) та CuI (16 мг). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 ч при температурі повітря та потім розділяли між EtOAc та H₂O. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші зі сполукою 4E, яку використовували на наступній стадії. МС (m/z) 496,7 [M+H]⁺.

25

Синтез (S)-N-(1-(3-бром-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (4G):

30

Суміш (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату та (S)-трет-бутил-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (105 мг), отриману на попередній стадії, розчиняли у ДХМ (3 мл) та піддавали впливу 4 н. HCl у діоксанах (4 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., потім розчинники видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням 18 мг (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-бромпіридин-3-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (МС (m/z) 395,0 [M+H]⁺). До (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-бромпіридин-3-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (18 мг, 0,046 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтову кислоту (15 мг, 0,05 ммоль), iPr₂NEt (17 мкл, 0,1 ммоль) та HATU (26 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та потім розділяли між EtOAc та H₂O. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Неочищений продукт використовували напряму у наступній реакції. МС (m/z) 679,2[M+H]⁺.

35

40

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)-3-(3-оксоізоіндолін-5-іл)-піридин-2-іл)етил)ацетаміду (4H):

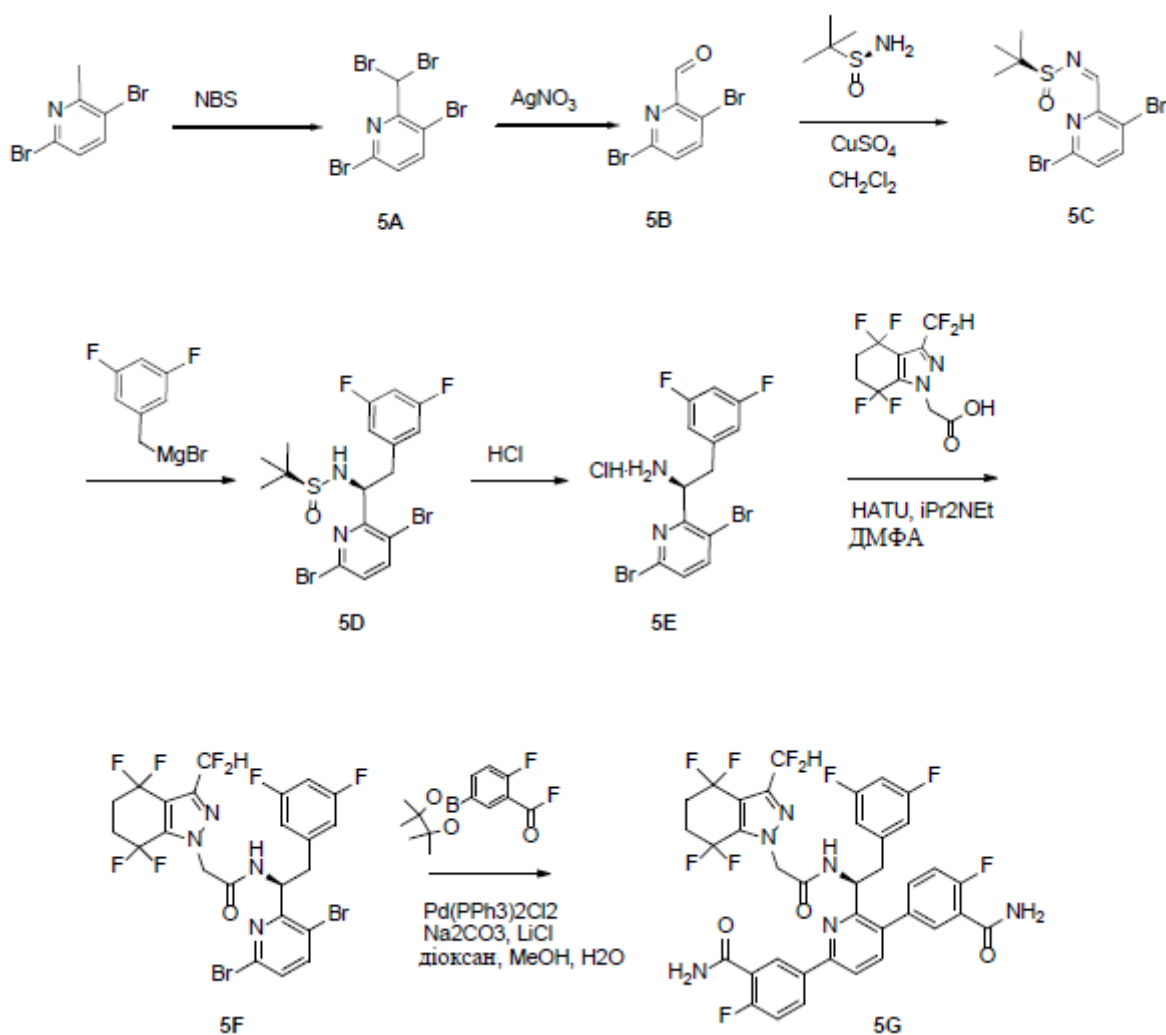
45

До (S)-N-(1-(3-бром-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (16 мг, 0,02 ммоль) у ДМЕ (0,7 мл) додавали 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он (7 мг, 0,03 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 мг), LiCl (1 мг) та вод. 2M K₂CO₃ (30 мкл). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 150 °С впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,69 (d, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98 – 6,58 (m, 4H), 6,26 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,02 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,49 (s, 7H), 1,56 (s, 5H). МС (m/z) 732,1[M+H]⁺.

50

55

Приклад 5.



Синтез 3,6-дибром-2-(дибромметил)піридину (5A):

До розчину 3,6-дибром-2-метилпіридину (5,2 г, 21 ммоль) у CCl₄ (50 мл) додавали N-бромсукцинімід (7,57 г, 42 ммоль) та 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (0,70 г, 4,3 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C впродовж ночі та охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації, та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Продукт (5A) отримували після флеш-хроматографії, елюючи 0-10 % EtOAc у гексані (7,36 г). МС (m/z): 409,66 [M+H]⁺

Синтез 3,6-дибромпіколінальдегіду (5B):

Розчин нітрату срібла (7,6 г, 45 ммоль) у воді (24 мл) по краплям додавали до розчину 5A (7,36 г, 18 ммоль) у EtOH (90 мл) при нагріванні із зворотним холодильником. Суміш перемішували при 80 °C впродовж 5 годин. Після того, як суміш охолоджували до кімнатної температури, її розводили водою (100 мл), екстрагували EtOAc (3 рази), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт (5B, 4,6 г) використовували напряму на наступній стадії. МС (m/z): 265,96. [M+H]⁺

Синтез (S, Z)-N-((3,6-дибромпіридин-2-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5C):

Титульну сполуку (5C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4B з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 5B. МС (m/z) 368,86 [M+H]⁺

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5D):

Титульну сполуку (5D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4C з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 5C. МС (m/z) 496,99 [M+H]⁺

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанаміну гідрохлориду (5E):

Титульну сполуку (5E) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4D з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 5D. МС (m/z) 393,29 [M+H]⁺

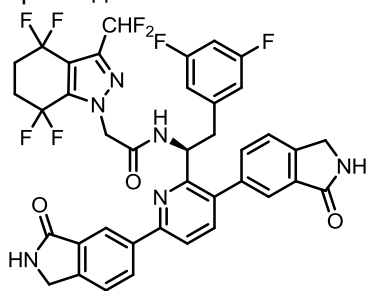
Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетамід (5F):

Титульну сполуку (5F) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 5E. МС (m/z) 676,96 [M+H]⁺.

Синтез (S)-5,5'-(6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)піридин-2,5-дііл)біс(2-фторбензамід) (5G):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 5F (100 мг, 0,15 ммоль), (3-карбамоіл-4-фторфеніл)боронову кислоту (81 мг, 0,45 ммоль), LiCl (19 мг, 0,45 ммоль), Na₂CO₃ (50 мг, 0,6 ммоль) та 5 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂. До суміші додавали 1,4 мл 1,4-діоксану / метанолу / H₂O (5/1/1). Суміш нагрівали до 170 °С впродовж 15 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження та фільтрування через шприцевий фільтр очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом та водою (з 0,1 % ТФОК), з одержанням титульної сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,74 (dd, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 8,51 – 8,30 (m, 1H), 7,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (dd, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,49 (m, 2H), 6,35 (d, J=6,2 Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,16 – 5,02 (m, 2H), 3,23 – 2,97 (m, 2H), 2,49 (m, 4H). МС (m/z) 793,19 [M+H]⁺.

Приклад 6.

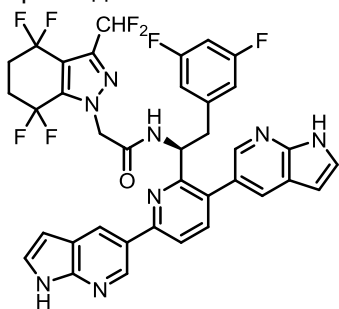


6

Синтез (S)-N-(1-(3,6-біс(3-оксоізоіндолін-5-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (6):

Титульну сполуку (6) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 5G з Прикладу 5, із застосуванням 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-ону та сполуки 5F. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=23,8, 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 – 6,57 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,49 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,24 – 2,95 (m, 2H), 2,47 (m, 4H). МС (m/z) 781,02 [M+H]⁺.

Приклад 7.

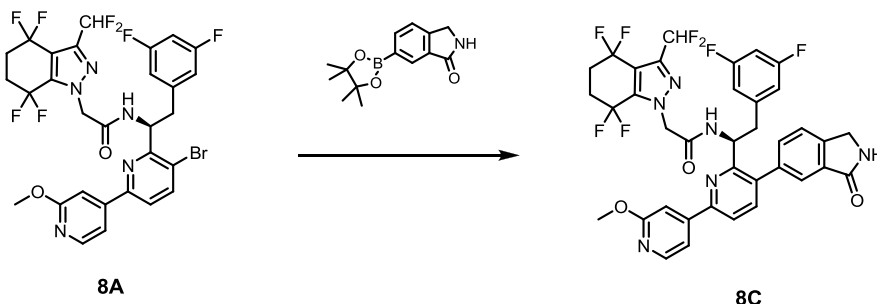
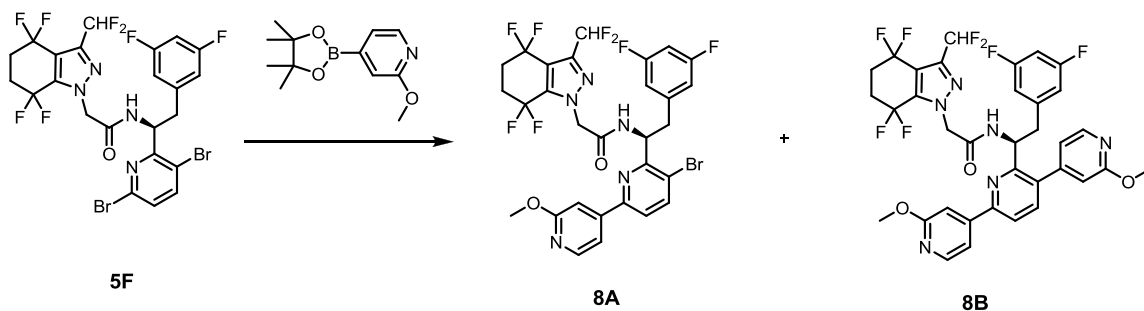


7

Синтез (S)-N-(1-(3,6-біс(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (7):

Титульну сполуку (7) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 5G з Прикладу 5, із застосуванням 6 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину та сполуки 5F. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23-9,17 (m, 2H), 9,04 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,3, 3,5 Гц, 2H), 6,93 – 6,52 (m, 4H), 6,34 (d, J=6,2 Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,48 (m, 4H). МС (m/z) 751,22 [M+H]⁺.

Приклад 8.



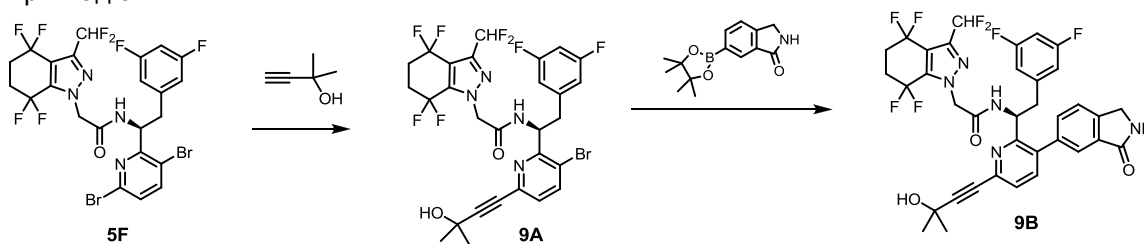
Синтез (S)-N-(1-(5-бром-2'-метокси-[2,4'-біпіридин]-6-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (8A) та (S)-N-(1-(2',5'-ди(метокси-[2,4'-біпіридин]-6-іл))-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (8B):

Титульні сполуки (8A та 8B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 5G з Прикладу 5, із застосуванням 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридину (2 екв.) та сполуки 5F.

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2'-метокси-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)-[2,4'-біпіридин]-6-іл)-етил)ацетаміду (8C):

Титульну сполуку (8C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 8A. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 – 6,44 (m, 2H), 6,29 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,51 (dd, $J=14,8, 8,2$ Гц, 1H), 5,18 – 4,98 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 4H). МС (m/z) 757,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 9.



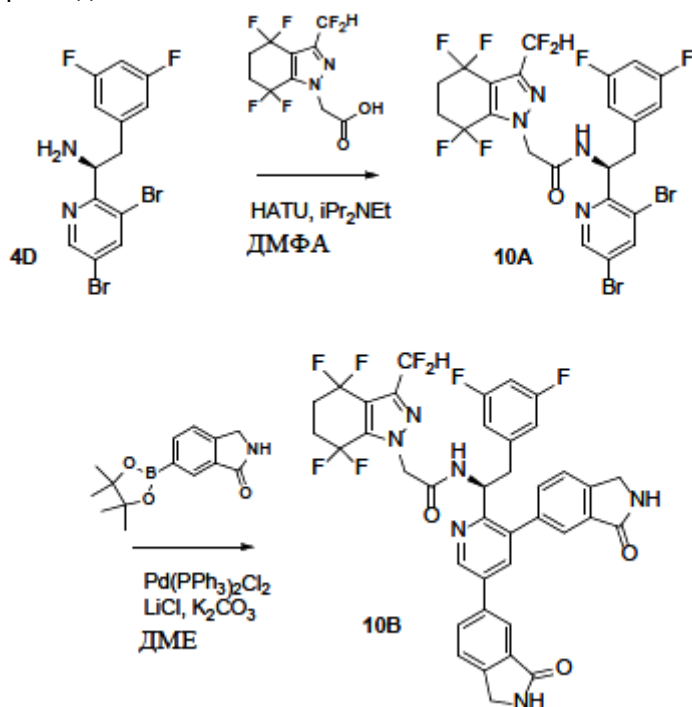
Синтез (S)-N-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (9A):

Титульну сполуку (9A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням 2-метилбут-3-ин-2-олу та сполуки 5F. МС (m/z) 681,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-оксоізоіндолін-5-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (9B):

Титульну сполуку (9B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 9A. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 – 6,56 (m, 2H), 6,28 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,39 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,13 – 2,91 (m, 2H), 2,66 – 2,35 (m, 4H), 1,61 (s, 6H). МС (m/z)

732,23 [M+H]⁺.
Приклад 10.



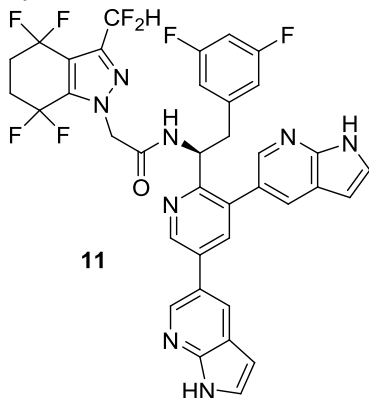
Синтез (S)-N-(1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (10A):

До (S)-1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанаміну (380 мг, 0,97 ммоль), розчиненого у ДМФА (10 мл), додавали iPr₂NEt (350 мкл, 2 ммоль) та 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтову кислоту (293 мг, 0,97 ммоль). Додавали HATU (442 мг, 1,16 ммоль), та реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та H₂O. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 677,1 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(1-(3,5-біс(3-оксоізоіндолін-5-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (10B):

До (S)-N-(1-(3,5-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (50 мг, 0,074 ммоль) у ДМЕ (0,8 мл) та ДМФА (0,2 мл) додавали 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он (48 мг, 0,19 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 мг), LiCl (2 мг) та вод. 2М K₂CO₃ (110 мкл). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 150 °С впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,02 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,97 (dd, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 6,37 – 6,30 (m, 2H), 5,44 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,51 (d, 4H), 3,18 – 3,01 (m, 3H), 2,50 (dd, 4H). МС (m/z) 798,1 [M+H]⁺.

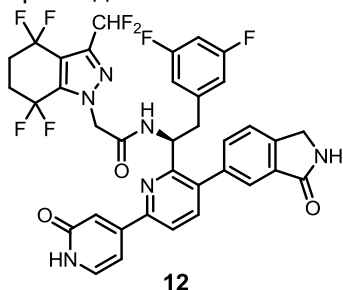
Приклад 11.



Синтез (S)-N-(1-(3,5-ди(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифтор-феніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-ацетаміду (11):

- 5 Титульну сполуку отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 10В з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 10А та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,58 (dd, 2H), 6,99 – 6,61 (m, 4H), 6,36 (d, 2H), 5,47 – 5,27 (m, 2H), 5,15 – 5,00 (m, 2H), 3,24 – 3,01 (m, 3H), 2,66 – 2,32 (m, 5H). МС (m/z) 751,1[M+H] $^+$.

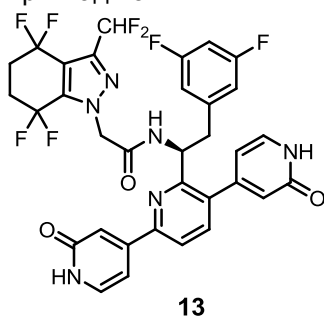
Приклад 12.



- 10 Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2'-оксо-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)-1',2'-дигідро-[2,4'-біпіридин]-6-іл)етил)ацетаміду (12):

- 15 У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2'-метокси-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)-[2,4'-біпіридин]-6-іл)етил)ацетамід (8С, 5 мг), НСІ у 1,4-діоксані (4н., 0,3 мл) та етанол (0,3 мл). Суміш нагрівали до 100 °С впродовж 20 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження розчинник видаляли, та осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом та водою (з 0,1 % ТФОК), з одержанням
- 20 титульного продукту. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,96 – 6,53 (m, 2H), 6,30 (d, J=6,2 Гц, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (m, 4H). МС (m/z) 742,99 [M+H] $^+$.

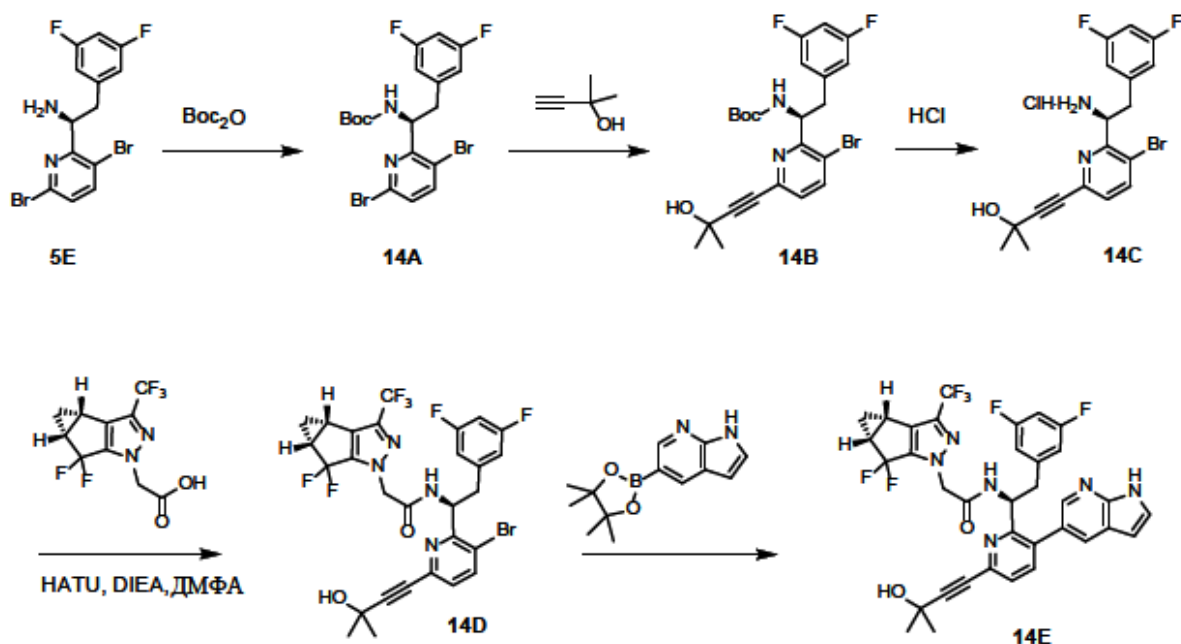
Приклад 13.



- 25 Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2,2''-діоксо-1,1'',2,2''-тетрагідро-[4,2':5',4''-терпіридин]-6'-іл)-етил)ацетаміду (13):

- 30 Титульну сполуку (13) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 12 з Прикладу 12, із застосуванням сполуки 8В. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,98 – 6,61 (m, 2H), 6,45 (d, J=6,3 Гц, 2H), 6,33 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,49 (m, 4H). МС (m/z) 705,00 [M+H] $^+$.

Приклад 14.



Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (14A):

Титульну сполуку отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4E з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 5E.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (14B):

Титульну сполуку (14B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням 2-мутилбут-3-ин-2-олу та (S)-трет-бутил-(1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату. МС (m/z) 496,90 [M+H]⁺.

Синтез сполуки (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-бромпіридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу з гідрохлоридом 2-мутилбут-3-ин-2-олу (1:1) (14C):

Титульну сполуку (14C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4G з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 14B. МС (m/z) 397,09 [M+H]⁺.

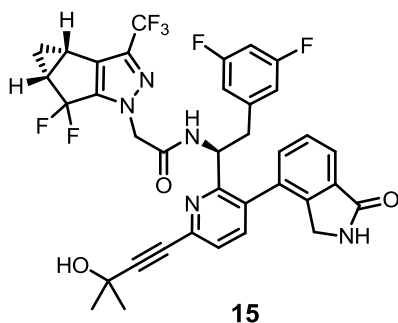
Синтез N-((S)-1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (14D):

Титульну сполуку (14D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4G з Прикладу 4, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 14C. МС (m/z) 659,23 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-оксоізоіндолін-4-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (14E):

Титульну сполуку (14E) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину та сполуки 14D. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,92 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 – 6,56 (m, 2H), 6,28 (d, J=6,3 Гц, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,17 – 2,99 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 1,6 (s, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,10 (m, 1H). МС (m/z) 697,28 [M+H]⁺.

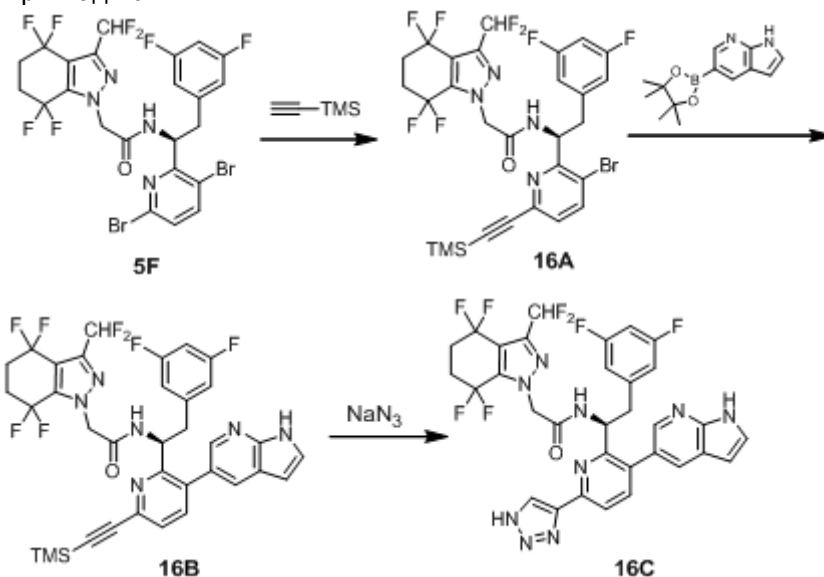
Приклад 15.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-оксоізоіндолін-4-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (15):

Титульну сполуку (15) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням 14D та пінаколінового ефіру 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он-4-боронової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 6,78 (m, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,08 (m, 1H). МС (m/z) 712,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 16.



Синтез (S)-N-(1-(3-бром-6-((триметилсиліл)етиніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-ацетаміду (16A):

Титульну сполуку (16A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням етинілтриметилсилану та сполуки 5F. МС (m/z) 694,59 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-6-((триметилсиліл)етиніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (16B):

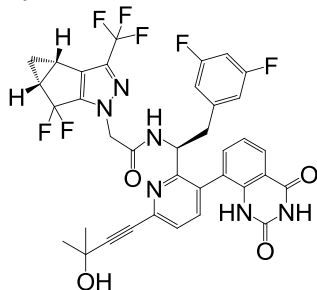
Титульну сполуку (16B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4H з Прикладу 4, із застосуванням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину та сполуки 16A. МС (m/z) 731,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-6-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (16C):

Сполуку 16B (75 мг, 0,1 ммоль), NaN_3 (13 мг, 0,2 ммоль) та NH_4Cl (5 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у ДМФА (0,5 мл) та перемішували при 100 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розводили водою, та екстрагували EtOAc. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом та водою (з 0,1 % ТФОК), з одержанням титульного продукту. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,54 (s,

1H), 7,99 (m, 3H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,55 (m, 3H), 6,31 (d, J=6,3 Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,49 (m, 4H). МС (m/z) 702,02 [M+H]⁺.

Приклад 17.

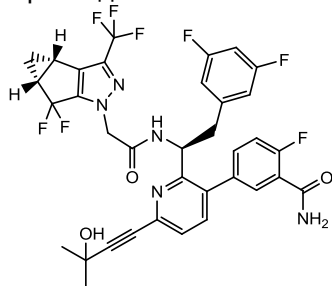


5 17

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-етил)ацетаміду (17):

10 Титульну сполуку отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіназолін-2,4(1H, 3H)-діону та сполуки 14D. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,36 (d, 1H), 10,12 (d, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75 – 6,70 (m, 7H), 6,47-6,57 (m, 2H), 4,74-4,50 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,45 – 1,24 (m, 1H), 0,96 (m, 1H). МС (m/z) 741,1 [M+H]⁺.

15 Приклад 18.

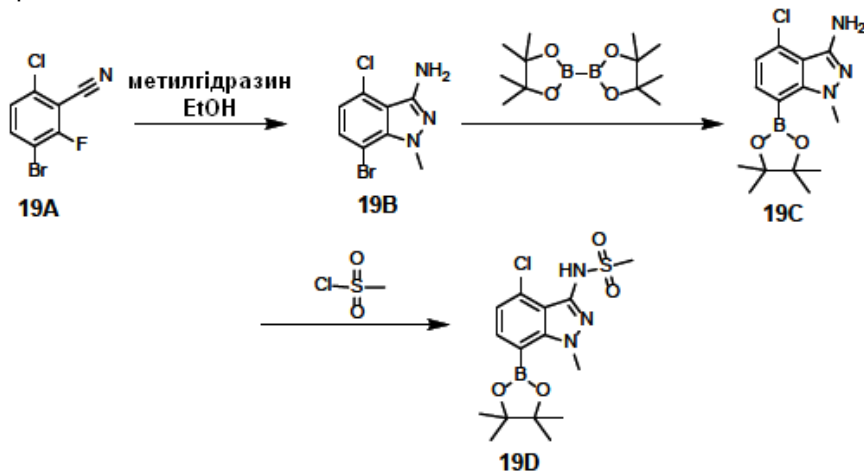


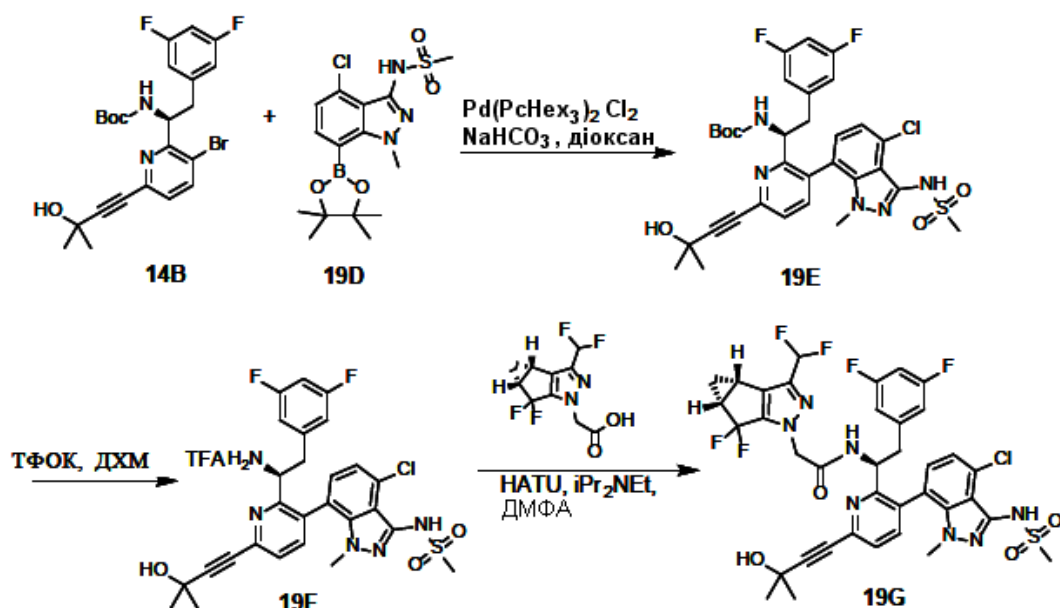
18

Синтез 5-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-2-фторбензаміду (18):

20 Титульну сполуку отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням (3-карбамоіл-4-фторфеніл)боронової кислоти та сполуки 14D. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,08 (d, 1H), 7,79 – 7,14 (m, 8H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (m, 1H). МС (m/z) 718,2 [M+H]⁺.

25 Приклад 19.





Синтез 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (19B):

До 3-бром-6-хлор-2-фторбензонітрилу (10 г, 42,7 ммоль) у EtOH (100 мл) додавали метилгідазин (9 мл, 171 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при 110 °С. Суміш залишали для повільного охолодження впродовж 4 годин, потім тверді речовини відфільтровували та використовували без подальшого очищення з одержанням 7 г титильної сполуки (включаючи невеликі кількості іншого регіоізомеру). МС (m/z) 262,0 [M+H]⁺.

Синтез 4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (19C):

До 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (3 г, 11,5 ммоль) у діоксані (40 мл) та ДМФА (25 мл) додавали біс(пінаколато)диборан (8,8 г, 34,6 ммоль), ацетат калію (3,4 г, 34,6 ммоль) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (486,35 мг, 0,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин при 130 °С. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc, та потім тверді речовини відфільтровували через Целіт (Celite) та силікагель, елюючи EtOAc. Суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 1,8 г титильної сполуки. МС (m/z) 308,3 [M+H]⁺.

Синтез N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (19D):

До 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (2,6 г, 8,5 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (5,9 мл, 33,8 ммоль), потім реакційну суміш охолоджували у льодяній ванні та додавали метансульфонілхлорид (2 мл, 25,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш розводили водою та 2X екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували. Отриману суміш змішували з EtOH (30 мл), та додавали 8 мл 10 н. NaOH. Потім слідувала РХ/МС, та після завершення (10 хвилин) реакційну суміш розводили водою та гасили концентрованою HCl до досягнення рН 2. Суміш 3X екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували до початку випадання твердих речовин. Потім суміш охолоджували у льодяній ванні з сольовим розчином впродовж 20 хвилин та фільтрували з одержанням потрібного у вигляді двох частин та використовували без подальшого очищення з одержанням 2,1 г титильної сполуки. МС (m/z) 386,4 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамід)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ініл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (19E):

До N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)-метансульфонамід (39 мг, 0,1 ммоль) у діоксані (5 мл) та ДМФА (0,3 мл) додавали сполуку 14B (50 мг, 0,1 ммоль), 1 н. бікарбонат натрію (0,9 мл, 0,9 ммоль) та дихлорбіс(трициклогексилфосфін)паладій (II) (1,9 мг, 0,003 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при 140 °С. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 30 мг титильної сполуки. МС (m/z) 674,7 [M+H]⁺.

Синтез ТФОК солі (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-

иніл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (19F):

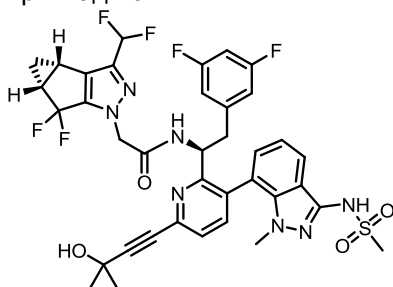
До (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (30 мг, 0,04 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години при 5 КТ. Реакційну суміш концентрували та використовували без подальшого очищення з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 574,4 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (19G):

Титульну сполуку (19G) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4G з Прикладу 4, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід з одержанням 20 мг титульної сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, 15 Метанол-d₄) δ 8,69 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 – 6,52 (m, 2H), 6,44 – 6,33 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,78 – 4,64 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (d, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (dt, 1H), 1,02 (s, 1H).

МС (m/z) 820,8 [M+H]⁺.

Приклад 20.



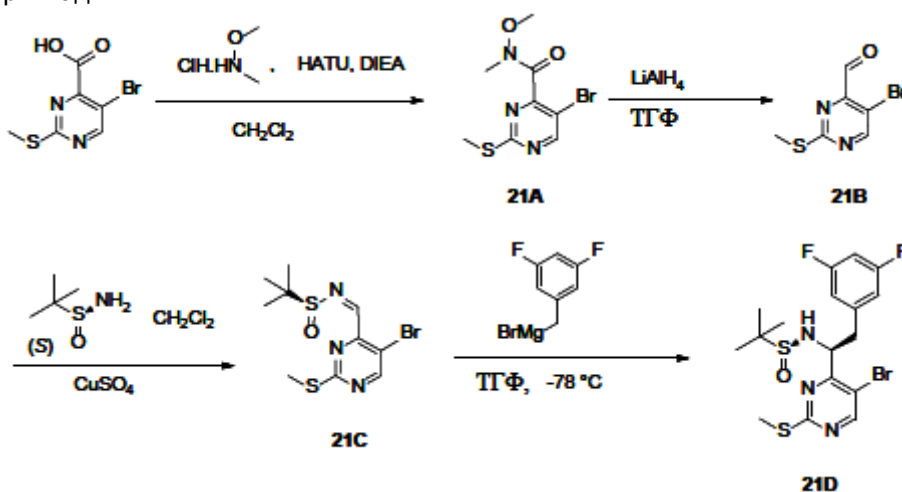
20

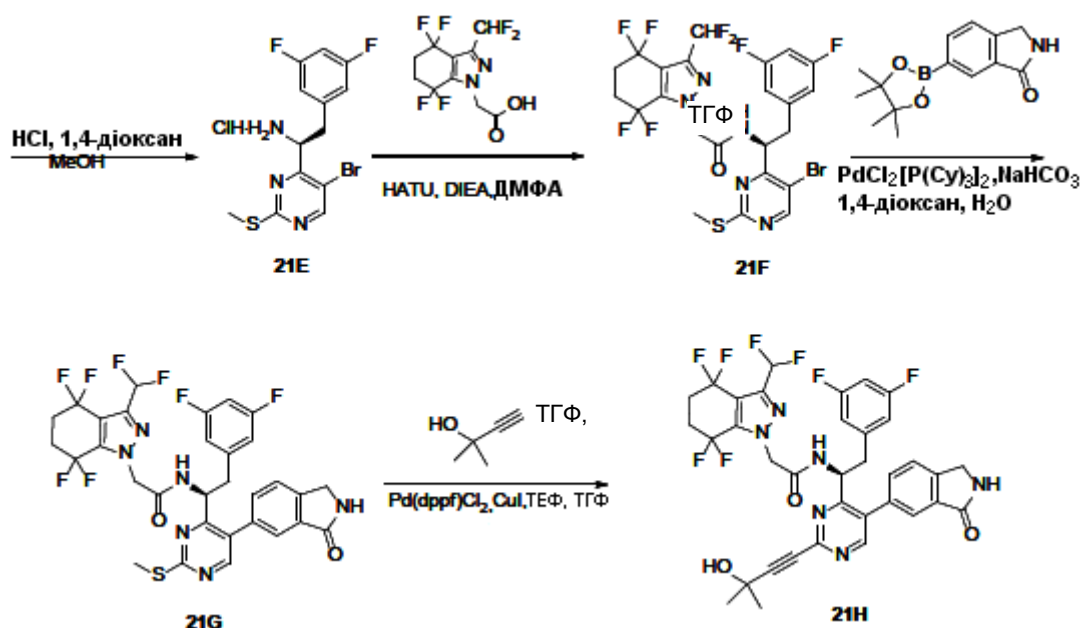
Синтез (S)-N-(1-(3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (20):

Титульну сполуку отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19G із застосуванням N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід та сполуки 14B. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,69 (t, 1H), 7,88-7,80 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 – 6,52 (m, 2H), 6,38 – 6,27 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 4H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

МС (m/z) 786,1 [M+H]⁺.

Приклад 21.





Синтез 5-бром-N-метокси-N-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксаміду (21A):

До суміші 5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонової кислоти (5 г, 20 ммоль), гідрохлориду N, O-диметилгідроксиаміну (2,9 г, 30 ммоль) та HATU (9,1 г, 24 ммоль) у 100 мл CH_2Cl_2 при 0 °С додавали N, N-діізопропілетиламін (17,4 мл, 100 ммоль). Реакційну суміш залишали для перемішування при 0 °С впродовж 30 хвилин та потім розводили CH_2Cl_2 . Її промивали водою та половиною сольового розчину. Органічний шар відділяли, висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки 21A. МС (m/z) 292,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-карбальдегіду (21B):

Розчин 5-бром-N-метокси-N-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксаміду (21A, 8,2 г, 28 ммоль) у ТГФ (120 мл) по краплям додавали до суспензії алюмогідриду літію (1,06 г, 28 ммоль) та ТГФ (120 мл) при -78 °С. Суміш перемішували впродовж 10 хвилин після завершення додавання. До суміші при 0 °С дуже повільно послідовно додавали H_2O (1,06 мл), 15 % водний розчин NaOH (1,06 мл) та H_2O (3,18 мл). Отриманий осад фільтрували та промивали ТГФ. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного титильної сполуки. МС (m/z): 233,14, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-((5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (21C):

Сульфат міді(II) (безводний, 8,9 г, 56 ммоль) додавали до розчину 5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-карбальдегіду (21B, ~28 ммоль) та (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,4 г, 28 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл). Суспензію перемішували впродовж 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували та промивали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки 21C. МС (m/z) 337,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-((S)-1-(5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (21D):

До розчину (S)-N-((5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (21C, 2,97 г, 8,8 ммоль) у ТГФ (18 мл), охолодженого до -78 °С, по краплям додавали бромід 3,5-дифторбензилмагнію (53 мл, 0,25 М у простому ефірі, 13,3 ммоль). Після перемішування при -78 °С впродовж 10 хвилин до реакційної суміші додавали NH_4Cl (насич. вод.) (10 мл) та нагрівали до температури повітря. Екстрагували EtOAc , та органічний шар висушували над $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$. Розчинник видаляли, та осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням 1,44 г титильної сполуки 21D МС (m/z) 465,87 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез гідрохлориду (S)-1-(5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етанаміну (21E):

Сполуку 21D (8 г, 17,23 ммоль) розчиняли у 35 мл метанолу та охолоджували до 0 °С. До розчину додавали 4 н. $\text{HCl}/1,4$ -діоксан (10,7 мл). Реакційну суміш залишали для перемішування впродовж 20 хвилин та додавали к ней діетиловий ефір. Отриманий осад збирали шляхом вакуумної фільтрації, потім висушували з одержанням титильного продукту 21E. МС (m/z) 362,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (21F):

Суміш 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти (604 мг, 2 ммоль), сполуки 21E (793 мг, 2 ммоль) та HATU (912 мг, 2,4 ммоль) у 10 мл ДМФА охолоджували до 0 °С. До неї по краплям додавали N, N-діізопропілетиламін (1,05 мл, 6 ммоль). Реакційну суміш залишали для перемішування при 0 °С впродовж 10 хвилин, потім повільно виливали її у льодяну воду при перемішуванні. Отриманий осад збирали шляхом вакуумної фільтрації, потім висушували з одержанням титульного продукту 21F. МС (m/z) 644,22 [M+H]⁺.

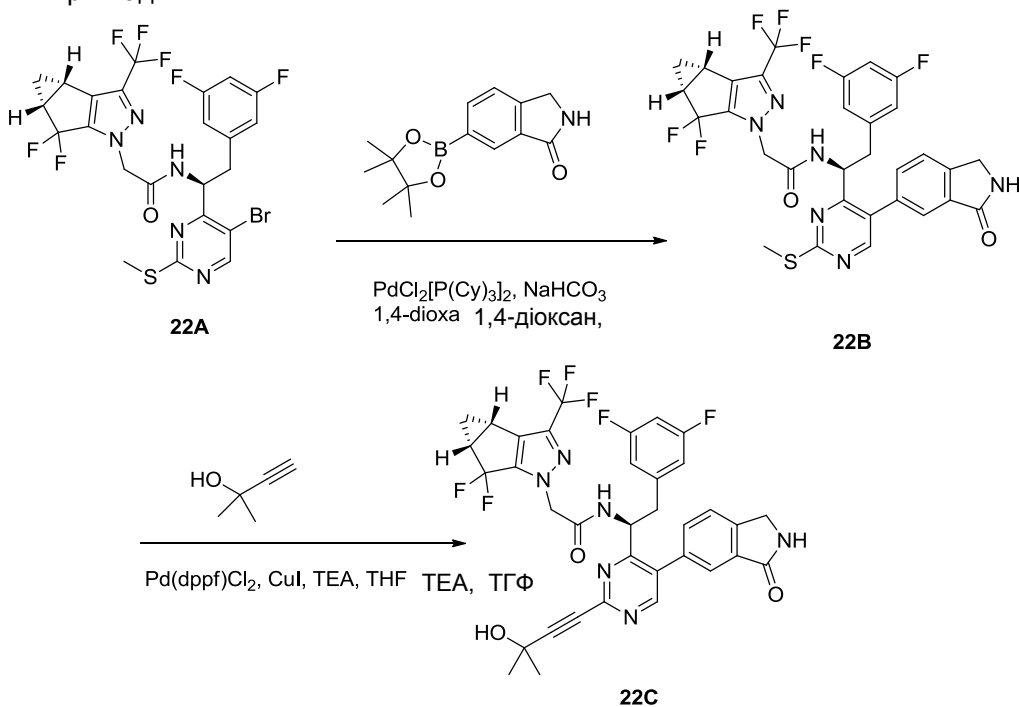
Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(метилтіо)-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)піримідин-4-іл)етил)-ацетаміду (21G):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 21F (300 мг, 0,47 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он (181 мг, 0,7 ммоль) та PdCl₂[P(Cy)₃]₂ (17 мг, 0,023 ммоль). До суміші додавали 10 мл 1,4-діоксану та 1,4 мл водного розчину бікарбонату натрію (1M). Суміш нагрівали до 155 °С впродовж 25 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 21G. МС (m/z) 697,32 [M+H]⁺.

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)-піримідин-4-іл)етил)ацетаміду (21H):

До суміші твердого CuI (3,3 мг, 0,017 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0,009 ммоль), 2-мутилбут-3-ин-2-олу (22 мг, 0,26 ммоль) та сполуки 21G (60 мг, 0,086 ммоль) додавали ТГФ (1 мл) та Et₃N (0,06 мл, 0,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 160 °С впродовж 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури її розводили EtOAc. До неї додавали Si-Thiol (130 мг, 1,37 ммоль/г), та суміш перемішували при 40 °С впродовж 1 години. Потім її фільтрували, та фільтрат промивали 10 % водним NH₄OH, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки (21H). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,09 (d), 8,54 (s), 7,64 (dd), 7,58 (dd), 7,40 (d), 6,78 (t), 6,67 (tt), 6,43 – 6,20 (m), 5,40 (q), 4,50 (s), 3,05 (d), 2,50 (tdd), 1,62 (s). МС (m/z): 732,99 [M+H]⁺.

Приклад 22.



Синтез N-((S)-1-(5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (22A):

Титульну сполуку (22A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу

сполуки 21F з Прикладу 21, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 21E. МС (m/z) 624,13 [M+H]⁺.

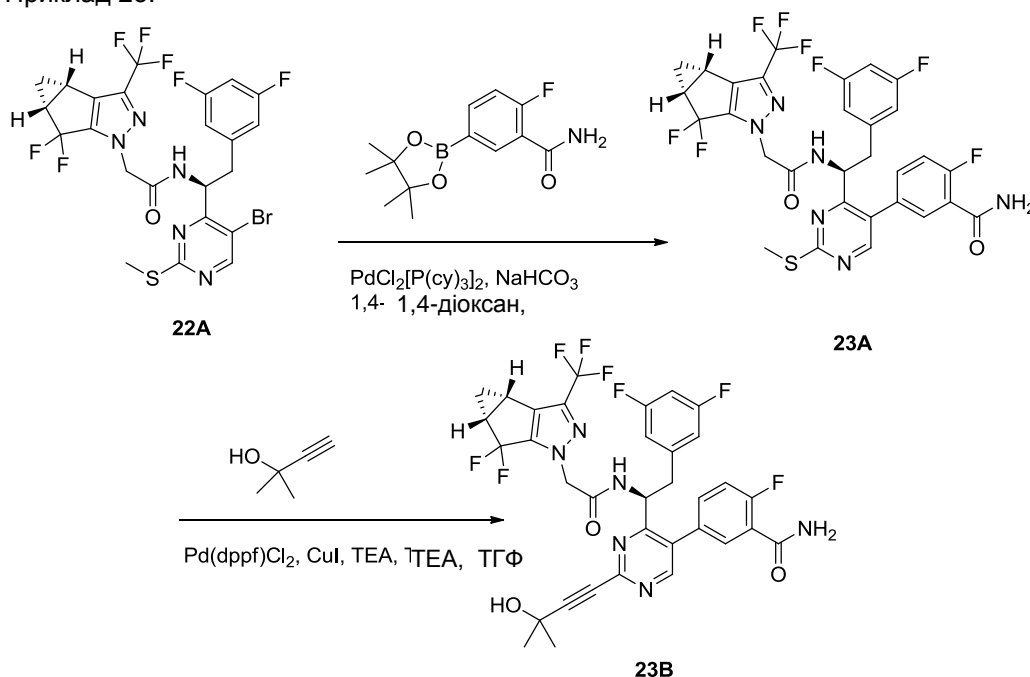
Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(метилтіо)-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)піримідин-4-іл)етил)ацетаміду (22B):

Титульну сполуку (22B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21G з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 22A та 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-ону. МС (m/z) 677,05 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(3-оксоізоіндолін-5-іл)піримідин-4-іл)етил)ацетаміду (22C):

Титульну сполуку (22C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21H з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 22B та 2-метилбут-3-ин-2-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,05 (d), 8,53 (s), 7,63 (dd), 7,58 (dd), 7,37 (d), 6,75 – 6,55 (m), 6,41 – 6,21 (m), 5,41 (q), 4,85 (s), 4,50 (s), 3,05 (dd), 2,48-2,45 (m), 1,62 (s), 1,38 (q), 1,18 – 0,97 (m, 1H). МС (m/z) 713,01 [M+H]⁺.

Приклад 23.



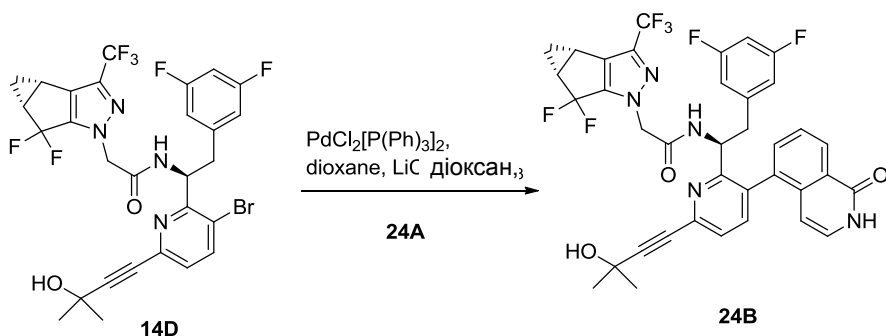
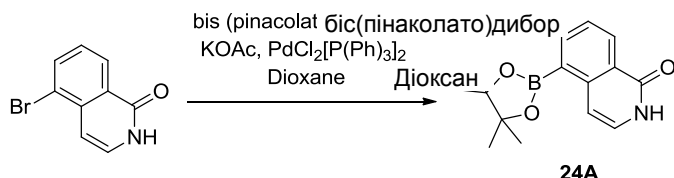
Синтез 5-(4-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)-2-фторбензаміду (23A):

Титульну сполуку (23A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21G з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 22A та 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензаміду. МС (m/z) 683,06 [M+H]⁺.

Синтез 5-(4-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піримідин-5-іл)-2-фторбензаміду (23B):

Титульну сполуку (23B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21H з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 23A та 2-метилбут-3-ин-2-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,09 (t), 8,51 (d), 7,46 (ddq), 7,27 (ddd), 6,69 (tt), 6,40 (h), 5,36 (q), 4,84 (s), 3,10 – 3,01 (m), 2,48-2,45 (m), 1,61 (s), 1,38 (q), 1,07 (dd). МС (m/z) 719,06 [M+H]⁺.

Приклад 24.



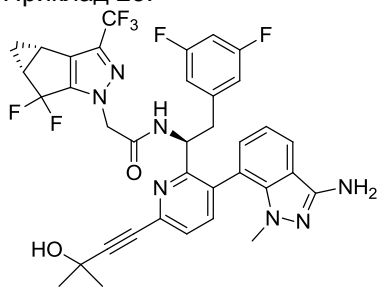
Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)ізохінолін-1(2H)-ону (24A):

До 5-бромізохінолін-1(2H)-ону (40 мг, 0,18 ммоль) у діоксані (1 мл) додавали бiс(пiнаколато)дибор (63 мг, 0,25 ммоль) та $\text{PdCl}_2\text{[P(Ph)}_3\text{]}_2$ (6 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та використовували для наступної реакції. МС (m/z) 272,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)піридин-2-іл)-етил)ацетаміду (24B):

У реакційний флакон, що містить сполуку 24A (0,18 ммоль), додавали сполуку 14D (50 мг, 0,07 ммоль), $\text{PdCl}_2\text{[P(Ph)}_3\text{]}_2$ (5 мг, 0,01 ммоль), LiCl (11 мг, 0,22 ммоль) та вод. 1M NaHCO_3 (0,22 мл, 0,22 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 160 °C впродовж 20 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc та промивали трьома порціями сольового розчину. Органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 24B у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 724,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Час утримання ВЕРХ 6,95 хвил. та 7,09 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

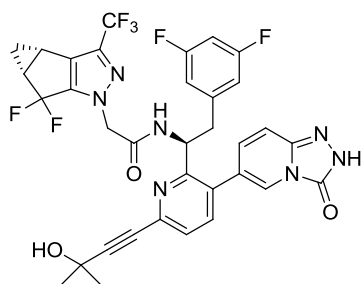
Приклад 25.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (25):

Титульну сполуку (25) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 37A. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,04-8,52 (m), 7,7-7,61 (m), 7,52 (dd), 7,17 (d), 7,04 (t), 7,00 – 6,90 (m), 6,77 – 6,66 (m), 6,60 (t), 6,48 9 (d), 6,40 – 6,25 (m), 5,32-5,25 (m), 5,11-5,04 (m), 4,80-4,79 (m), 3,22-3,06 (m), 2,96-2,85 (m), 2,52-2,46 (m), 1,64 (s), 1,43 – 1,39 (m), 1,14 – 1,07 (m). МС (m/z) 726,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 26.

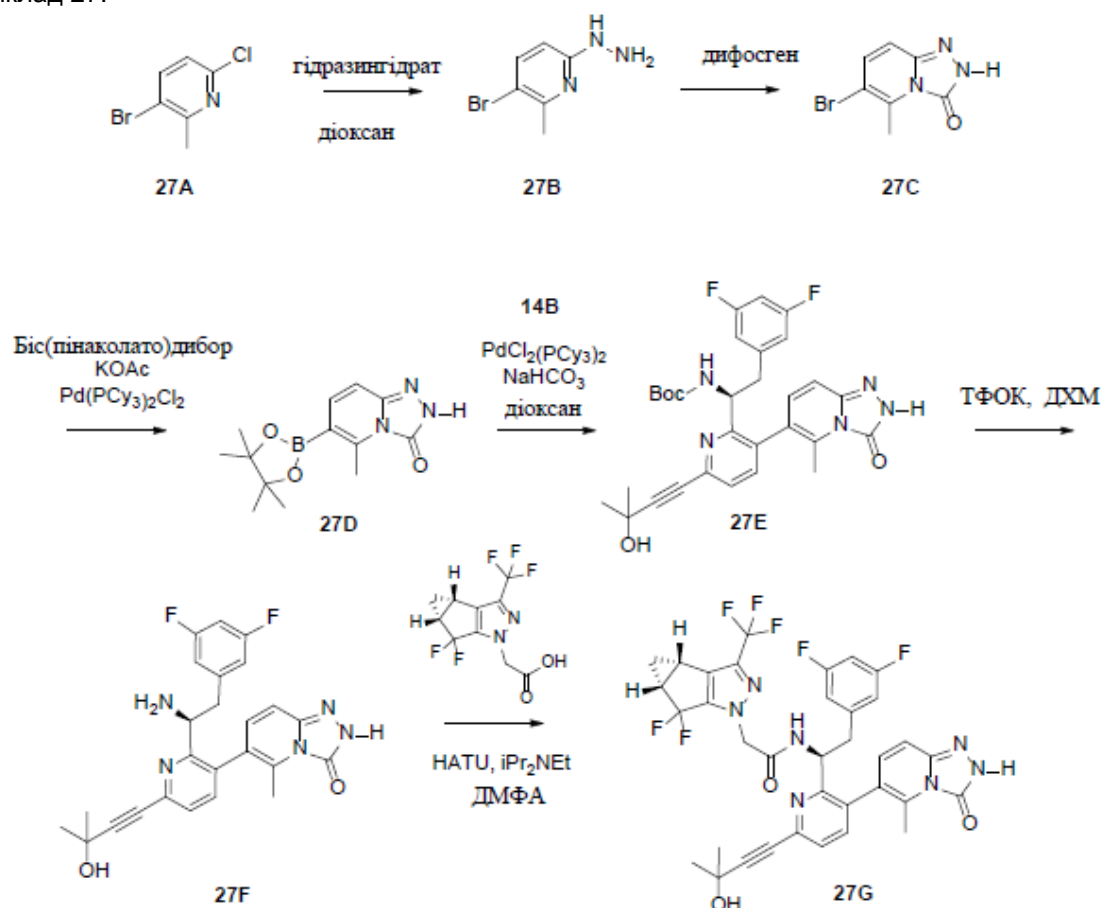


26

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (26):

Титульну сполуку (26) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 24В з Прикладу 24, із застосуванням 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону МС (m/z) 714,1 [M+H]⁺. Час утримання ВЕРХ 6,58 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

Приклад 27.



Синтез 3-бром-6-гідразиніл-2-метилпіридину (27В):

До 3-бром-6-хлор-2-метилпіридину (1,53 г, 7,41 ммоль) у діоксані (4,5 мл) додавали гідразингідрат (1,8 мл, 37 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікrohвильовому реакторі при 160 °С впродовж 55 хвил. Після охолодження до температури повітря реакційну суміш розділяли між EtOAc та насиченим водним NaCl. Органічні речовини відділяли та випарювали під вакуумом. Продукт використовували на наступній стадії. МС (m/z) 202,0 [M+H]⁺.

Синтез 6-бром-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону (27С):

3-бром-6-гідразиніл-2-метилпіридин (4,55 г, 22,52 ммоль) розчиняли у ДХЕ (35 мл), до якого додавали трихлорметилхлорформат (2,72 мл, 22,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

температурі повітря впродовж 1 год. Гексани (15 мл) додавали та тверді речовини фільтрували з одержанням потрібного продукту. Елюент зменшували у об'ємі, та відділяли другу партію осаду. Об'єднані тверді речовини використовували без подальшого очищення. МС (m/z) 228,0 [M+H]⁺.

5 Синтез 5-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону (27D):

6-бром-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (3,62 г, 15,87 ммоль) об'єднували з біс(пінаколато)дибором (6,05 г, 23,81 ммоль), KOAc (3,12 г, 31,75 ммоль) та PdCl₂(PCy₃)₂ (0,23 г, 0,32 ммоль) у діоксані (80 мл). Реакційну суміш газували аргоном впродовж 15 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 85 градусів С впродовж 15 год. Додавали додаткову кількість PdCl₂(PCy₃)₂ (250 мг), та температуру підвищували до 125 градусів С. Нагрівали впродовж 15 год. Після охолодження до температури повітря, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад суспендували у EtOAc (50 мл), та отримані тверді речовини фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 276,2 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (27E):

У реакційній посудині для мікрохвильового реактору сполуку 14B (66 мг, 0,13 ммоль) та 5-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (55 мг, 0,2 ммоль) розчиняли у діоксані (2 мл) та піддавали впливу водного 1M NaHCO₃ (0,4 мл) та PdCl₂(PCy₃)₂ (10 мг). Суміш нагрівали до 150 °С впродовж 20 хвилин. Після охолодження до температури повітря, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 563,8 [M+H]⁺.

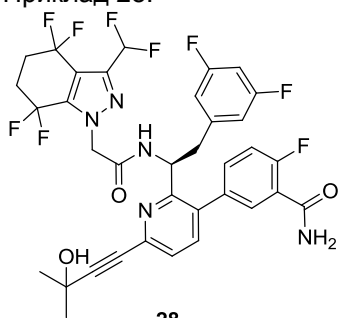
Синтез (S)-6-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-піридин-3-іл)-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону (27F):

Титульну сполуку (27F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 27E. МС (m/z) 464,1 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (27G):

Титульну сполуку (27G) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням сполуки 27F та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,75 (dd), 7,44 – 7,54 (m), 6,83 – 6,92 (m), 6,68 – 6,80 (m), 6,47 – 6,56 (dd), 5,98 (d), 5,16 – 5,24 (m), 3,13 – 3,26 (m), 3,03 – 3,08 (m), 2,45 – 2,51 (m), 2,37 (s), 2,11 (s), 1,36 – 1,43 (m), 1,05 – 1,15 (m). МС (m/z) 728,0 [M+H]⁺.

Приклад 28.



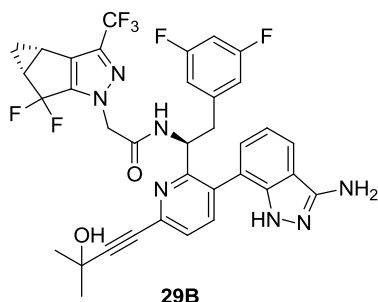
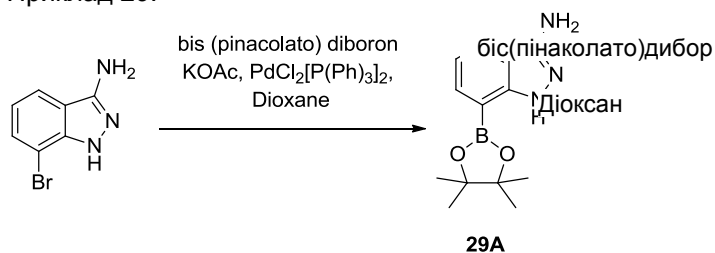
28

Синтез (S)-5-(2-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-2-фторбензаміду (28):

Титульну сполуку (28) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням (3-карбамоїл-4-фторфеніл)боронової кислоти та 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,88 (d), 7,55 (d), 7,50 – 7,36 (m), 7,32 (s), 7,23 (dd), 6,94 (d), 6,82 (d), 6,72 – 6,62 (m), 6,40 – 6,31 (m), 5,40 – 5,32 (m), 5,22 (s), 5,06 (s), 4,36 – 4,29 (m), 3,75 – 3,57 (m), 3,14 –

2,98 (m), 2,66 – 2,42 (m), 1,62 (s). МС (m/z) 738,2 [M+H]⁺.

Приклад 29.



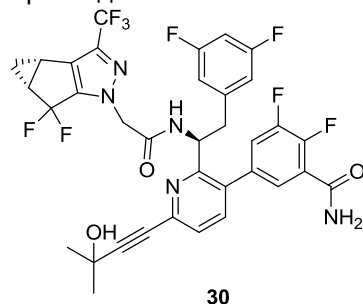
Синтез 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (29A):

До 7-бром-1H-індазол-3-аміну (75 мг, 0,35 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (126 мг, 0,5 ммоль) та PdCl₂[P(Ph)₃]₂ (12 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100 °С впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та використовували для наступної реакції. МС (m/z) 260,2 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (29B):

Титульну сполуку (29) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 24В з Прикладу 24, із застосуванням сполуки 29А. МС (m/z) 712,4 [M+H]⁺. Час утримання ВЕРХ 6,02 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

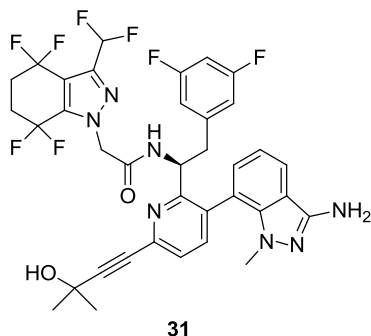
Приклад 30.



Синтез 5-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-2,3-дифторбензаміду (30):

Титульну сполуку (30) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 5-бром-2,3-дифторбензаміду та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (d), 7,71-7,65 (m), 7,60-7,50 (m), 7,49-7,40 (m), 7,25-7,18 (m), 7,17-7,10 (m), 6,79-6,65 (m), 6,43-6,31 (m), 5,33 (m, 1H), 5,03 (s), 4,33-4,30 (m), 3,20-3,00 (m), 2,59-2,45 (m), 1,65-1,55 (m), 1,49-1,37 (m), 1,15-1,04 (m). МС (m/z) 736,1 [M+H]⁺.

Приклад 31.

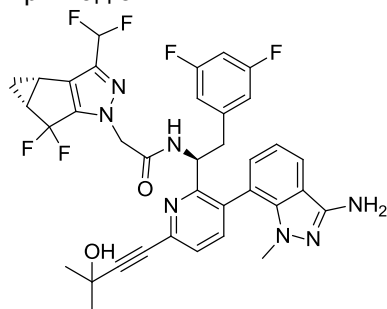


31

Синтез (S)-N-(1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (31):

5 Титульну сполуку (31) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 37A та 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (m), 7,87-7,85 (m), 7,70 (d), 7,54-7,46 (d), 7,33 (d), 7,25-7,15 (m), 6,81-6,71 (m), 6,40-6,32 (m), 5,35-5,24 (m), 5,03-4,98 (m), 3,19 (s), 3,08-2,95 (m), 2,61-2,40 (m), 1,64 (s).
10 MS (m/z) 746,2 [M+H]⁺.

Приклад 32.

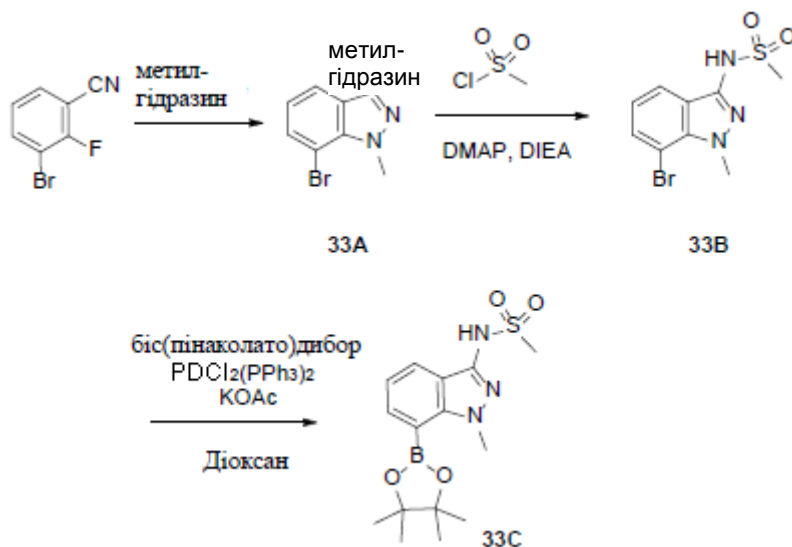


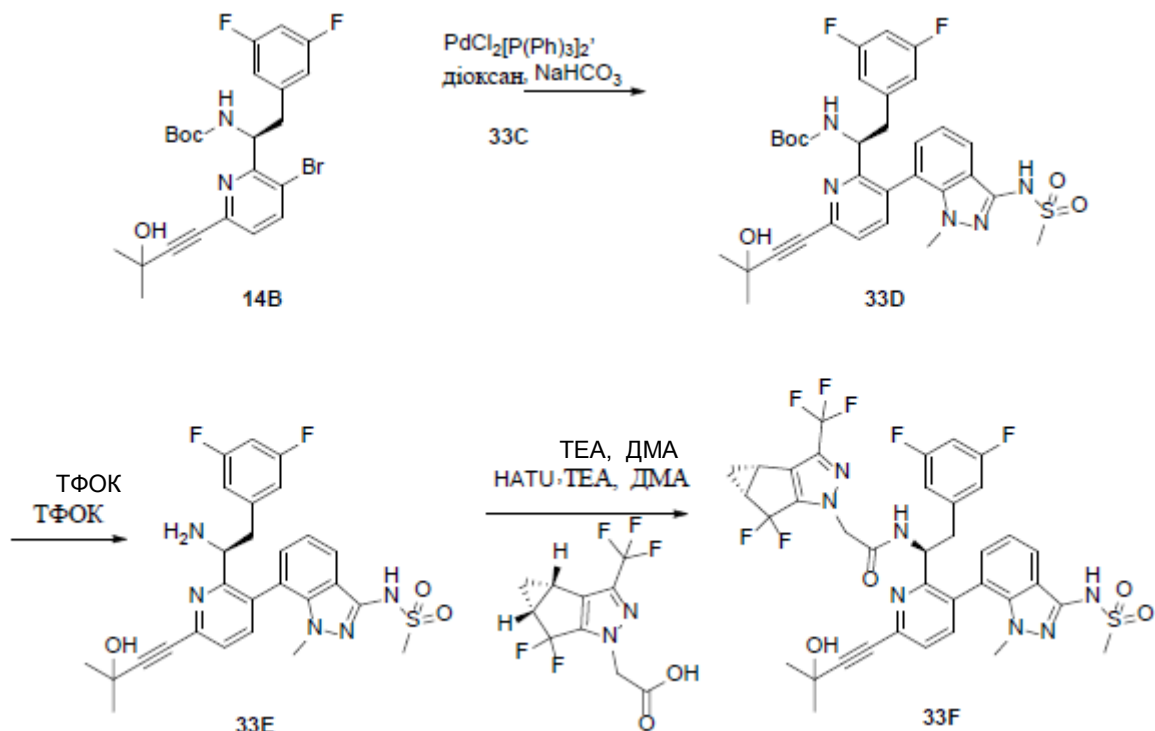
32

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (32):

15 Титульну сполуку (32) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 37A. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (d), 7,89 – 7,79 (m), 7,74 – 7,65 (m), 7,59 – 7,48 (m), 7,29 (d), 7,16 – 7,11 (m), 6,79 – 6,60 (m), 6,39 (d), 6,35 – 6,28 (m), 5,27 – 5,22 (m), 5,06 – 4,95 (m), 4,73 (d), 3,16 (s), 3,13 – 3,03 (m), 3,02 – 2,84 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,42 – 1,34 (m), 1,03 (s). MS (m/z) 708,2 [M+H]⁺.

Приклад 33.





Синтез 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну (33A):

У флаконі для мікрохвильового реактору розчин 3-бром-2-фторбензонітрилу (2 г, 10 ммоль) у етанолі (10 мл) піддавали впливу метилгідазину (2,1 мл, 40 ммоль), герметично закривали та нагрівали до 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 35 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, та неочищений продукт розводили EtOAc (30 мл) та промивали водою (30 мл), потім 2М NaCl (вод., 30 мл). Органічні речовини висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титальної сполуки. МС (m/z) 227,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (33B):

До перемішаного розчину 33A (500 мг, 2,21 ммоль), 4-диметиламінопіридину (13,5 мг, 0,11 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (714,6 мг, 5,53 ммоль) у ДХМ (20 мл) по краплям додавали метансульфонілхлорид (532,0 мг, 4,64 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш промивали водою, висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розводили EtOH (10мл) та піддавали впливу 8 н. NaOH (1,65 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C впродовж 0,5 год. Етанол видаляли під вакуумом, рН доводили до ~ 2 за допомогою 1,0 HCl, потім екстрагували EtOAc. Органічні речовини висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титальної сполуки. МС (m/z) 305,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)-метансульфонаміду (33C):

До сполуки 33B (1,2 г, 3,9 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали біс(пінаcolato)дибор (1,9 мг, 5,5 ммоль) та $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (138 мг, 0,19 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через Целіт (Celite), використовуючи етилацетат для промивання шару. Зібрану органічну фазу концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титальної сполуки. МС (m/z) 352,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)карбамату (33D):

До сполуки 14B (250 мг, 0,5 ммоль) у діоксані (12 мл) додавали N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (33C, 253 мг, 0,72 ммоль), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (35 мг, 0,05 ммоль) та вод. 1М NaHCO_3 (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 150 °C впродовж 20 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc та промивали трьома порціями сольового розчину. Органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під

вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-100 % EtOAc у гексанах, з одержанням титульної сполуки 33D у вигляді суміші атропоізомерів.

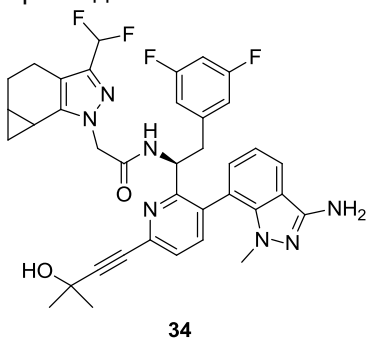
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонамиду (33E):

До розчину сполуки 33D (47 мг, 0,07 ммоль) у ДХМ додавали 4М HCl у діоксані (0,7 мл, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 годин. Після остаточного видалення Вос-захисної групи реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки 33E у вигляді суміші атропоізомерів.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (33F):

До розчину 33E (70 мг) у ДМА (3 мл) додавали триетиламін (0,046 мл, 0,32 ммоль) та потім 2-((3bS, 4aR)-3-(трифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (31 мг, 0,1 ммоль) та HATU (46 мг, 0,12 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням продукту 33F у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (dd), 7,72-7,64 (m), 7,50-7,55 (m), 7,32-7,07 (m), 6,78-6,70 (m), 6,52-6,48 (m), 6,33-6,31 (m), 5,35-5,28 (m), 5,05-4,37 (m), 3,56 (s), 3,21-3,09 (m), 3,00-2,90 (m), 2,54-2,40 (m), 1,64 (s), 1,50-1,39 (m), 1,10-0,88 (m). МС (m/z) 804,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 34.

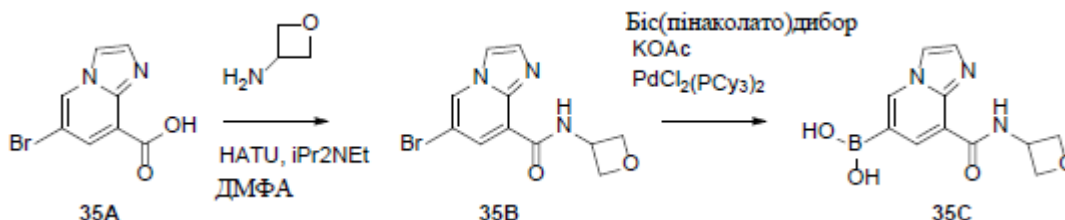


34

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-циклопропа[g]індазол-1(4H)-іл)ацетаміду (34):

Титульну сполуку (34) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 37A та 2-(3-(дифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідропропа[g]індазол-1(4H)-іл)оцтової кислоти (WO2013006738). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 – 7,86 (m), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,17 (m), 6,87 – 6,69 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,41 – 6,30 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 4,36 – 4,29 (m), 3,76 – 3,66 (m), 3,65 – 3,57 (m), 3,18 – 3,13 (m), 3,07 (dt), 3,01 – 2,90 (m), 2,75 – 2,64 (m), 2,21 – 2,04 (m), 1,76 – 1,61 (m), 1,10-1,03 (m), 1,00 – 0,90 (m), 0,75-0,70 (m), 0,69 – 0,62 (m). МС (m/z) 686,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 35.



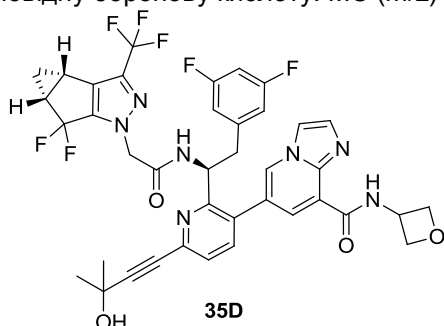
Синтез 6-бром-N-(оксетан-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-карбоксаміду (35B):

Гідрохлорид 6-бромімідазо[1,2-а]піридин-8-карбонової кислоти (235 мг, 0,85 ммоль) та HATU (386,16 мг, 1,02 ммоль) об'єднували у ДМФА (4 мл) та піддавали впливу $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,37 мл, 2,12 ммоль). Додавали 3-оксетамінгідрохлорид (92,31 мг, 0,85 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі повітря впродовж 1 год. Додавали воду (2 мл), та у осад випадала тверда речовина. Тверді речовини збирали шляхом фільтрації з одержанням потрібного продукту. МС (m/z) 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (8-(оксетан-3-ілкарбамоїл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)боронової кислоти (35C):

Титульну сполуку (35C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 27D з

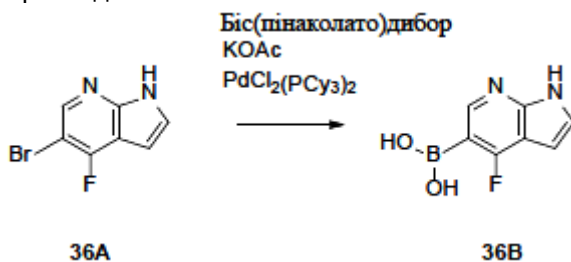
Прикладу 27, із застосуванням сполуки 35В, причому бороновий ефір гідролізували та виділяли відповідну боронову кислоту. МС (m/z) 262,1 [M+H]⁺.



Синтез 6-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-N-(оксетан-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-карбоксаміду (35D):

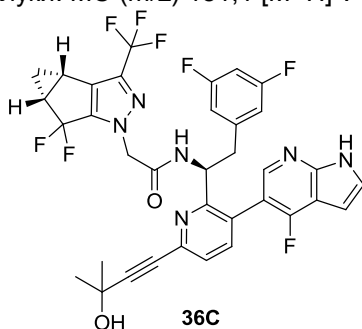
Титульну сполуку (35D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 27G з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 14В та сполуки 35С. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,15 (d), 8,80 (d), 8,27 (d), 8,11 (d), 7,84 – 7,69 (m), 7,65 (dd), 7,53 (dd), 6,89 – 6,64 (m), 6,53 – 6,37 (m), 5,34 – 5,13 (m), 4,73 – 4,49 (m), 4,49 – 4,34 (m), 3,96 – 3,58 (m), 3,25 – 3,03 (m), 2,59 – 2,36 (m), 1,51 – 1,29 (m), 1,18 – 0,95 (m). МС (m/z) 796,2 [M+H]⁺.

Приклад 36.



Синтез (4-фтор-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)боронової кислоти (36В):

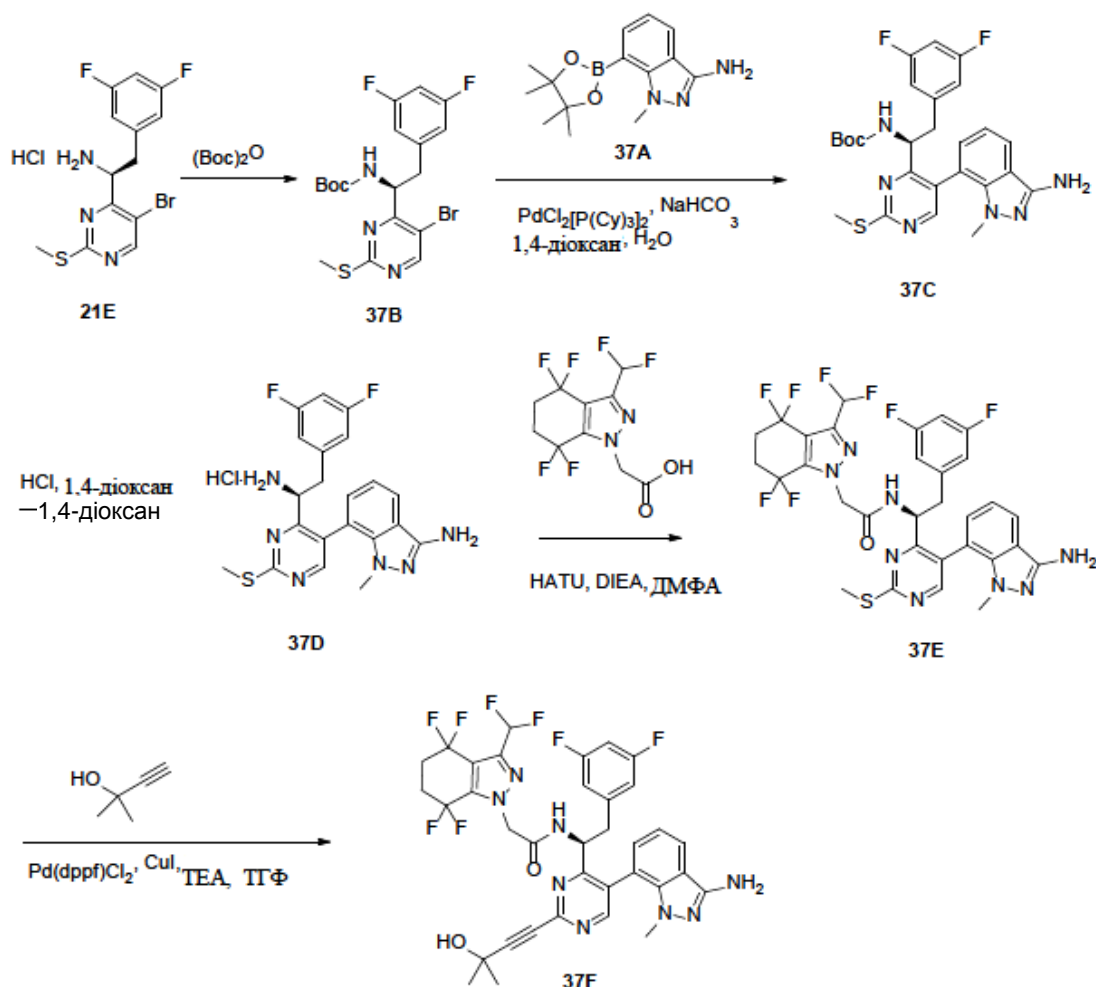
У посудині для мікрохвильового реактору 5-бром-4-фтор-1H-піроло[2,3-б]піридин (100 мг, 0,47 ммоль) об'єднували з біс(пінаколато)дибором (177 мг, 0,7 ммоль), KOAc (91 мг, 0,93 ммоль) та PdCl₂(PCy₃)₂ (34 мг) у діоксані (4,5 мл). Реакційну суміш газували аргонем впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 155 °C впродовж 15 хвилин. Після охолодження до температури повітря, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 181,1 [M+H]⁺.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(4-фтор-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (36C):

Титульну сполуку (36C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 27G з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 14В та сполуки 36В. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,71 (s), 7,63 (s), 7,53 – 7,42 (m), 6,64 (s), 6,57 (s), 6,32 (s), 3,14 – 2,97 (m), 2,56 – 2,40 (m), 1,62 (s), 1,42 – 1,34 (m), 1,16 – 1,04 (m). МС (m/z) 715,1 [M+H]⁺.

Приклад 37.



Синтез 1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (37A):

Титульну сполуку (37A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 39B з Прикладу 39, із застосуванням сполуки 33A. МС (m/z) 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-бром-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифтор-феніл)-етил)карбамату (37B):

До сполуки 21E (310 мг, 0,78 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали триетиламін (217 мкл, 1,56 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (170 мг, 0,78 ммоль). Суміш перемішували впродовж однієї години при температурі повітря, потім концентрували під вакуумом.

Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки (37B). МС (m/z) 459,86 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (37C):

Титульну сполуку (37C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21G з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 37B та сполуки 37A. МС (m/z) 526,81 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез гідрохлориду (S)-7-(4-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(метилтіо)-піримідин-5-іл)-1-метил-1H-індазол-3-аміну (37D):

Сполуку 37C (78 мг, 0,15 ммоль) розчиняли у 2 мл 1,4-діоксану та охолоджували до 0 °C. До неї додавали 4н. $\text{HCl}/1,4\text{-діоксан}$ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 годин. Розчинник видаляли та висушували з одержанням титульної сполуки 37D у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 427,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(5-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (37E):

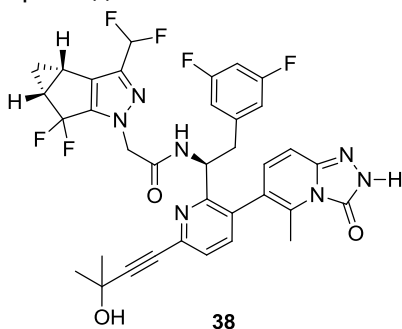
Суміш 2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти (44 мг, 0,14 ммоль), сполуки 37D (69 мг, 0,15 ммоль) та HATU (68 мг, 0,18 ммоль) у 1,5 мл ДМФА охолоджували до 0 °C. До неї додавали N, N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,6 ммоль). Реакційну суміш залишали для перемішування при 0 °C впродовж 5 хвилин, потім розділяли між

EtOAc та 5 % водним розчином LiCl. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином та концентрували. Осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту 37E у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 710,95 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(1-(5-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (37F):

Титульну сполуку (37F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21H з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 37E та 2-метилбут-3-ин-2-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,01 (d), 8,69 (d), 7,88 – 7,78 (m), 7,70 – 7,41 (m), 7,40 – 7,28 (m), 7,10 (dt), 6,96 – 6,52 (m), 6,35 (d), 5,41 – 5,23 (m), 5,15 – 5,05 (m), 5,04 – 4,91 (m), 3,45-3,47 (m), 3,20 (s), 3,13 – 2,83 (m), 2,62 – 2,35 (m), 1,62 (s). МС (m/z) 747,03 [M+H]⁺.

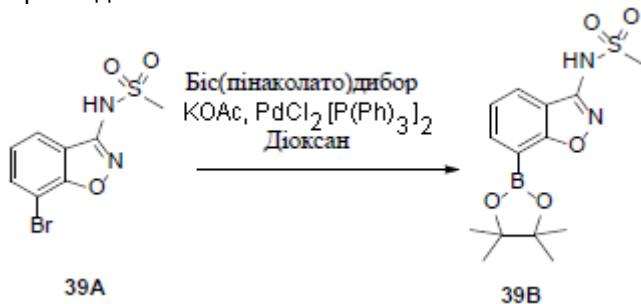
Приклад 38.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (38):

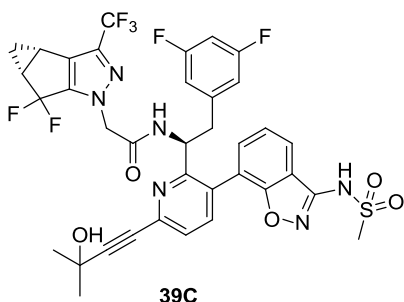
Титульну сполуку (38) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 27G з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 27F та 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. Час утримання ВЕРХ 6,48 хвил. та 6,58 хвил. відповідно для кожного атропоізомеру (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18 4,6 × 100 мм). МС (m/z) 710,1 [M+H]⁺.

Приклад 39.



Синтез N-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[d]ізоксазол-3-іл)метансульфонаміду (39B):

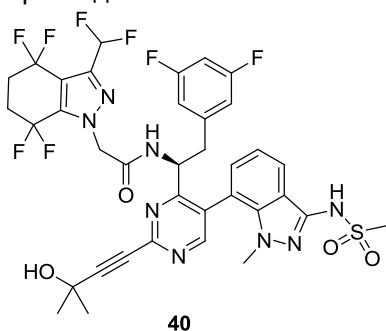
До сполуки 39A (отриманий за подібним способом зі сполукою 33B з Прикладу 33, із застосуванням 7-бромбензо[d]ізоксазол-3-аміну замість 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну) (87 мг, 0,3 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (107 мг, 0,4 ммоль) та PdCl₂[P(Ph)₃]₂ (21 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100 °C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та використовували для наступної реакції. МС (m/z) 260,2 [M+H]⁺.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(метилсульфонамідо)бензо[d]ізоксазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (39C):

Титульну сполуку (39C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 39B та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. МС (m/z) 791,1 [M+H]⁺. Час утримання ВЕРХ 7,25 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

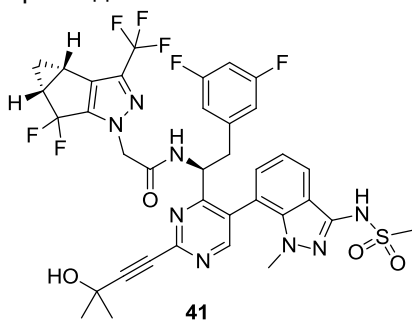
Приклад 40.



Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піримідин-4-іл)етил)ацетаміду (40):

Титульну сполуку (40) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37F з Прикладу 37, із застосуванням сполуки 37B та N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (сполука 33C). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,73 (d), 7,90 (ddd), 7,48-7,40 (m), 7,25 (dd), 7,18 (dd), 7,04 – 6,53 (m), 6,44 – 6,25 (m), 5,42-5,38 (m), 5,09 – 4,88 (m), 3,41 (s), 3,19 (s), 3,14-2,90 (m), 2,63 – 2,20 (m), 1,64 (d). МС (m/z) 824,90 [M+H]⁺

Приклад 41

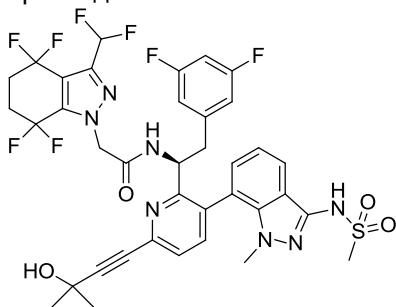


Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піримідин-4-іл)етил)ацетаміду (41):

Титульну сполуку (41) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 23B з Прикладу 23, із застосуванням сполуки 22A та N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (33C). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,12 – 8,90 (m), 8,73 (dd), 7,90 (dd), 7,42 (d), 7,24 (t), 7,17 (t), 6,87 – 6,68 (m), 6,61 (t), 6,37 (dd), 5,47-5,35 (m), 5,02 (q), 4,85 – 4,46 (m), 3,40 (d), 3,19 (d), 3,12

(dd), 3,07-2,83 (m), 2,62-2,33 (m) 1,64 (d), 1,48-1,31(m), 1,16-0,95 (m). МС (m/z) 804,85 [M+H]⁺.

Приклад 42.

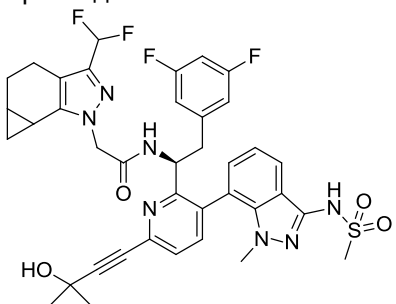


42

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (42):

Титульну сполуку (42) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (d), 7,82 (d), 7,75 – 7,69 (m), 7,59 – 7,51 (m), 7,40-7,20 (m), 7,19-7,05 (m), 6,80 (d), 6,60-6,52 (m), 6,30 (d), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,00 (m), 2,90-2,75 (m), 2,76 – 2,64 (m), 2,25 – 2,00 (m, 5H), 1,64 (s). МС (m/z) 824,2 [M+H]⁺.

Приклад 43.

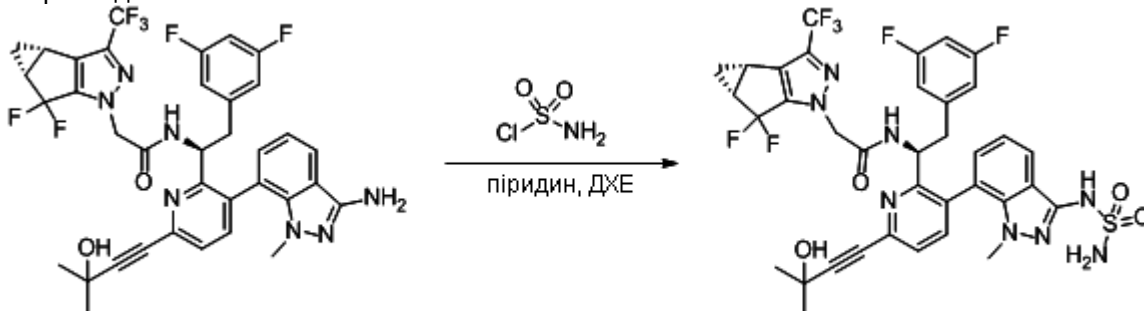


43

Синтез 2-(3-(дифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідроциклопропа[g]індазол-1(4H)-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (43):

Титульну сполуку (43) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 20C та 2-(3-(дифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідроциклопропа[g]індазол-1(4H)-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (d), 7,45 (d), 7,51 (d), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,80-6,52 (m), 6,45 (d), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,02 (m), 2,98 – 2,64 (m), 2,75-2,35 (m), 2,25 – 2,00 (m), 1,80 – 1,70 (m), 1,64 (d), 1,00 – 0,90 (m), 0,65 – 0,58 (m). МС (m/z) 764,2 [M+H]⁺.

Приклад 44.



25

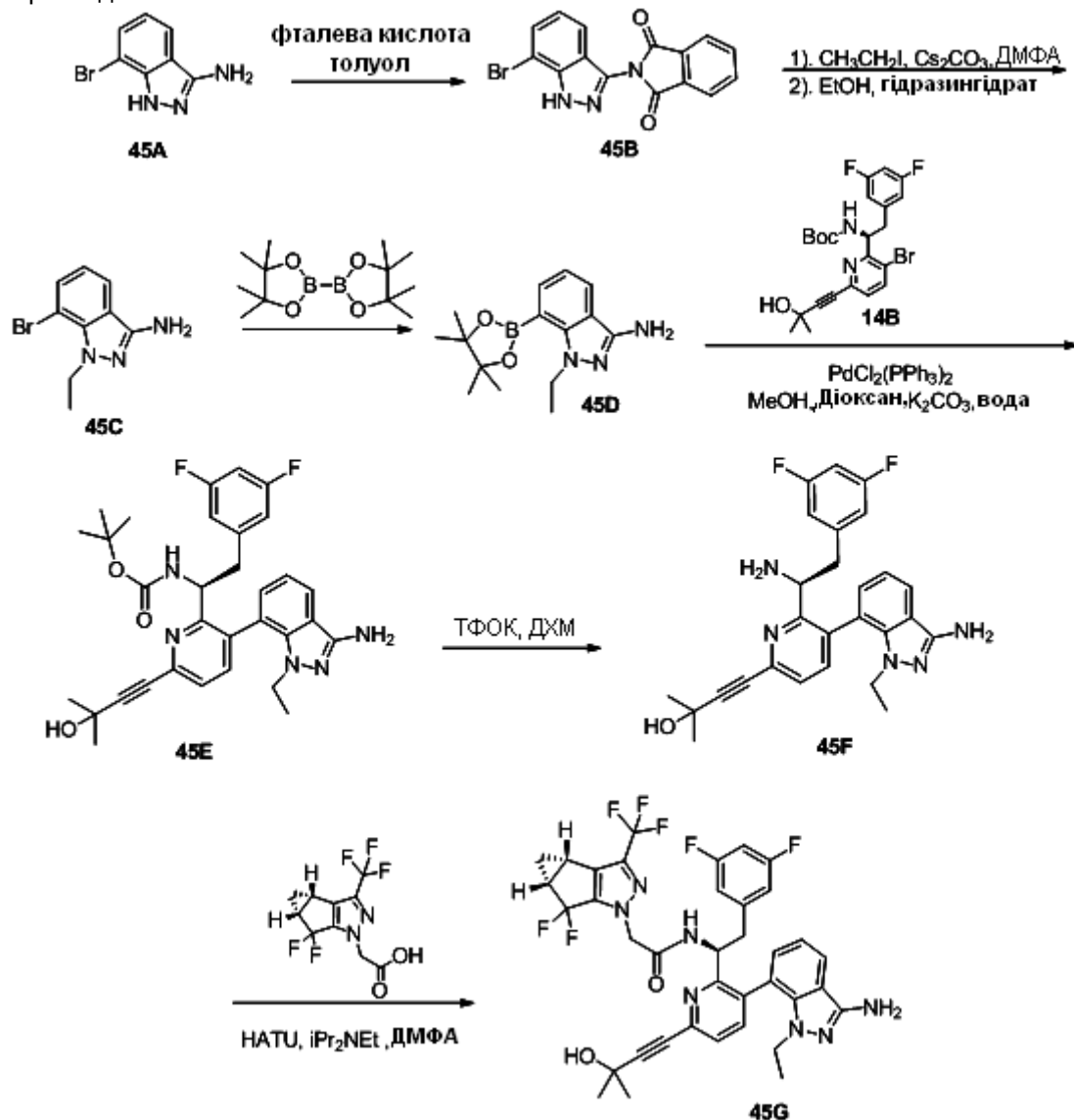
44

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(сульфамойламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (44):

До перемішаного розчину 25 (31 мг, 0,04 ммоль) та піридину (0,024 мл, 0,03 ммоль) у

дихлоретані (0,5 мл) додавали розчин сульфамойлхлориду (12 мг, 0,1 ммоль) у дихлоретані (~0,2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш концентрували під вакуумом, розводили EtOAc та промивали водою та потім 1M HCl. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 44 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 – 6,25 (m, 8H), 5,38 – 4,97 (m, 1H), 4,85 – 4,73 (m, 2H), 3,26 – 3,06 (m, 1H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,63 – 2,37 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 6H), 1,52 – 1,32 (m, 1H), 1,19 – 0,98 (m, 1H). МС (m/z) 805,1 [M+H]⁺.

Приклад 45.



Синтез 2-(7-бром-1H-індазол-3-іл)ізоіндолін-1,3-діону (45B):

До 7-бром-1H-індазол-3-аміну (45A, 1,2 г, 5,5 ммоль) у толуолі (30 мл) додавали фталеву кислоту (990 мг, 6,0 ммоль). Колбу оснащували насадкою Діна-Старка, та реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при 180 °С. Реакційну суміш залишали для охолодження, тверді речовини відфільтровували та використовували без подальшого очищення з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 343,1 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-1-етил-1H-індазол-3-аміну (45C):

До сполуки 45B (100 мг, 0,3 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали Cs₂CO₃ (95,2 мг, 0,3 ммоль) та йодетан (0,028 мл, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин. її розводили EtOAc та сольовим розчином, екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували. До неочищеної суміші додавали EtOH (2 мл) та гідразингидрат (1 мл), реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 240,1 [M+H]⁺.

Синтез 1-етил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (45D):

До сполуки 45C (80 мг, 0,3 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали біс(пінаcolato)дибор (84,6 мг, 0,3 ммоль), ацетат калію (32,7 мг, 0,3 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (12,3 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин при 150 °C. Реакційну суміш охолоджували, та тверді речовини відфільтровували. Суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-1-етил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метил-бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (45E):

До сполуки 45D (40 мг, 0,1 ммоль) у діоксані (4 мл) та MeOH (0,75 мл) додавали сполуку 14B (69 мг, 0,1 ммоль), 2M K_2CO_3 (0,4 мл), LiCl (17,7 мг, 0,4 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,9 мг, 0,007 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин при 150 °C. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином, та екстрагували 2X EtOAc. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титильної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 576,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

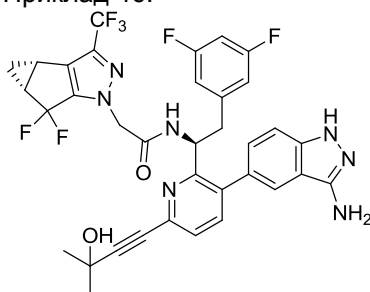
Синтез (S)-4-(5-(3-аміно-1-етил-1H-індазол-7-іл)-6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (45F):

Титильну сполуку (45F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 45E. МС (m/z) 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-етил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (45G):

Титильну сполуку (45G) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 45F та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (d), 7,87 – 7,75 (m), 7,71 (d), 7,59 – 7,50 (m), 7,26 – 7,19 (m), 7,18 – 7,12 (m), 7,12 – 7,04 (m), 6,76 – 6,63 (m), 6,60 (d), 6,47 – 6,41 (m), 6,27 (d), 5,11 – 5,01 (m), 4,81 (d), 4,72 (d), 3,67 – 3,55 (m), 3,51 – 3,43 (m), 3,39 – 3,24 (m), 3,15 – 3,10 (m), 3,09 – 2,84 (m), 2,56 – 2,40 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,33 (m), 1,31 – 1,25 (m), 1,14 – 1,03 (m), 0,87 (dt). МС (m/z) 740,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 46.

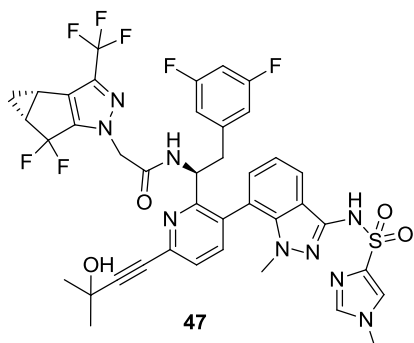


46

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1H-індазол-5-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (46):

Титильну сполуку (46) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-амін та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,99 (d), 7,62 – 7,54 (m), 7,51 – 7,40 (m), 7,33 (d), 6,72 – 6,62 (m), 6,29 – 6,22 (m), 5,53 – 5,43 (m), 4,92 (d), 3,03 (d), 2,60 – 2,45 (m), 1,63 (s), 1,48 – 1,37 (m), 1,16 – 1,04 (m). МС (m/z) 712,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

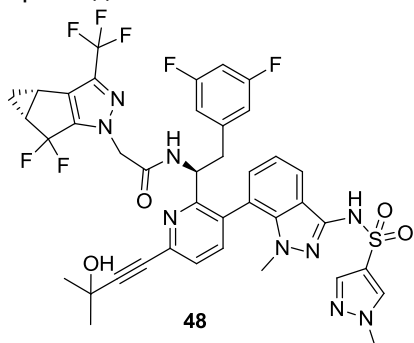
Приклад 47.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(1-метил-1H-імідазоле-4-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (47):

До розчину N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (25, 10 мг, 0,014 ммоль) у дихлорметані (0,2 мл) додавали піридин (6,6 мкл, 0,083 ммоль) та потім 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (3,7 мг, 0,021 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,75 (dd), 7,71 – 7,63 (m), 7,57 – 7,48 (m), 7,30 (s), 7,14 – 7,03 (m), 6,79 – 6,70 (m), 6,66 – 6,55 (m), 6,38 – 6,26 (m), 5,25 (dd), 4,96 (dd), 4,87 – 4,72 (m), 3,67 (s), 3,46 (s), 3,27 (s), 3,25 – 3,18 (m), 3,09 – 3,02 (m), 3,00 – 2,87 (m), 2,58 – 2,43 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,50 – 1,37 (m), 1,16 – 1,06 (m). МС (m/z) 870,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

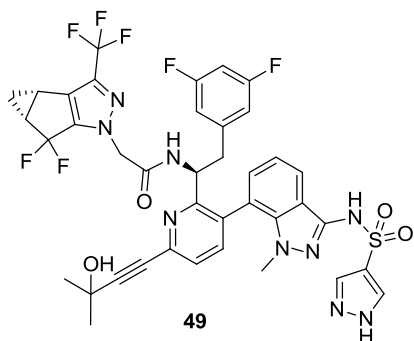
Приклад 48.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(1-метил-1H-піразол-4-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (48):

Титульну сполуку (48) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (47) з Прикладу 47, із застосуванням 1-метил-1H-піразол-4-сульфонілхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,95 (s), 7,77 – 7,66 (m), 7,61 (s), 7,57 – 7,48 (m), 7,24 – 7,18 (m), 7,17 – 7,10 (m), 7,07 (dd), 6,78 – 6,68 (m), 6,63 (dd), 6,60 – 6,50 (m), 6,40 – 6,26 (m), 5,26 (dd), 5,02 (dd), 4,88 – 4,71 (m), 3,83 (s), 3,60 (s), 3,29 (s), 3,27 – 3,21 (m), 3,09 – 3,01 (m), 3,00 – 2,87 (m), 2,58 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,16 – 1,04 (m). МС (m/z) 870,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

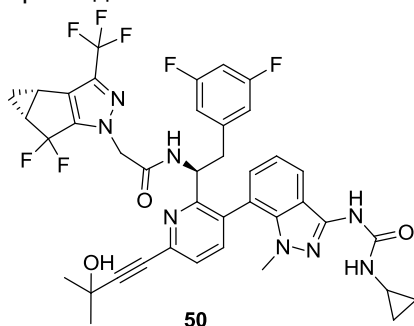
Приклад 49.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(1H-піразол-4-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (49):

Титульну сполуку (49) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (47) з Прикладу 47, із застосуванням 1H-піразол-4-сульфонілхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,74 (d), 8,60 (q), 7,91 (s), 7,83 (s), 7,76 – 7,63 (m), 7,57 – 7,47 (m), 7,21 (dd), 7,13 (dd), 7,03 (dd), 6,79 – 6,68 (m), 6,61 – 6,50 (m), 6,46 (dd), 6,38 – 6,25 (m), 5,34 – 5,22 (m), 5,05 – 4,94 (m), 4,87 – 4,78 (m), 3,28 (s), 3,26 – 3,16 (m), 3,15 – 3,07 (m), 3,00 – 2,90 (m), 2,58 – 2,43 (m), 1,64 (s), 1,64 – 1,64 (m), 1,49 – 1,37 (m), 1,17 – 1,07 (m). МС (m/z) 856,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

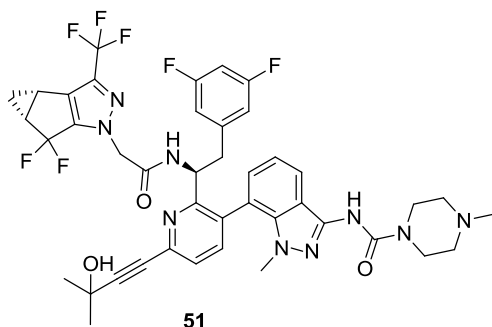
Приклад 50.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-(3-циклопропілуреїдо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (50):

До розчину N-((S)-1-(3-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (25, 10 мг, 0,014 ммоль) та DIPEA (3,5 мкл, 0,021 ммоль) у дихлорметані (0,1 мл) додавали трифосген (4,5 мг, 0,015 ммоль). Після перемішування впродовж 1 хвилини додавали циклопропіламін (3,5 мкл, 0,055 ммоль). Після перемішування впродовж 15 хвилин реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,87 (m), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,23 (dd), 7,13 (dd), 7,02 (dd), 6,77 – 6,68 (m), 6,63 – 6,54 (m), 6,49 (dd), 6,38 – 6,32 (m), 6,32 – 6,25 (m), 5,25 (dd), 5,01 (t), 4,79 (t), 3,26 (s), 3,25 – 3,19 (m), 3,14 – 3,04 (m), 3,00 – 2,89 (m), 2,73 – 2,64 (m), 2,56 – 2,41 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,17 – 1,04 (m), 0,81 – 0,71 (m), 0,61 – 0,51 (m). МС (m/z) 809,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 51.

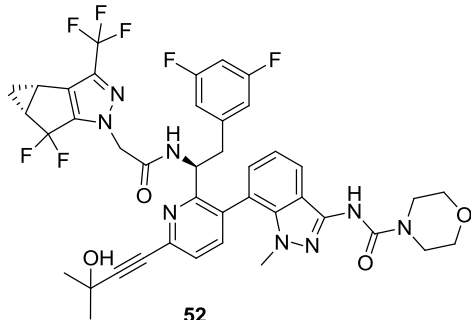


51

Синтез N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-4-метилпіперазин-1-карбоксаміду (51):

Титульну сполуку (51) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (50) з Прикладу 50, із застосуванням 1-метилпіперазину. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,79 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23 (dd), 7,16 (dd), 7,09 (dd), 6,78 – 6,68 (m), 6,66 – 6,57 (m), 6,43 – 6,36 (m), 6,36 – 6,28 (m), 5,29 (dd), 5,02 (dd), 4,85 – 4,71 (m), 4,39 (s), 3,67 – 3,45 (m), 3,27 – 3,22 (m), 3,14 – 3,06 (m), 3,03 – 2,89 (m), 2,58 – 2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,17 – 1,10 (m), 1,10 – 1,04 (m). МС (m/z) 852,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 52.

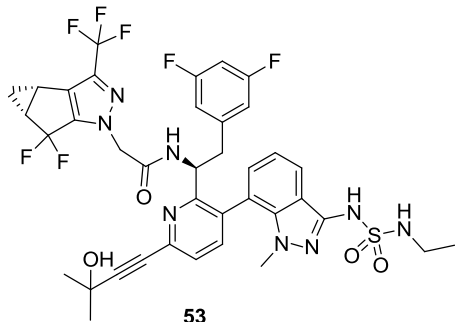


52

Синтез N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)морфолін-4-карбоксаміду (52):

Титульну сполуку (52) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (50) з Прикладу 50, із застосуванням морфоліну. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,77 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,22 (dd), 7,15 (dd), 7,08 (dd), 6,77 – 6,69 (m), 6,66 – 6,60 (m), 6,58 (dd), 6,42 – 6,36 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,32 (dd), 5,03 (dd), 4,85 – 4,79 (m), 4,79 – 4,71 (m), 3,74 (dd), 3,61 – 3,53 (m), 3,27 – 3,20 (m), 3,15 – 3,07 (m), 3,02 (s), 3,00 – 2,90 (m), 2,58 – 2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,35 (m), 1,16 – 1,10 (m), 1,10 – 1,04 (m). МС (m/z) 839,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 53.



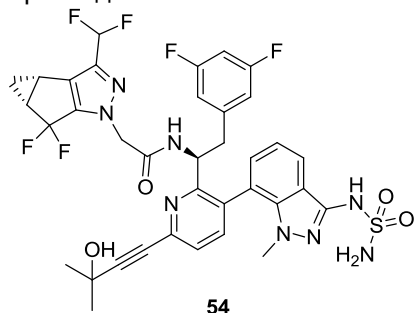
53

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(3-((N-етилсульфамойл)аміно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (53):

Титульну сполуку (53) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі

способом, описаним для синтезу сполуки (44) з Прикладу 44, із застосуванням етилсульфамойлхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,84 – 8,74 (m), 7,95 – 7,85 (m), 7,69 (dd), 7,54 (dd), 7,23 (dd), 7,15 (dd), 7,09 (dd), 6,79 – 6,69 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,39 – 6,34 (m), 6,34 – 6,26 (m), 5,35 – 5,25 (m), 5,07 – 4,98 (m), 4,86 – 4,71 (m), 3,23 (m), 3,15 – 3,02 (m), 3,00 (s), 2,98 – 2,88 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,12 (t), 1,10 – 1,02 (m). МС (m/z) 833,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

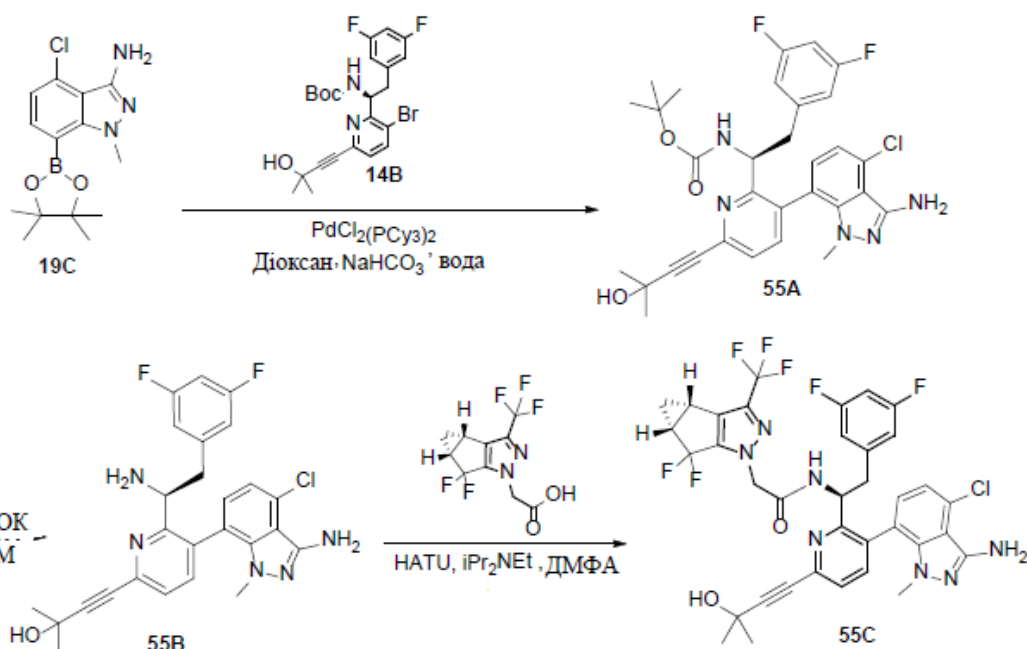
Приклад 54.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(сульфамойламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (54):

Титульну сполуку (54) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 44 з Прикладу 44, із застосуванням та 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d), 8,01 – 7,93 (m), 7,72 – 7,63 (m), 7,53 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,87 – 6,51 (m), 6,34 (m), 5,35-5,25 (m), 5,07 – 4,96 (m), 4,80 – 4,65 (m), 3,33 (s), 3,24 – 2,88 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,13 – 0,99 (m). МС (m/z) 787,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 55.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (55A):

До сполуки 19C (1,5 г, 4,8 ммоль) у діоксані (100 мл) додавали сполуку 14B (1,6 г, 3,2 ммоль), 1 н. бікарбонат натрію (8,4 мл, 8,4 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ (238 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 125 °C. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc , органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 596,7

$[M+H]^+$.

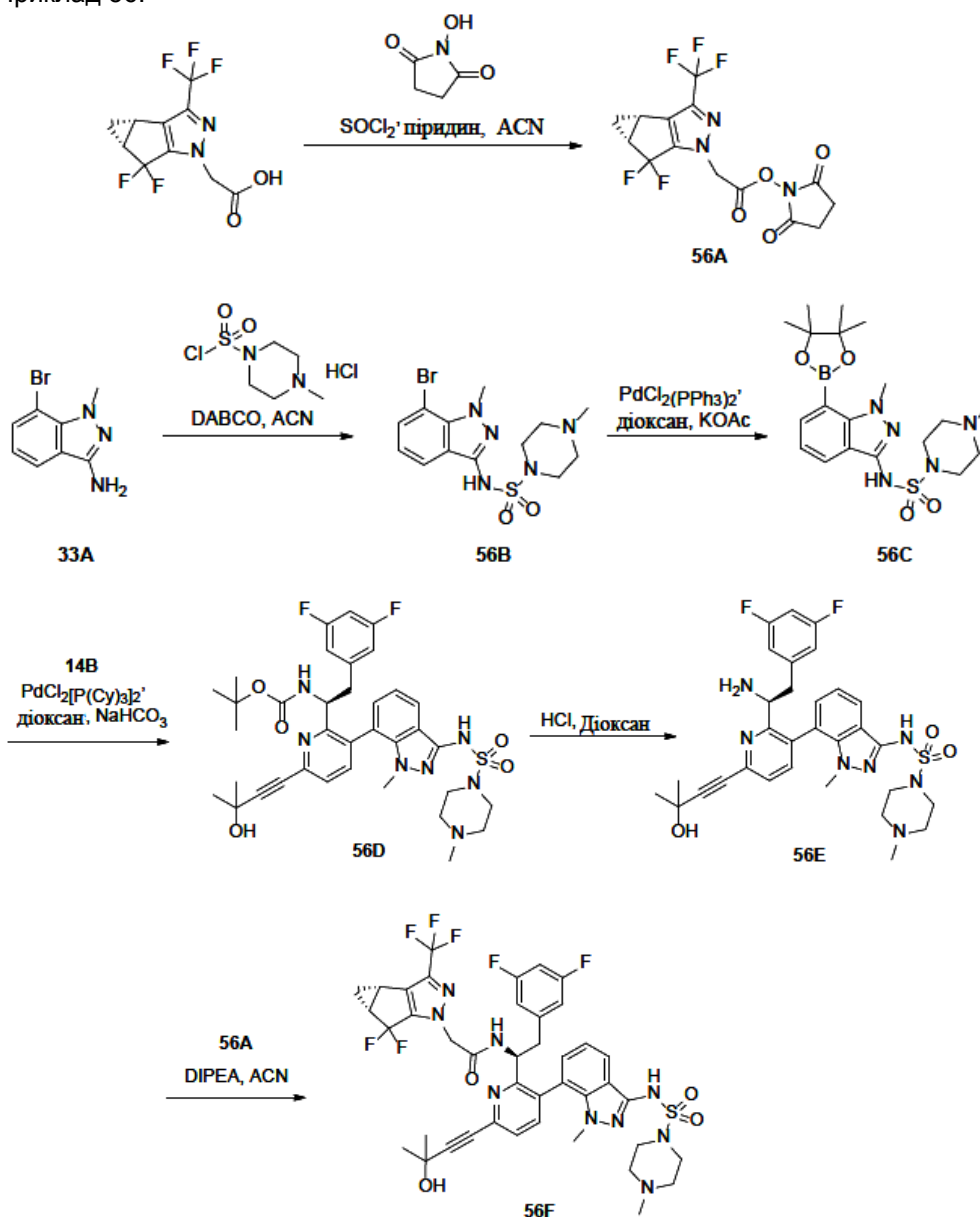
Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (55B):

Титульну сполуку (55B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 55A. МС (m/z) 496,5 $[M+H]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (55C):

Титульну сполуку (55C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 55B та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,83 – 8,69 (m), 7,65 (d), 7,53 (d), 7,13 – 7,06 (m), 7,07 – 6,99 (m), 6,96 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,67 – 6,56 (m), 6,48 – 6,39 (m), 6,41 – 6,30 (m), 5,30 – 5,19 (m), 5,07 – 4,96 (m), 4,83 – 4,71 (m), 3,27 – 3,22 (m), 3,17 (s), 3,10 (s), 3,04 – 2,91 (m), 2,81 (s), 2,61 – 2,39 (m), 1,63 (s), 1,49 – 1,37 (m), 1,37 – 1,24 (m), 1,23 – 1,00 (m). МС (m/z) 760,3 $[M+H]^+$.

Приклад 56.



Синтез 2,5-діокспіролідін-1-іл 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетату (56A):

До перемішаного розчину 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (1,00 г, 3,54 ммоль), N-гідроксисукциніміду (0,61 г, 5,32 ммоль) та піридину (0,968 мл, 12,1 ммоль) по краплям додавали при -5 °C тіонілхлорид (0,439 мл, 6,02 ммоль). Після перемішування при -5 °C

5 впродовж 20 хвилин додавали 2,0М водного NaCl (10мл), та продукт екстрагували двома порціями етилацетату (12 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,88 – 5,63 (m, 4H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 1,56 – 1,31 (m, 2H), 1,12 – 0,98 (m, 2H).

10 Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-4-метилпіперазин-1-сульфонаміду (56B):

До перемішаного розчину 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну (33A, 250 мг, 1,11 ммоль) та DABCO (310 мг, 2,77 ммоль) у ацетонітрилі додавали 4-метилпіперазин-1-сульфонілхлорид HCl (650 мг, 2,77 ммоль). Після перемішування при 50 °C впродовж 3 год., реакційну суміш концентрували, розводили водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. MS (m/z) 387,97 [M+H]⁺.

15 Синтез 4-метил-N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піперазин-1-сульфонаміду (56C):

Титульну сполуку (56C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (19D) з Прикладу 19, із застосуванням N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-4-метилпіперазин-1-сульфонаміду (56B). MS (m/z) 436,18 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (56D):

25 Титульну сполуку (56D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (19E) з Прикладу 19, із застосуванням 4-метил-N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піперазин-1-сульфонаміду (56C).

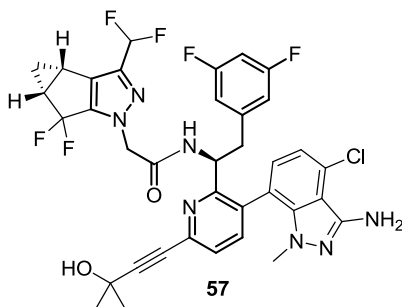
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-4-метилпіперазин-1-сульфонаміду (56E):

30 Титульну сполуку (56E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (14C) з Прикладу 14, із застосуванням (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)карбамату (56D). Отриманий неочищений продукт підлужували до pH~8 за допомогою 1М водного NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (56F):

До розчину неочищеного (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-4-метилпіперазин-1-сульфонаміду (56E, 62,9 мг, 0,101 ммоль з передбачуваною 100 % чистотою) та DIPEA (17,5 мкл, 0,101 ммоль) у ацетонітрилі (2 мл) додавали 2,5-діоксопіролідін-1-іл 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетат (56A, 38,3 мг, 0,101 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год., реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,01 (dd), 7,87 – 7,77 (m), 7,73 – 7,52 (m), 7,28 – 7,15 (m), 6,95 (dd), 6,76 – 6,61 (m), 6,46 – 6,41 (m), 6,19 – 6,11 (m), 5,24 (dd), 5,03 – 4,90 (m), 4,78 (d), 3,91 – 3,67 (m), 3,36 (s), 3,13 (dq), 3,00 (s), 2,94 – 2,87 (m), 2,75 (dd), 2,70 (s), 2,60 – 2,45 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,38 (m), 1,15 – 0,94 (m). MS (m/z) 888,35 [M+H]⁺.

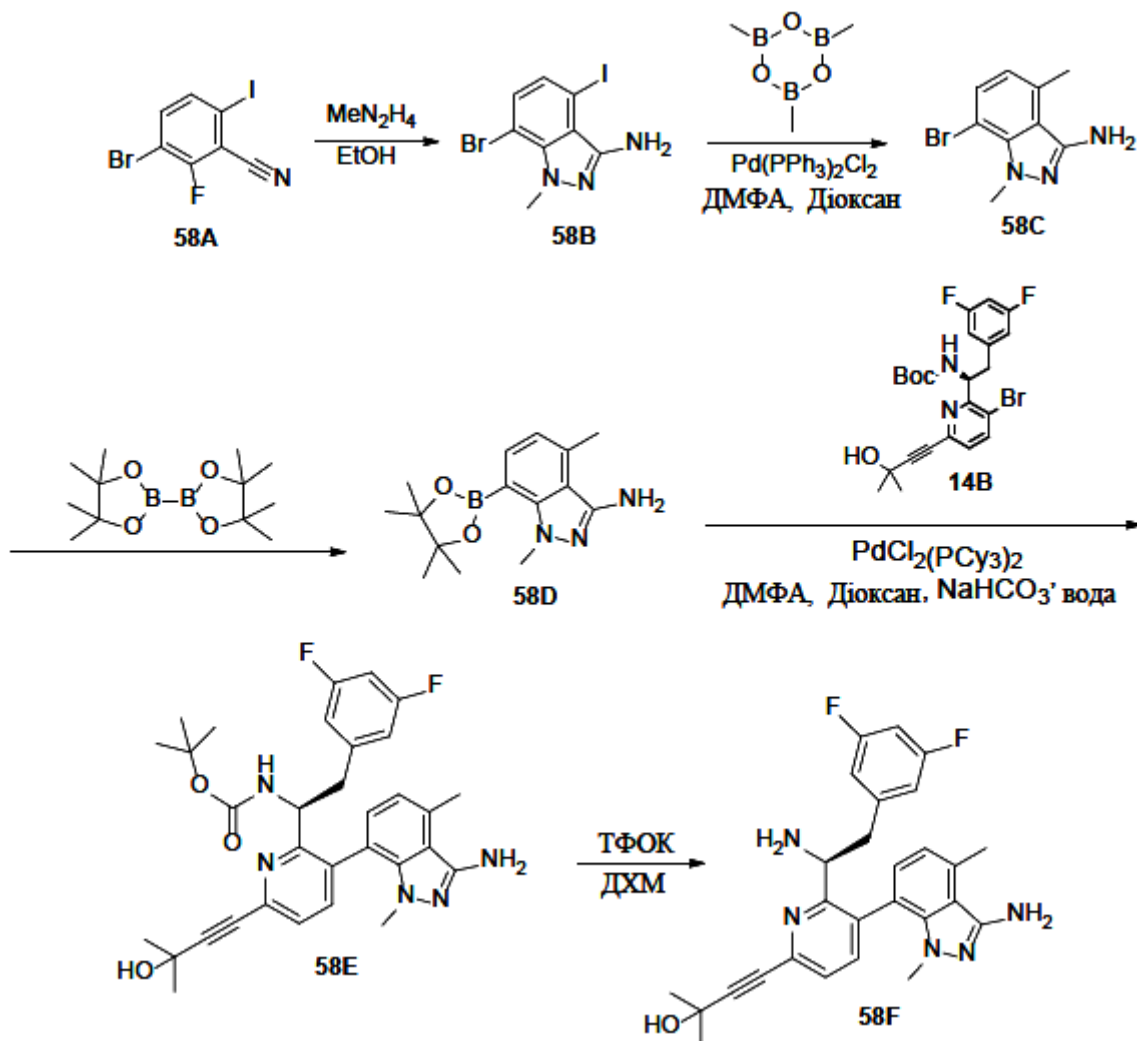
Приклад 57.

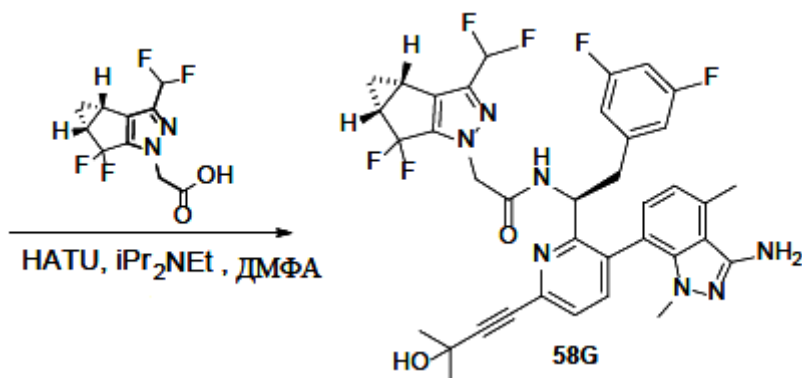


Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-ацетаміду (57):

- 5 Титульну сполуку (57) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 55B та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,02 (s), 7,54 – 7,37 (m), 7,10 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,75 (d), 6,72 (t), 6,67 – 6,56 (m), 6,51 – 6,44 (m), 6,25 – 6,13 (m), 6,02 (d), 5,56 (q), 5,01 (td), 4,75 – 4,69 (m), 3,08 (s), 2,98 – 2,86 (m), 2,80 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,71 (s), 1,42 (q), 1,22 – 1,14 (m). МС (m/z) 742,8 [M+H]⁺.

Приклад 58.





Синтез 7-бром-4-йод-1-метил-1H-індазол-3-аміну (58B):

Титульну сполуку (58B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19B з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 58A. МС (m/z) 352,4 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-1,4-диметил-1H-індазол-3-аміну (58C):

До сполуки 58B (3,0 г, 8,5 ммоль) у діоксані (10 мл) та ДМФА (10 мл) додавали триметилбороксин (4,8 мл, 34,1 ммоль), 2М K₂CO₃ у воді (8,5 мл) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (600 мг, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 годин при 160 °С. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 240,1 [M+H]⁺.

Синтез 1,4-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (58D):

Титульну сполуку (58D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19C з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 58C. МС (m/z) 288,2 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-1,4-диметил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (58E):

Титульну сполуку (58E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 58D. МС (m/z) 576,2 [M+H]⁺.

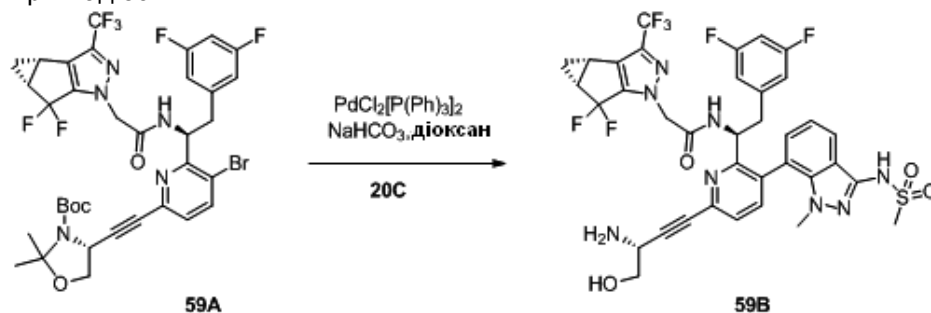
Синтез (S)-4-(5-(3-аміно-1,4-диметил-1H-індазол-7-іл)-6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (58F):

Титульну сполуку (58F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 58E. МС (m/z) 476,1 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-1,4-диметил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (58G):

Титульну сполуку (58G) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 58F та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Метанол-d₄) δ: 8,68 – 8,57 (m), 7,69 – 7,45 (m), 7,06 (d), 6,85 (d), 6,80 (d), 6,76 – 6,66 (m), 6,66 – 6,53 (m), 6,45 (d), 6,38 (d), 6,31 (d), 5,26 (s), 5,08 – 4,98 (m), 4,73 (d), 3,27 – 3,19 (m), 3,16 (s), 3,06 (dd), 2,91 (dd), 2,84 (s), 2,74 – 2,66 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,43 – 1,24 (m), 1,12 – 0,98 (m). МС (m/z) 722,2 [M+H]⁺.

Приклад 59.



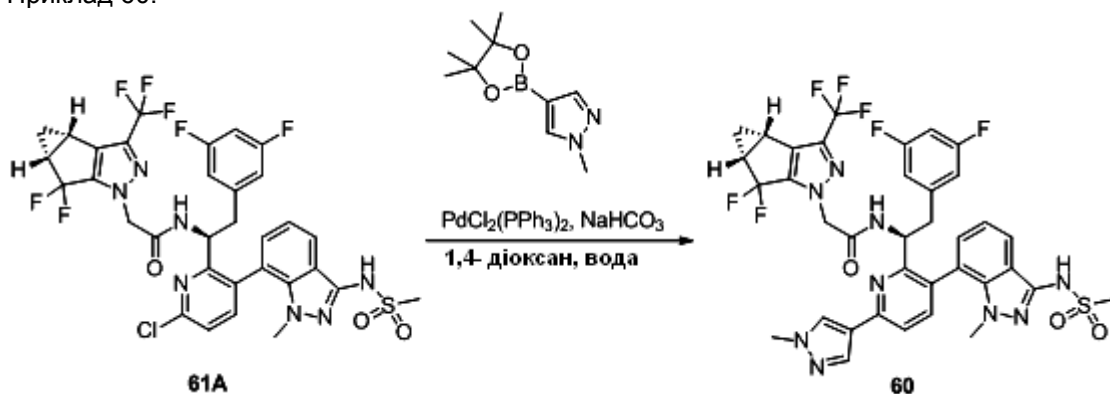
Синтез (R)-трет-бутил-4-((5-бром-6-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)піридин-2-іл)етиніл)-2,2-диметилотсазолідин-3-карбоксилату (59A):

Титульну сполуку отримували за способом, подібним з одержанням сполуки 14D у Прикладі 14 образом із застосуванням (R)-трет-бутил-4-етиніл-2,2-диметилотсазолідин-3-карбоксилату замість 2-метилбут-3-ин-2-олу. МС (m/z) 799 [M-H].

Синтез N-((S)-1-(6-((R)-3-аміно-4-гідроксибут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (59B):

До розчину 59A (110 мг, 0,13 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали сполуку 20C (67 мг, 0,19 ммоль), бікарбонат натрію (1M, 0,41 мл) та потім PdCl₂[P(Ph)₃]₂ (4,8 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 20 хвилин при 150 °C. Після охолодження реакційну суміш спочатку розводили EtOAc та промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену сполуку очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували та піддавали впливу ТФОК без домішок з одержанням титульної сполуки 59B у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,89 – 7,73 (m), 7,69 – 7,60 (m), 7,32–7,27 (m), 7,25–7,15 (m), 7,10–7,07 (m), 6,80–6,70 (m), 6,69 – 6,47 (m), 6,50 (d), 6,40 – 6,28 (m), 5,32–5,25 (m), 5,05 – 4,96 (m), 4,80 – 4,72 (d), 4,52 – 4,44 (m), 4,09 – 3,98 (m), 3,94 – 3,84 (m), 3,21 – 3,08 (m), 3,05 – 2,89 (m), 2,59 – 2,37 (m), 1,46 – 1,35 (m), 1,11 (s), 1,04 (s). МС (m/z) 805,1 [M+H]⁺.

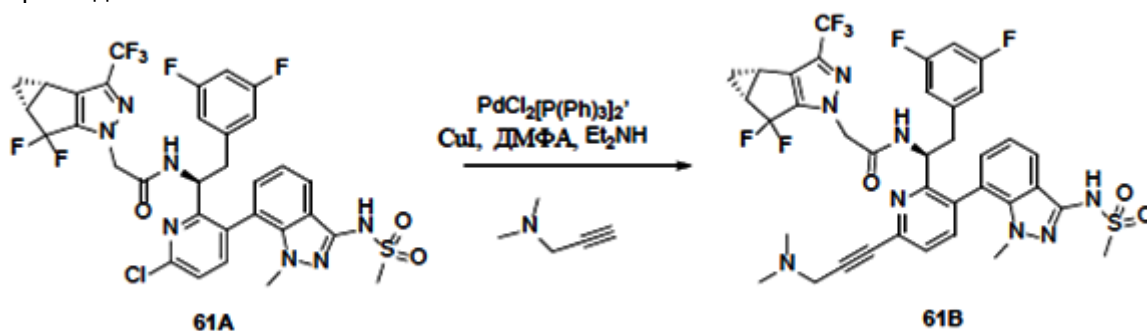
Приклад 60.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (60):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 61A (20 мг, 0,026 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (11 мг, 0,053 ммоль) та PdCl₂[P(Ph)₃]₂ (2 мг, 0,003 ммоль). До суміші додавали 0,5 мл 1,4-діоксан та 0,1 мл водного розчину бікарбонату натрію (1M). Суміш нагрівали до 120 °C впродовж 4 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження до кімнатної температури її розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 60 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 – 8,29 (m), 8,28 – 8,09 (m), 7,91 – 7,72 (m), 7,76 – 7,58 (m), 7,15 – 7,00 (m), 6,82 – 6,68 (m), 6,53 (dd), 6,36 – 6,14 (m), 5,39 – 5,18 (m), 5,08 – 4,91 (m), 4,84 (d), 4,02 (d), 3,38 (s), 3,23 – 3,14 (m), 3,14 (s), 3,01 (d), 2,93 (dd), 2,63 – 2,30 (m), 1,50 – 1,26 (m), 1,17 – 0,79 (m). МС (m/z): 802,16 [M+H]⁺.

Приклад 61.



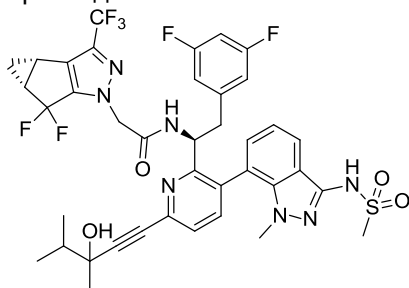
Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (61A).

Титульну сполуку (61A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 157F з Прикладу 157, із застосуванням N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (33C) замість сполуки 19D. МС (m/z) 756,1 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (61B):

У реакційний флакон, який містить сполуку 61A (20 мг, 0,026 ммоль) у ДМФА (0,2 мл), додавали N, N-диметилпроп-2-ін-1-амін (11 мг, 0,13 ммоль), PdCl₂[P(Ph)₃]₂ (1,87 мг, 0,003 ммоль) та діетиламін (0,02 мл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш продували газоподібним аргонем впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 125 °C впродовж 15 хвилин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР δ 8,70 (m), 7,90 – 7,76 (m), 7,70 (d), 7,16 (m), 6,75 (tt), 6,57 (dd), 6,41 – 6,28 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,82 – 4,68 (m), 4,47 (d), 3,30 – 3,06 (m), 3,05 – 2,88 (m), 2,54 – 2,43 (m), 1,48 – 1,35 (m), 1,15-1,11 (m), 1,09 – 1,00 (m). МС (m/z) 803,2 [M+H]⁺.

Приклад 62.

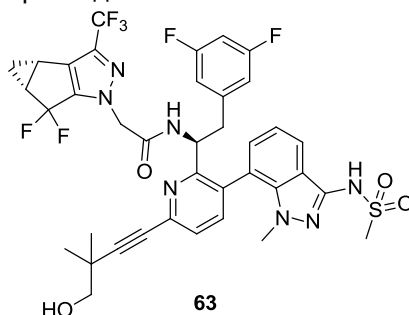


62

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((1S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3,4-диметилпент-1-ін-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (62):

Титульну сполуку (62) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 61 з Прикладу 61, із застосуванням 3,4-диметилпент-1-ін-3-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (m), 7,83-7,79 (m), 7,75-7,70 (m), 7,60-7,54 (m), 7,277,12 (m), 7,05 (t), 6,65 (t), 6,61 (t), 6,52 (t), 6,35-6,21 (m), 5,35-5,21 (m), 5,06 – 4,97 (m), 4,85 – 4,70 (m), 3,34 (s), 3,20 – 3,08 (m), 3,01 – 2,88 (m), 2,56 – 2,38 (m), 2,01 – 1,89 (m), 1,60 – 1,54 (d), 1,46 – 1,34 (m), 1,21 – 1,09 (m), 1,08 – 1,03 (m). МС (m/z) 832,1 [M+H]⁺.

Приклад 63.



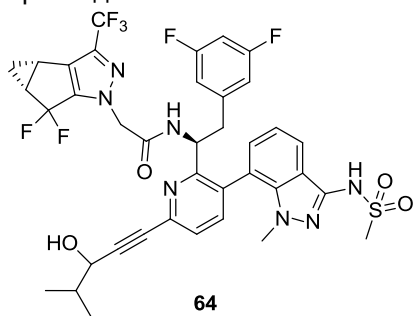
63

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(4-гідрокси-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (63):

Титульну сполуку (63) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 61 з Прикладу 61, із застосуванням 2,2-диметилбут-3-ін-1-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (d), 7,83 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,08 (dd), 6,73 (tt), 6,50 (dt), 6,38 – 6,26 (m), 5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,85 – 4,71 (m), 3,57 (s), 3,33 (s), 3,15 (d), 3,04 –

2,87 (m), 2,54 – 2,43 (m), 1,36 (s), 1,12 – 1,02 (m). МС (m/z) 818,2 [M+H]⁺.

Приклад 64.

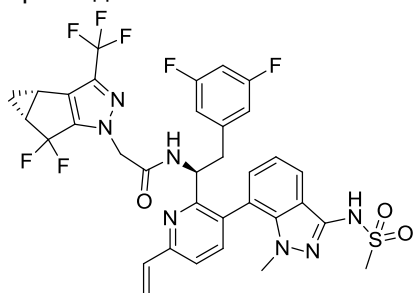


64

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((1S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-4-метилпент-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (64):

Титульну сполуку (64) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 61 з Прикладу 61, із застосуванням 4-метилпент-1-ин-3-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (d), 8,67 (d), 7,88 – 7,79 (m), 7,75 – 7,66 (m), 7,60 – 7,50 (m), 7,14 – 7,05 (m), 6,78 – 6,68 (m), 6,53 (ddt), 6,41 – 6,29 (m), 5,31-5,25 (m), 5,06 – 4,95 (m), 4,78 (d), 4,45 – 4,38 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03 – 2,88 (m), 2,55 – 2,43 (m), 2,06 – 1,91 (m), 1,39 (q), 1,18 – 1,10 (m), 1,07 (d). МС (m/z) 818,1 [M+H]⁺.

Приклад 65.

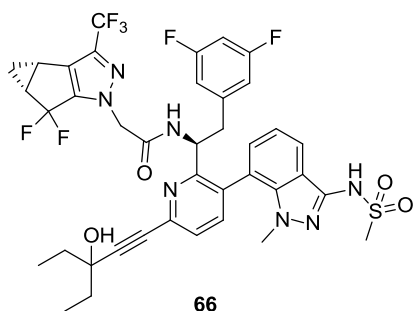


65

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(1-метил-3-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-вінілпіридин-2-іл)етил)ацетаміду (65):

Газували аргonom розчин N-((S)-1-(6-хлор-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (61A, 100 мг, 0,13 ммоль), вінілтрифторборату калію (35,4 мг, 0,26 ммоль), дихлорметану дихлор-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (II) (10,8 мг, 0,01 ммоль) та триетиламіну (0,06 мл, 0,43 ммоль) у EtOH (2,6 мл) впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150 °C впродовж 20 хвилин. Продукт завантажували на силікагель та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з наступним повторним очищенням за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,85 – 7,78 (m), 7,67 – 7,62 (m), 7,55 – 7,48 (m), 7,24 – 7,14 (m), 7,11 – 7,05 (m), 7,04 – 6,94 (m), 6,76 – 6,67 (m), 6,64 – 6,56 (m), 6,56 – 6,34 (m), 6,33 – 6,24 (m), 5,67 – 5,58 (m), 5,31 – 5,23 (m), 5,03 – 4,95 (m), 4,86 – 4,75 (m), 3,34 (s), 3,32 – 3,28 (m), 3,24 – 3,09 (m), 3,02 – 2,85 (m), 2,57 – 2,41 (m), 1,41 (m), 1,35 – 1,24 (m), 1,17 – 1,10 (m), 1,10 – 1,03 (m). МС (m/z) 748,15 [M+H]⁺.

Приклад 66.

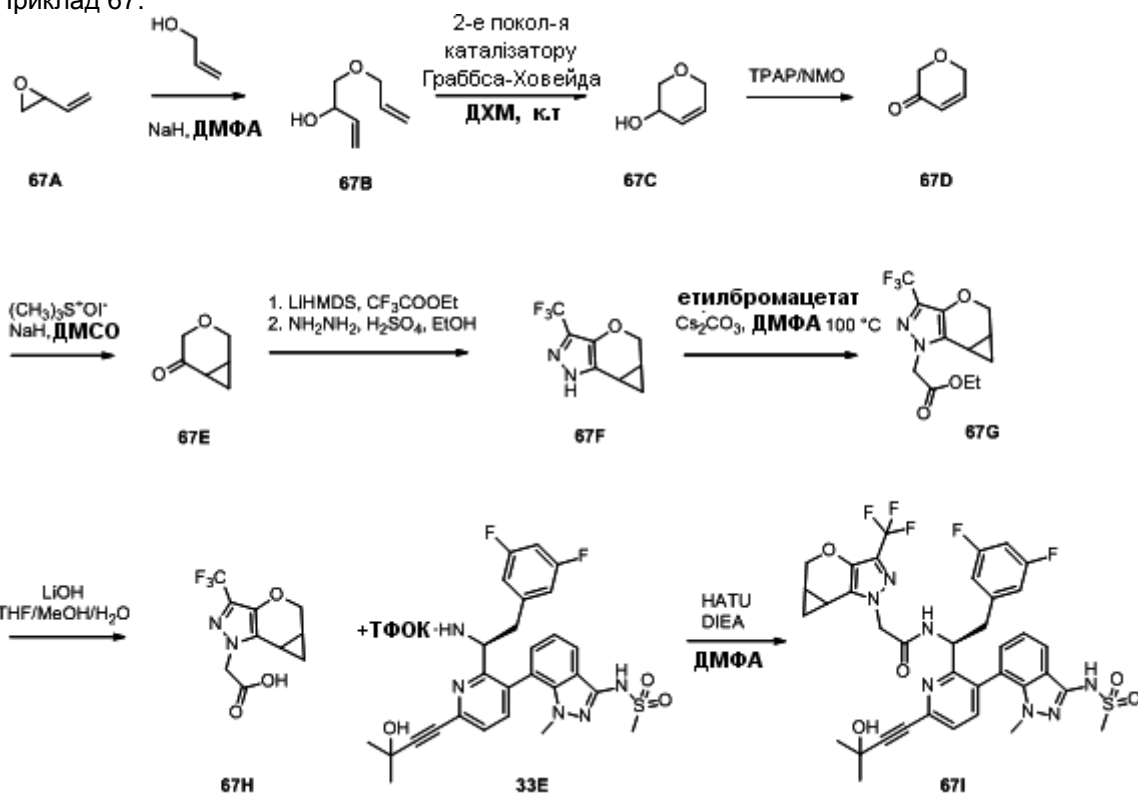


66

Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-етил-3-гідроксипент-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (66):

Титульну сполуку (66) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 61 з Прикладу 61, із застосуванням 3-етилпент-1-ин-3-олу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (td), 7,74 – 7,65 (m), 7,54 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,78 – 6,67 (m), 6,62 (s), 6,54 (dd), 6,35 (ddd), 5,00 (t), 5,32-5,25 (m), 4,84 – 4,70 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03 – 2,88 (m), 2,55 – 2,42 (m), 1,93 – 1,73 (m), 1,41 (dq), 1,16 (td), 1,10 – 1,01 (m). МС (m/z) 832,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 67.



Синтез 1-(алілокси)бут-3-ен-2-олу (67B):

Епоксид 67A (3,5 г, 50 ммоль) та аліловий спирт (5,8 г, 100 ммоль) розчиняли у ДМФА (100 мл) у посудині для реакцій під тиском. Після охолодження до 0 °C по порціям додавали NaH (60 % суспензія у мінеральному маслі, 2,4 г), перемішували впродовж 20 хвилин у атмосфері аргону. Посудину герметично закривали та нагрівали при 60 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C у льодяній ванні, гасили 100 мл 2 н. HCl. Водний шар тричі екстрагували простим ефіром (3 × 100 мл). Комбіновані ефіри промивали 5 % LiCl та сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 67B. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,00 – 5,74 (m, 2H), 5,45 – 5,08 (m, 4H), 4,31 (tdd, J=7,0, 3,2, 1,5 Гц, 1H), 4,02 (dt, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,49 (dd, J=9,7, 3,4 Гц, 1H), 3,32 (dd, J=9,7, 7,9 Гц, 1H), 2,56 (s, 1H).

Синтез 3,6-дигідро-2H-піран-3-ола (67C):

Титульну сполуку (67C) отримували згідно з джерелом: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-5310. Дані ^1H ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,06 – 5,81 (m, 2H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,66 (m, 2H), 2,77 – 2,57 (m, 1H).

Синтез 2H-піран-3(6H)-ону (67D):

5 Титульну сполуку (67D) отримували згідно з джерелом: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-5310.

Синтез 3-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-ону (67E):

10 До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 0,19 г) у ДМСО (20 мл) додавали йодид триметилсульфонію (1,75 г, 8 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 15 хвилин додавали розчин 67D (0,6 г, 6 ммоль) у ДМСО (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали 5 % водним розчином LiCl. Органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,22 – 4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,76 (d, J=6,0 Гц, 1H), 1,95 (ddd, J=9,8, 7,5, 4,7 Гц, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,23 (ddd, J=9,8, 7,1, 4,4 Гц, 1H).

Синтез 3-(трифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-1H-циклопропа[4,5]пірано[3,2-c]піразолу (67F):

20 Розчин сполуки 67E (90 мг, 0,8 ммоль) та етилтрифторацетату (0,16 г, 1,2 ммоль) у ефірі охолоджували до -78°C . LiHMDS (0,18 г, 1 ммоль) додавали однією порцією. Отриману суміш перемішували при -78°C впродовж 2 год. Реакційну суміш вливали у 1N водний розчин HCl, та водний шар екстрагували ефіром. Органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки, яку використовували без подальшого очищення. MS (m/z) 209,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 До розчину неочищеної сполуки з попередньої стадії у етанолі (20 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (0,5 мл) та гідрозину моногідрат (1 мл). Отриману суміш нагрівали при 90°C впродовж 5 хвилин. Після завершення реакції леткі речовини видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки, яку використовували на наступній стадії. MS (m/z) 205,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Синтез етил-2-(3-(трифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-1H-циклопропа[4,5]пірано[3,2-c]піразол-1-іл)ацетату (67G):

35 До розчину сполуки 67F (100 мг, 0,49 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали брометилацетат (98 мг, 0,59 ммоль) та карбонат цезію (160 мг, 0,5 ммоль) при 0°C . Реакційну суміш нагрівали при 50°C впродовж ночі. Після охолодження суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки. MS (m/z) 291,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

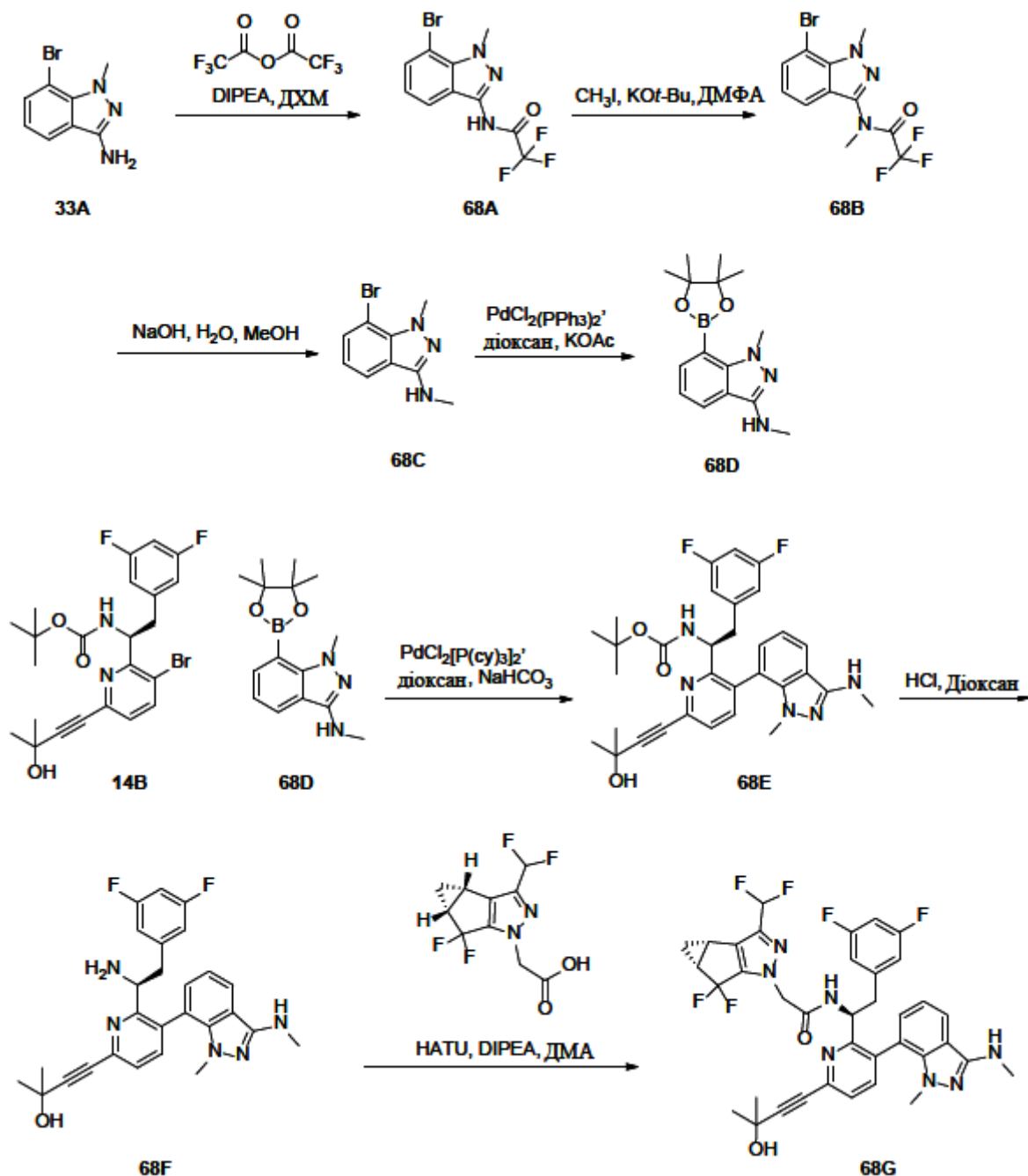
Синтез 2-(3-(трифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-1H-циклопропа[4,5]пірано[3,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (67H):

40 До розчину сполуки 67G (16 мг, 0,055 ммоль) у суміші ТГФ:вода:MeOH (1 мл: 0,5 мл: 0,5 мл) додавали твердий моногідрат LiOH (7 мг, 0,165 ммоль) при 0°C . Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, реакційну суміш виливали у EtOAc, та органічну речовину промивали 2 н. HCl. Органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки, яку використовували на наступній стадії. MS (m/z) 263,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Синтез N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)-2-(3-(трифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-1H-циклопропа[4,5]пірано[3,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (67I):

50 Титульну сполуку (67I) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням 2-(3-(трифторметил)-5,5a, 6,6a-тетрагідро-1H-циклопропа[4,5]пірано[3,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (67H) та сполуки 33E. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,93 – 7,78 (m), 7,75 – 7,65 (m), 7,61 – 7,45 (m), 7,39 – 6,98 (m), 6,73 (tq), 6,68 – 6,56 (m), 6,34 (tdd), 5,43 – 4,93 (m), 4,83 – 4,71 (m), 4,30 – 3,97 (m), 3,22 – 3,00 (m), 3,02 – 2,76 (m), 2,10 – 1,70 (m), 1,16 (dddd), 0,86 – 0,64 (m). MS (m/z) 784,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 68



Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (68A):

До розчину 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну (33A, 500 мг, 2,21 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,578 мл, 3,32 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплям додавали при 0 °C трифтороцтовий ангідрид (697 мг, 3,32 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш промивали водою. Водний шар піддавали зворотній екстракції дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)

Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетаміду (68B):

До перемішаного розчину N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (68A, 100 мг, 0,31 ммоль) у ДМФА (0,6 мл) додавали трет-бутоксид калію (36,6 мг, 0,33 ммоль). На реакційну суміш впливали ультразвуком, поки розчин не ставав гомогенним, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. До суміші додавали йодметан (29 мкл, 0,47 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год., реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали водою та потім 0,5M водним NaCl. Об'єднані органічні

шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Синтез 7-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну (68C):

До розчину N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетаміду (68B, 104 мг) у метанолі (3 мл) додавали 8М NaOH (46,6 мкл). Після перемішування впродовж 30 хвилин, розчин концентрували, екстрагували етилацетатом (4 мл) та промивали водою (4 мл) та потім 2М водним NaCl (4 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 240,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N, 1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (68D):

Титульну сполуку (68D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19C з Прикладу 19, із застосуванням 7-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну (68C). МС (m/z) 288,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез ((S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)карбамату (68E):

Титульну сполуку (68E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 55A з Прикладу 55, із застосуванням N, 1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (68D). МС (m/z) 576,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

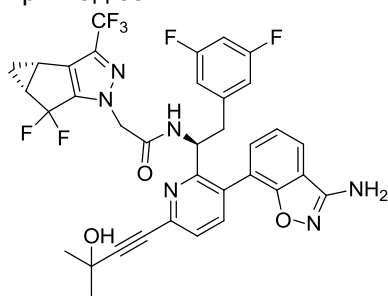
Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (68F):

Титульну сполуку (68F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 14C з Прикладу 14, із застосуванням ((S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)карбамату (68E). МС (m/z) 476,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (68G):

Титульну сполуку (68G) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (68F) та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,90 – 7,86 (m), 7,86 – 7,80 (m), 7,71 (dd), 7,55 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,12 (m), 6,84 – 6,77 (m), 6,77 – 6,70 (m), 6,70 – 6,67 (m), 6,66 – 6,62 (m), 6,56 (s), 6,54 (s), 6,47 – 6,41 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,22 (dd), 5,05 (t), 4,76 (d), 4,71 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,14 – 3,03 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,85 (s), 2,46 (ddt), 1,64 (s), 1,44 – 1,33 (m), 1,11 – 0,97 (m). МС (m/z) 722,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 69.

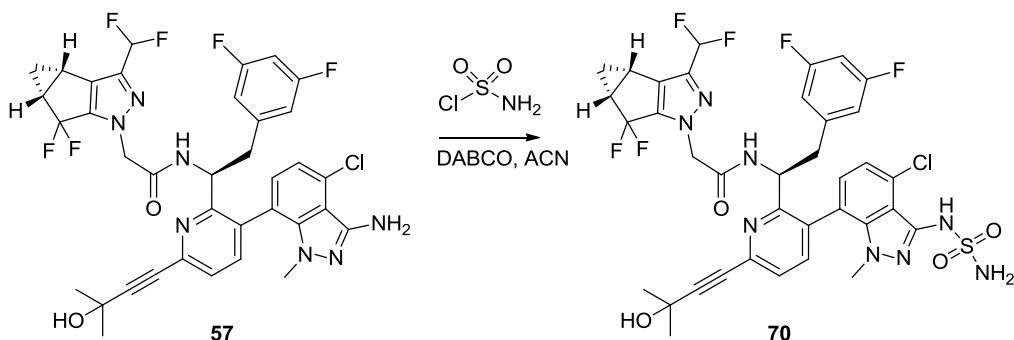


69

Синтез N-((S)-1-(3-(3-амінобензо[d]ізоксазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (69):

Титульну сполуку (69) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням трет-бутил-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[d]ізоксазол-3-іл)карбамату та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (dd), 7,69 (d), 7,54 – 7,40 (m), 7,33 (dt), 6,57 (ddd), 6,36 – 6,27 (m), 5,31 (t), 4,82 (s), 3,13 – 2,96 (m), 2,52 – 2,43 (m), 1,63 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,15 – 1,07 (m). МС (m/z) 713,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

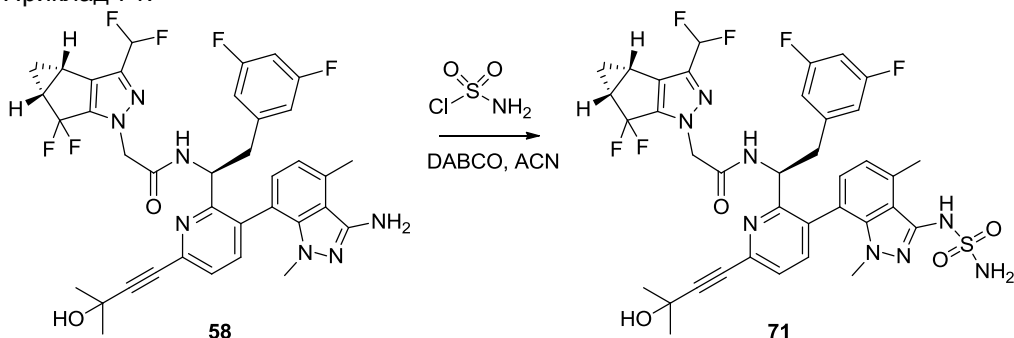
Приклад 70.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфамойламіно)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (70):

Сполуку 57 (20 мг, 0,03 ммоль) розчиняли у ACN (0,5 мл) та охолоджували у льодяній сольовій ванні до -10°C . Реакційний розчин піддавали впливу DABCO (6 мг, 0,05 ммоль), потім розчину сульфамойлхлориду (5 мг, 0,04 ммоль) у ACN (0,2 мл) та залишали для нагрівання до температури повітря. Через 1 год. додавали додаткову аліквоту DABCO (2 екв.) та сульфамойлхлориду (1,5 екв.). Через ще 1,5 год. реакційну суміш розводили буфером KH_2PO_4 та розділяли між сольовим розчином та EtOAc. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом. Осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титильної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,19 – 7,10 (m), 7,06 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,49 – 6,31 (m), 5,35 – 5,22 (m), 5,05 – 4,94 (m), 4,79 – 4,65 (m), 3,24 (dd), 3,12 (dd), 3,04 – 2,91 (m), 2,45 (ddt), 1,64 (d), 1,44 – 1,32 (m), 1,12 – 0,99 (m). МС (m/z) 820,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

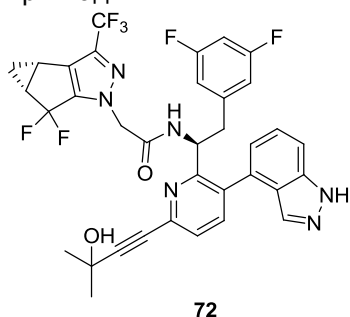
Приклад 71.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(1,4-диметил-3-(сульфамойламіно)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (71):

Титильну сполуку (71) отримували у вигляді суміші атропоізомерів отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 70 з Прикладу 70, із застосуванням сполуки 58. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 – 8,54 (m), 7,73 – 7,60 (m), 7,57 – 7,45 (m), 7,08 (d), 7,00 – 6,89 (m), 6,89 – 6,77 (m), 6,77 – 6,64 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,54 (s), 6,44 (d), 6,41 – 6,33 (m), 6,33 – 6,25 (m), 5,40 – 5,29 (m), 5,08 – 4,94 (m), 4,75 – 4,67 (m), 3,12 – 2,86 (m), 2,86 – 2,74 (m), 2,54 – 2,35 (m), 1,44 – 1,29 (m), 1,12 – 0,98 (m). МС (m/z) 801,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 72.

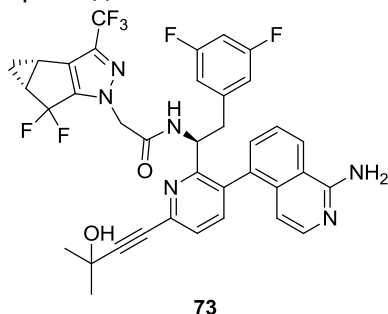


Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-

метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1H-індазол-4-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (72):

Титульну сполуку (72) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (d), 8,61 (m), 7,63 (dd), 7,56 – 7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56 – 6,45 (m), 6,31 (d), 6,27 – 6,20 (m), 5,44 – 5,34 (m), 5,10 – 4,99 (m), 4,93 – 4,83 (m), 4,76 (s), 3,18 – 3,04 (m), 2,97 – 2,83 (m), 2,58 – 2,42 (m), 1,86 (s), 1,67 – 1,57 (m), 1,48 – 1,33 (m), 1,15 (s), 1,08 (s). МС (m/z) 697,2 [M+H]⁺.

Приклад 73.

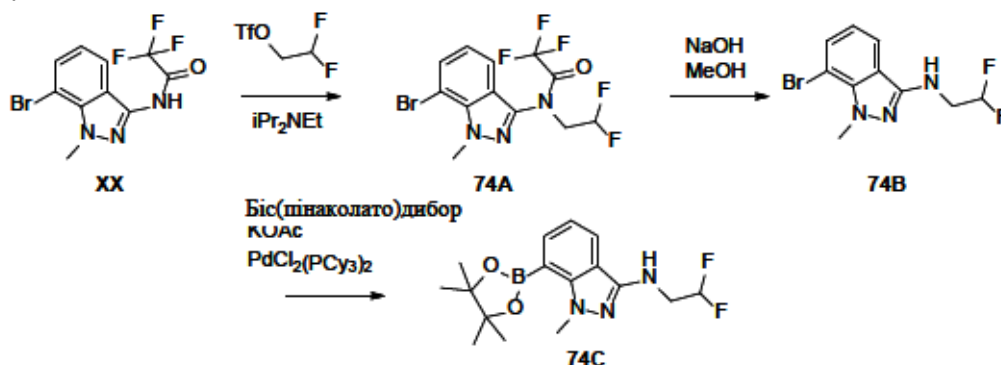


73

Синтез N-((S)-1-(3-(1-аміноізохінолін-5-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (73):

Титульну сполуку (73) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізохінолін-1-аміну та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,89 (d), 8,76 (d), 8,47 (d), 7,90 – 7,84 (m), 7,81 – 7,73 (m), 7,68 – 7,50 (m), 7,32 (dd), 7,07 (dd), 6,81 – 6,69 (m), 6,63 – 6,53 (m), 6,48 (dd), 6,35 – 6,25 (m), 6,05 (dd), 5,07 (td), 4,86 – 4,71 (m), 3,25 – 3,09 (m), 3,03 – 2,92 (m), 2,55 – 2,45 (m), 1,65 (s), 1,48 – 1,38 (m), 1,16 – 1,07 (m). МС (m/z) 723,3 [M+H]⁺.

Приклад 74.



Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-N-(2,2-дифторетил)-2,2,2-трифторацетаміду (74A):

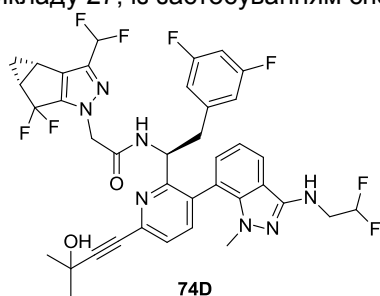
До N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (150 мг, 0,47 ммоль) у ДХЕ (2 мл) додавали iPr₂NEt (0,122 мл, 0,7 ммоль) та потім 2,2-дифторетилтрифторметансульфонат (100 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували 15 год. при температурі повітря. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки, яку використовували напряму на наступній стадії. МС (m/z) 387,9 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-N-(2,2-дифторетил)-1-метил-1H-індазол-3-аміну (74B):

N-(7-бром-1-метил-1H-індазол-3-іл)-N-(2,2-дифторетил)-2,2,2-трифторацетамід (0,18 г, 0,47 ммоль) розчиняли у MeOH (2 мл) та піддавали впливу водного NaOH (1M, 3 мл). Через 10 хвил. реакційну суміш нейтралізували та розділяли між EtOAc та 20 % водним KH₂PO₄. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки, яку використовували напряму на наступній стадії. МС (m/z) 290,1 [M+H]⁺.

Синтез N-(2,2-дифторетил)-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (74C):

Титульну сполуку (74C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 27D з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 74B. МС (m/z) 338,1 [M+H]⁺.

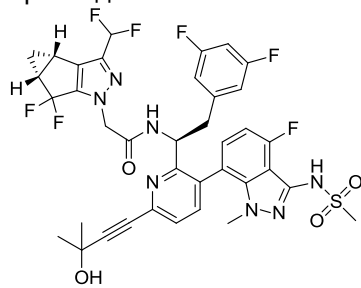


Синтез N-((S)-1-(3-(2,2-дифторетил)аміно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (74D):

Титульну сполуку (36C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 27G з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 14B та сполуки 74C. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,75 (d), 7,67 (dd), 7,52 (dd), 7,18 (d), 7,04 (t), 6,95 (t), 6,85 – 6,49 (m), 6,39 – 6,26 (m), 6,26 – 6,20 (m), 6,12 – 6,04 (m), 5,99 – 5,91 (m), 5,32 – 5,22 (m), 5,05 (t), 4,74 (s), 3,79 – 3,56 (m), 3,23 – 3,11 (m), 3,07 (dd), 3,00 – 2,89 (m), 2,88 (s), 2,54 – 2,38 (m), 1,64 (s), 1,44 – 1,27 (m), 1,13 – 0,94 (m).

МС (m/z) 772,5 [M+H]⁺.

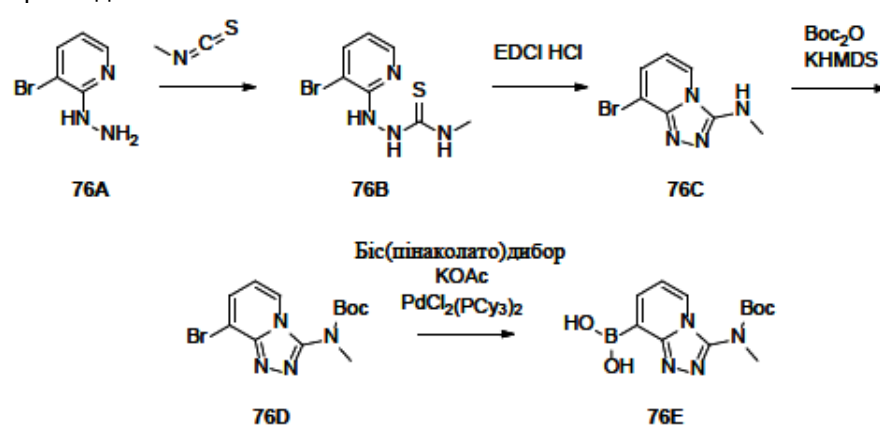
Приклад 75.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(4-фтор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (75):

Титульну сполуку (75) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 132C з Прикладу 132, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (dd), 7,72 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,21 (dd), 6,87 – 6,81 (m), 6,80 – 6,71 (m), 6,69 (s), 6,66 – 6,59 (m), 6,58 (s), 6,55 (s), 6,45 – 6,34 (m), 5,35 – 5,27 (m), 5,03 – 4,96 (m), 4,88 (s), 4,77 (s), 4,72 (d), 3,27 – 3,08 (m), 3,03 – 2,92 (m), 2,56 – 2,37 (m), 1,94 (s), 1,64 (d), 1,44 – 1,26 (m), 1,13 – 1,06 (m), 1,05 – 0,98 (m). МС (m/z) 804,1 [M+H]⁺.

Приклад 76.



Синтез 2-(3-бромпіридин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоаміду (76В):

3-Бром-2-гідразиніліпіридин (1500 мг, 7,98 ммоль) розчиняли у ДХМ (50 мл) та піддавали впливу метилізоціонату (700 мг, 9,57 ммоль) у ДХМ, додаючи його по краплям. Реакційну суміш нагрівали до 45 °С та перемішували впродовж 2 год. Після охолодження до температури повітря, тверді речовини фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 261.0 [M+H]⁺.

Синтез 8-бром-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміну (76С):

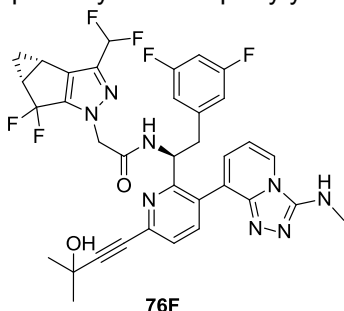
2-(3-Бромпіридин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоамід (1,6 г, 6,1 ммоль) піддавали впливу EDCI HCl (1,76 г, 9 ммоль) у толуолі та нагрівали до 105 °С. Через 1 год. гарячий толуол зливали з осаду. До осаду додавали H₂O (50 мл). Суміш ретельно змішували та нагрівали до 100 °С впродовж 15 хвилин. Після охолодження до 0 °С отримані тверді речовини фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 227.1 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил-(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)(метил)карбамату (76D):

8-бром-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-амін (0,55 г, 2,42 ммоль) розчиняли у ДМФА (10 мл) та піддавали впливу KHMDS (0,58 г, 2,91 ммоль). Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,79 г, 3,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі повітря впродовж 2 днів. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 326.9 [M+H]⁺.

Синтез (3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-боронової кислоти (76E):

Трет-бутил-(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)(метил)карбамат (0,46 г, 1,41 ммоль) об'єднували з біс(пінаколато)дибором (0,54 г), КОАс (0,41 г, 0 моль) та $\text{PdCl}_2(\text{PCu}_3)_2$ (0,05 г) у діоксані та ДМФА. Реакційну суміш газували аргонном впродовж 10 хвилин та потім нагрівали до 140 градусів С впродовж 2 год. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді неочищеного продукту, що містить побічні продукти. Зазначену речовину використовували напряду у наступній реакції. МС (m/z) 293.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

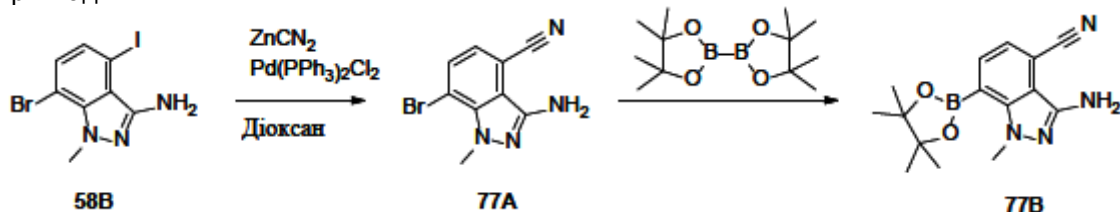


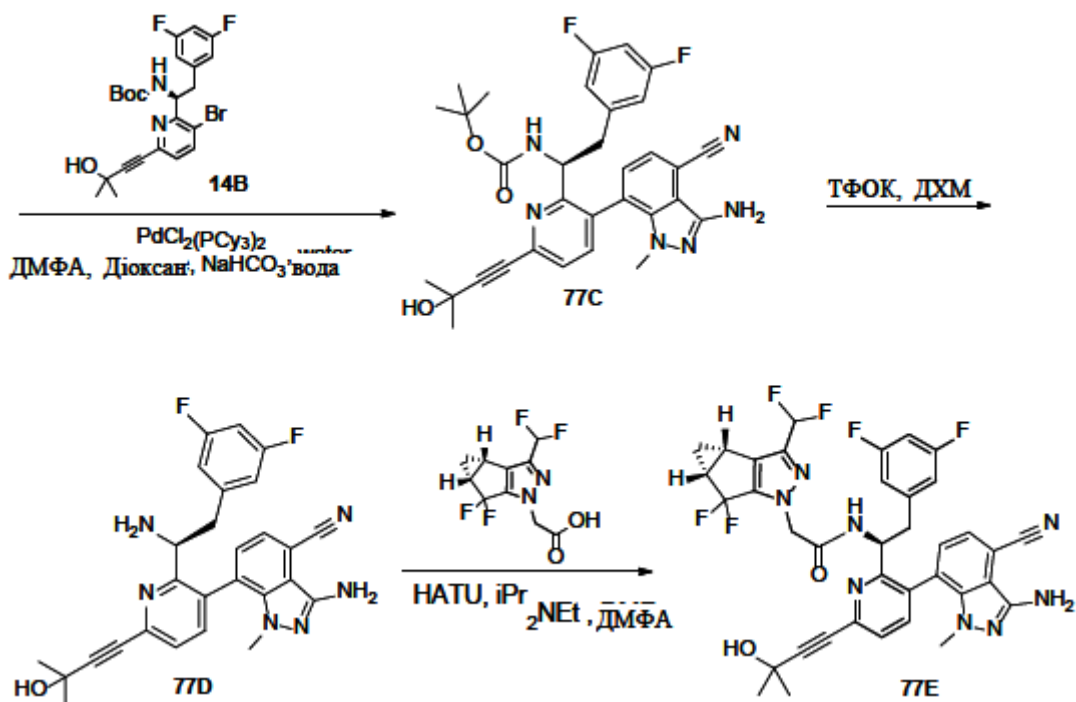
76F

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-(метиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-іл)-піридин-2-іл)етил)ацетаміду (76F):

Титульну сполуку (76F) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 27G з Прикладу 27, із застосуванням сполуки 14B та сполуки 76E. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,88 (d), 8,22 (d), 7,75 (d), 7,56 (d), 7,37 (s), 7,18 (t), 6,67 (t), 6,70 – 6,59 (m), 6,55 – 6,44 (m), 5,31 – 5,17 (m), 4,69 (d), 3,23 – 3,08 (m), 2,55 – 2,39 (m), 1,63 (s), 1,46 – 1,25 (m), 1,08 – 1,00 (m). MS (m/z) 709,2 [M+H]⁺.

Приклад 77.





Синтез 3-аміно-7-бром-1-метил-1Н-індазол-4-карбонітрилу (77A):

До сполуки 58B (3 г, 8,5 ммоль) у діоксані (32 мл) та ДМФА (32 мл) додавали цинк (6,7 г, 102,3 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (600 мг, 0,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 160 °С, та додавали ZnCN_2 (500 мг, 4,3 ммоль). Через годину додавали ще аліквоту ZnCN_2 (500 мг, 4,3 ммоль). Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3-аміно-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазол-4-карбонітрилу (77B):

Титульну сполуку (77B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19C з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 77A. МС (m/z) 299,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-ціано-1-метил-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (77C):

Титульну сполуку (77C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 77B. МС (m/z) 587,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

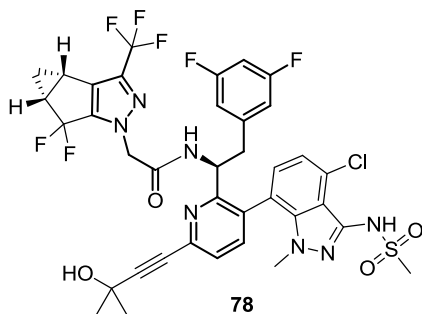
Синтез (S)-3-аміно-7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1Н-індазол-4-карбонітрилу (77D):

Титульну сполуку (77D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 77C. МС (m/z) 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-ціано-1-метил-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (77E):

Титульну сполуку (77E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 77D та 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,54 (t), 7,52 – 7,45 (m), 7,33 (d), 7,19 (t), 6,85 (t), 6,71 – 6,62 (m), 6,49 (d), 6,24 – 6,17 (m), 6,15 (d), 5,47 (d), 4,99 – 4,88 (m), 4,78 – 4,68 (m), 3,12 (s), 3,03 – 2,94 (m), 2,92 (s), 2,56 – 2,39 (m), 1,72 (s), 1,42 (q), 1,21 – 1,10 (m) МС (m/z) 733,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

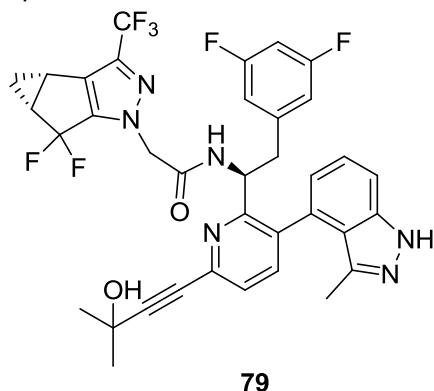
Приклад 78.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (78):

Титульну сполуку (78) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19G з Прикладу 19, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 – 7,46 (m), 7,32 – 7,24 (m), 7,24 – 7,15 (m), 6,92 (d), 6,71 – 6,62 (m), 6,48 (s), 6,27 – 6,17 (m), 6,08 (d), 5,55 (d), 4,98 (q), 4,79 (d), 4,73 (d), 3,56 (d), 3,40 (d), 3,27 (s), 3,07 – 2,91 (m), 2,66 – 2,40 (m), 1,71 (s), 1,44 (q), 1,28 – 1,15 (m). МС (m/z) 838,9 [M+H]⁺.

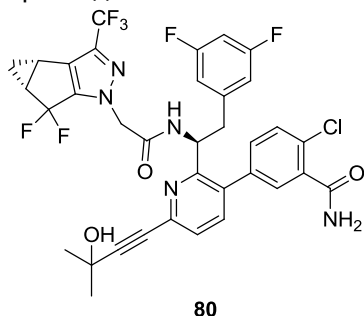
Приклад 79.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-метил-1H-індазол-4-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (79):

Титульну сполуку (79) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 20F з Прикладу 20, із застосуванням (3-карбамоїл-4-хлорфеніл)боронової кислоти та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (d), 8,61 (d), 7,63 (dd), 7,56 – 7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56 – 6,45 (m), 6,31 (d), 6,27 – 6,20 (m), 5,39 (dt), 5,10 – 4,99 (m), 4,76 (s), 3,18 – 3,04 (m), 2,97 – 2,83 (m), 2,58 – 2,42 (m), 1,86 (s), 1,64 (d), 1,60 (s), 1,48 – 1,33 (m), 1,18 – 1,11 (m), 1,11 – 1,03 (m). МС (m/z) 711,7 [M+H]⁺.

Приклад 80.

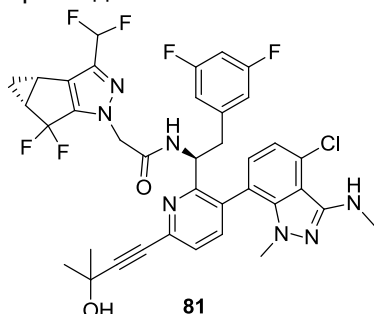


Синтез 2-хлор-5-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-

гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)бензаміду (80):

Титульну сполуку (80) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням (3-карбамоїл-4-хлорфеніл)боронової кислоти та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,86 (d), 7,54 (d), 7,46 (dd), 7,17 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,70 (tt), 6,44 – 6,34 (m), 5,35 (dd), 4,84 (d), 3,19 – 3,00 (m), 2,57 – 2,42 (m), 1,62 (s), 1,46 – 1,36 (m), 1,15 – 1,06 (m). МС (m/z) 736,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

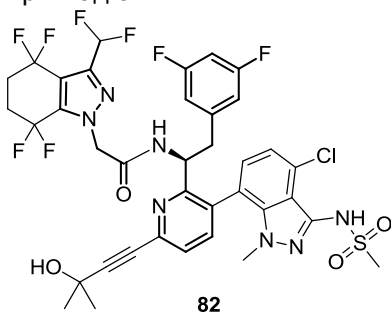
Приклад 81.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метиламіно)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (81):

Титульну сполуку (81) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, описаним у Прикладі 68, із застосуванням 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (19B) замість 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну (33A). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,90 – 7,86 (m), 7,86 – 7,80 (m), 7,71 (dd), 7,55 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,12 (m), 6,84 – 6,77 (m), 6,77 – 6,70 (m), 6,70 – 6,67 (m), 6,66 – 6,62 (m), 6,56 (s), 6,54 (s), 6,47 – 6,41 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,22 (dd), 5,05 (t), 4,76 (d), 4,71 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,14 – 3,03 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,85 (s), 2,46 (ddt), 1,64 (s), 1,44 – 1,33 (m), 1,11 – 0,97 (m). МС (m/z) 756,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

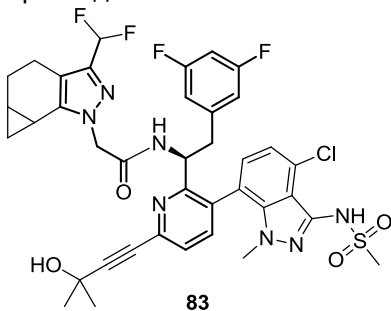
Приклад 82.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (82):

Титульну сполуку (82) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19G з Прикладу 19, із застосуванням 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ : 7,60 – 7,47 (m), 7,31 – 7,16 (m), 7,02 – 6,80 (m), 6,72 – 6,59 (m), 6,51 – 6,43 (m), 6,27 – 6,12 (m), 5,66 – 5,52 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,94 (d), 3,40 (s), 3,38 (s), 3,28 (t), 3,07 (s), 3,01 – 2,89 (m), 2,63 – 2,42 (m), 2,03 (s), 1,71 (s). МС (m/z) 858,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

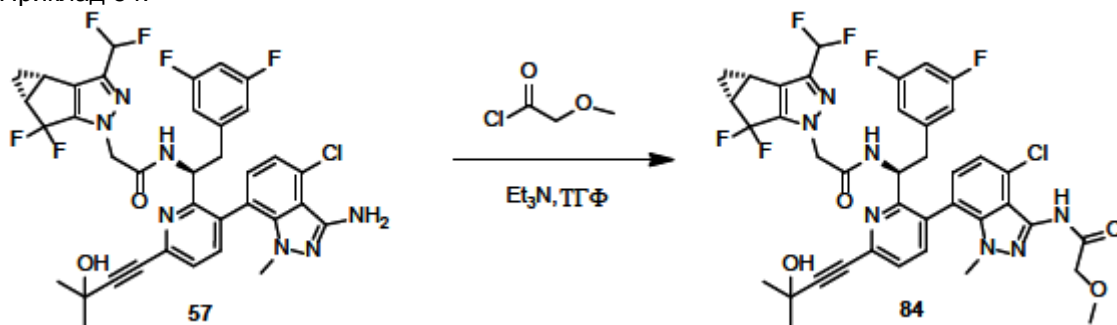
Приклад 83.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-5,5а, 6,6а-тетрагідроциклопропа[г]індазол-1(4H)-іл)ацетаміду (83):

Титульну сполуку (83) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19G з Прикладу 19, із застосуванням 2-(3-(дифторметил)-5,5а, 6,6а-тетрагідроциклопропа[г]індазол-1(4H)-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ : 7,55-7,43 (m), 7,38 (d), 7,29 (d), 7,18 (d), 6,96 (dd), 6,86 (d), 6,72 (d), 6,67-6,59 (m), 6,57 (d), 6,29 (d), 6,18 (td), 4,94 (dq), 4,84-4,79 (m), 4,76 (s), 3,39 (d), 3,30 (s), 3,24 (s), 3,07 (d), 3,01-2,89 (m), 2,89-2,74 (m), 2,63-2,47 (m), 2,29-2,08 (m), 1,82-1,62 (m), 1,71 (d), 1,05 (td), 0,96 (td), 0,74 (q), 0,65 (q). МС (m/z) 798,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

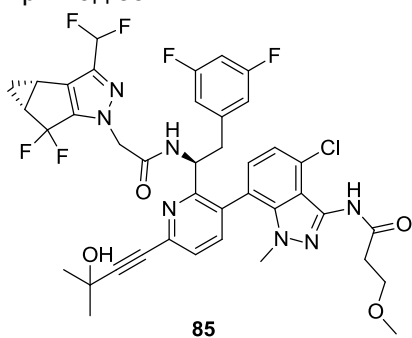
Приклад 84.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-меток시아цетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4а, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (84):

У реакційний флакон, який містить сполуку 57 (13 мг, 0,017 ммоль) у ТГФ (0,25 мл) додавали 2-меток시아цетилхлорид (2 мг, 0,019 ммоль) та триетиламін (0,004 мл, 0,026 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання більшої частини 57. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та розчиняли у метанолі, та піддавали впливу декількох крапель 2М NaOH впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш потім підкисляли ТФОК та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 84 у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72-8,67 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,87 – 6,59 (m), 6,50 – 6,36 (m), 5,32-5,25 (m), 5,02 – 4,94 (m), 4,72 (dd), 4,14 (d), 3,56 (s), 3,34 (s), 3,15 (dd), 3,05 – 2,93 (m), 2,51 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,31 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m). МС (m/z) 815,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

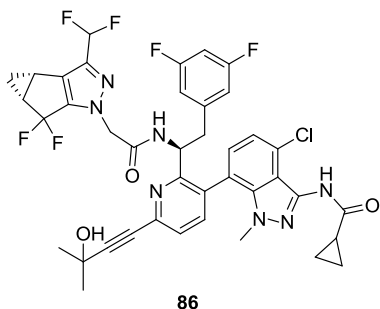
Приклад 85.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4а, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-3-метоксипропанаміду (85):

Титульну сполуку (85) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням 3-метоксипропанойлхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75-8,65 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,21 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,47 – 6,35 (m), 5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,79 – 4,63 (m), 3,79 – 3,73 (m), 3,39 (s), 3,14 (dd), 3,05 – 2,93 (m), 2,76 – 2,68 (m), 2,51 – 2,39 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m). МС (m/z) 829,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 86.

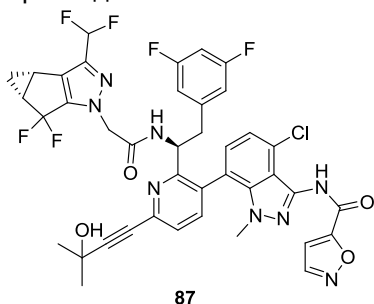


86

Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (86):

Титульну сполуку (86) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням циклопропанкарбонілхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75-8,52 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,35-5,21 (m), 4,98 (t), 4,79 – 4,63 (m), 3,14 (dd), 3,00 (d), 2,53 – 2,39 (m), 1,90 (s), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,06 – 0,96 (m), 0,90 (s). МС (m/z) 811,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 87.

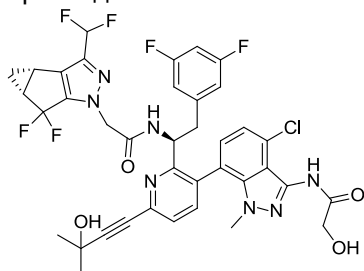


87

Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)ізоксазол-5-карбоксаміду (87):

Титульну сполуку (87) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням ізоксазол-5-карбонілхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (t), 8,60 (s), 7,72 (dd), 7,55 (dd), 7,24 – 7,07 (m), 6,87 – 6,61 (m), 6,60 – 6,37 (m), 5,35-5,25 (m), 5,00 (t), 4,79 – 4,64 (m), 3,37 (s), 3,21 – 3,12 (m), 3,08 – 2,95 (m), 2,52 – 2,39 (m), 1,92 (d), 1,64 (d), 1,42-132 (m), 1,08 (s), 1,02 (s). МС (m/z) 838,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 88.



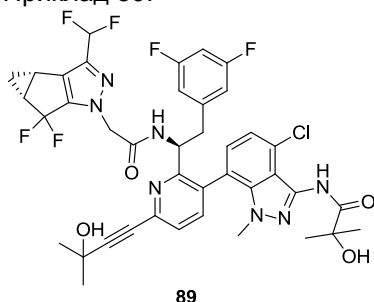
88

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-гідроксиацетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (88):

Титульну сполуку (88) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням 2-хлор-2-оксоетилацетату. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,87 – 6,58 (m), 6,50 – 6,35 (m), 5,25-5,31 (m), 4,99 (t), 4,76 (d), 4,68 (s), 4,21 (d), 3,34 (s), 3,30 – 3,11 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,51 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,33 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m).

MC (m/z) 802,1 [M+H]⁺.

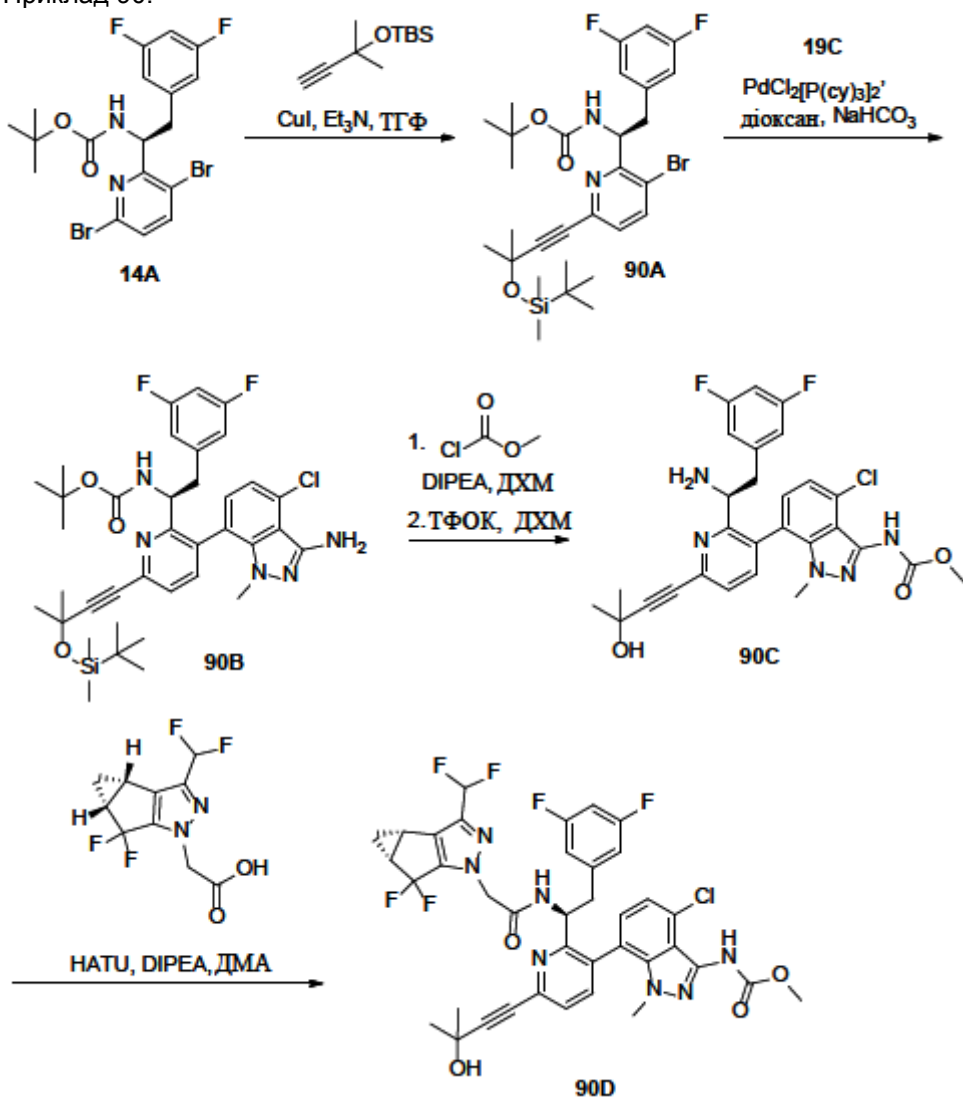
Приклад 89.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду (89):

Титульну сполуку (89) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням 1-хлор-2-метил-1-оксипропан-2-іацетату. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75-8,65 (m), 7,70 (t), 7,54 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,66 (m), 6,49 – 6,36 (m), 5,30-5,22 (m), 4,99 (t), 4,75 (d,), 4,67 (s), 3,35 (s), 3,28 – 3,12 (m), 3,04 – 2,93 (m), 2,49 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,51 (dd), 1,43 – 1,33 (m), 1,08 (s), 1,05 – 0,98 (m). МС (m/z) 829,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 90.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-

іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (90A):

Титульну сполуку (90A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (14B) з Прикладу 14, із застосуванням трет-бутилдиметил((2-метилбут-3-ин-2-іл)окси)силану. МС (m/z) 609,10 [M+H]⁺.

5 Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (90B).

Титульну сполуку (90B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (19E) з Прикладу 19, із застосуванням (S)-трет-бутил-
10 (1-(3-бром-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (90A) та 4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (19C). МС (m/z) 710,01 [M+H]⁺.

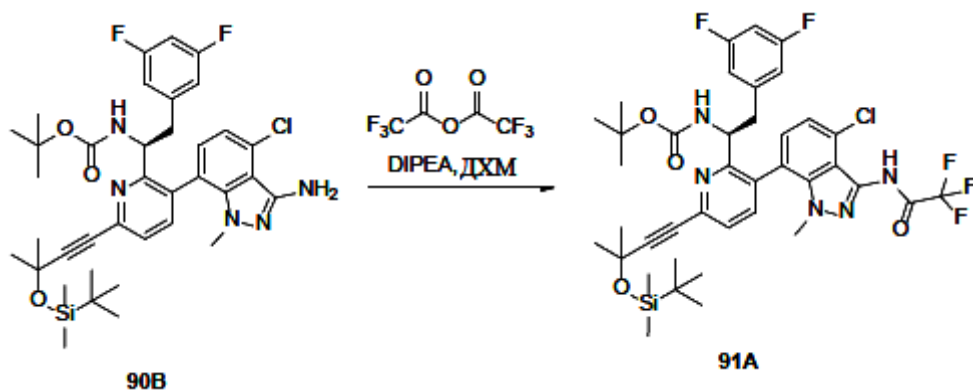
Синтез (S)-метил-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)карбамату (90C):

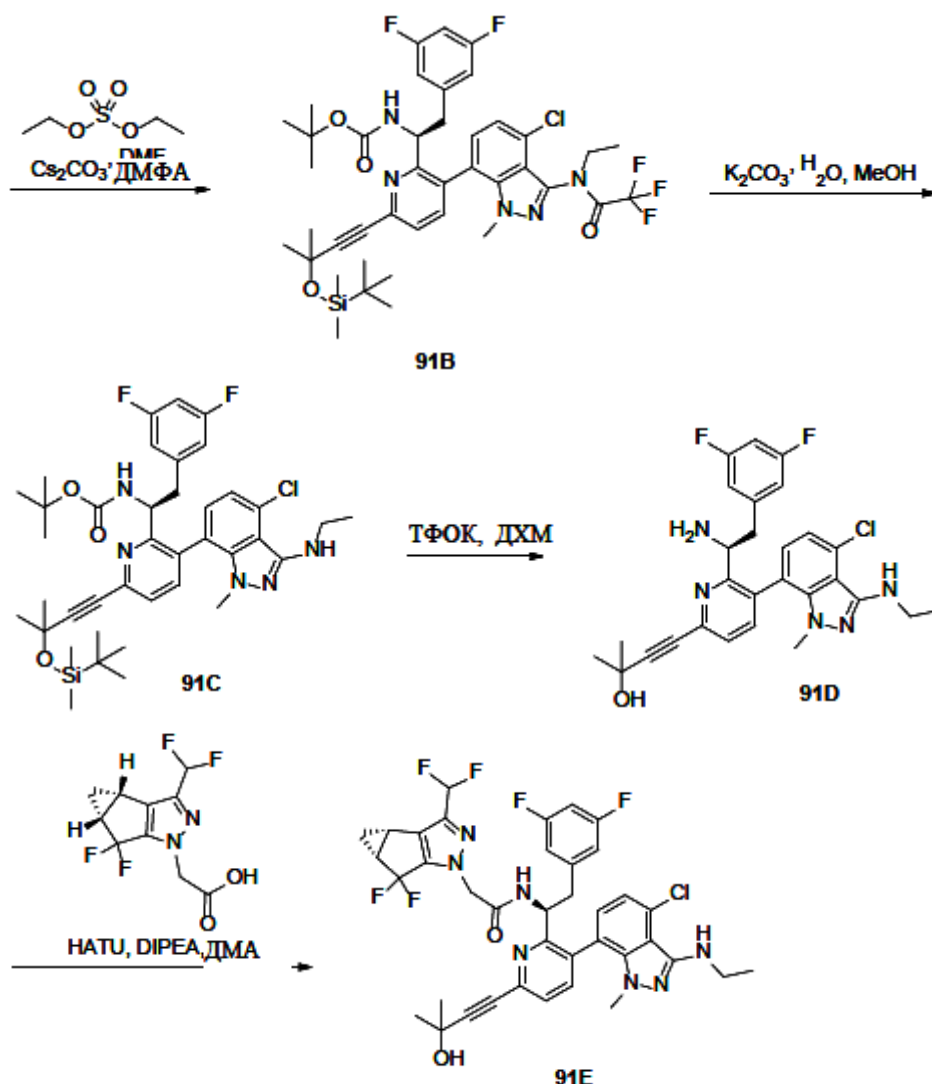
15 До розчину (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (90B) (20 мг, 0,03 ммоль) та DIPEA (0,08 мкл, 0,06 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) додавали метилхлорформат (3,27 мкл, 0,04 ммоль). Після перемішування впродовж ночі додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл), та реакційну суміш
20 перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували, екстрагували етилацетатом та підлучували 2М водним K₂CO₃. Органічний шар промивали 0,5М NaCl та висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт у вигляді суміші атропоізомерів використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 554,13 [M+H]⁺.

25 Синтез метил-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)карбамату (90D):

Титульну сполуку (90D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі
30 способом, описаним для синтезу сполуки (33F) з Прикладу 33, із застосуванням (S)-метил-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)карбамату (90C) та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,72 (d), 8,66 (d), 7,74 – 7,63 (m), 7,59 – 7,48 (m), 7,20 – 7,14 (m), 7,07 (d), 6,87 –
35 6,53 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,35 – 5,26 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,80 – 4,64 (m), 3,75 (d), 3,33 (s), 3,28 – 3,07 (m), 2,99 (q), 2,53 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,50 – 1,28 (m), 1,09 (d), 1,06 – 0,99 (m). МС (m/z) 800,15 [M+H]⁺.

Приклад 91.





Синтез (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (91A).

До розчину (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (90B) (93 мг, 0,13 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) додавали DIPEA (34,14 мкл, 0,2 ммоль) та потім трифтороцетовий ангідрид (25,5 мкл, 0,18 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год., продукт екстрагували дихлорметаном та водою. Органічний шар висушували Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 806,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (91B).

До розчину (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (91A) (20 мг, 0,02 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали карбонат цезію (20,2 мг, 0,06 ммоль) та потім діетилсульфат (4,6 мг, 0,03 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш екстрагували етилацетатом та водою. Органічний шар висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-3-(етиламіно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (91C).

До розчину (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-

(4-хлор-3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (21 мг) (91B) у метанолі (0,5 мл) додавали 2М водний K_2CO_3 (0,25мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували під вакуумом. Суміш екстрагували етилацетатом та водою. Органічний шар висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

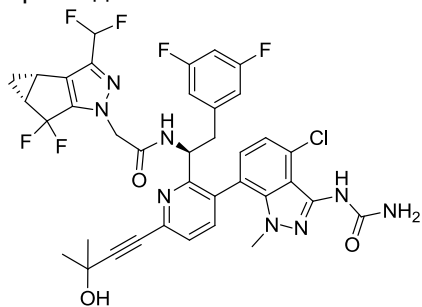
Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(4-хлор-3-(етиламіно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (91D).

Титульну сполуку (91D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (90C) з Прикладу 90, із застосуванням (S)-трет-бутил-(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-3-(етиламіно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (91C). МС (m/z) 524,55 $[M+H]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(етиламіно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (91E)

Титульну сполуку (91E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (90D) з Прикладу 90, із застосуванням (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(4-хлор-3-(етиламіно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (91D). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,73 – 7,60 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,12 (d), 7,04 (d), 6,93 (d), 6,85 – 6,79 (m), 6,78 – 6,71 (m), 6,71 – 6,66 (m), 6,67 – 6,58 (m), 6,58 – 6,53 (m), 6,49 – 6,32 (m), 6,32 – 6,28 (m), 5,26 – 5,20 (m), 5,04 (t), 4,80 – 4,67 (m), 4,10 (q), 3,42 – 3,28 (m), 3,27 – 3,17 (m), 3,17 – 3,05 (m), 3,05 – 2,91 (m), 2,82 (s), 2,53 – 2,40 (m), 2,01 (s), 1,64 (s), 1,41 – 1,21 (m), 0,96 – 0,82 (m). МС (m/z) 770,15 $[M+H]^+$.

Приклад 92.

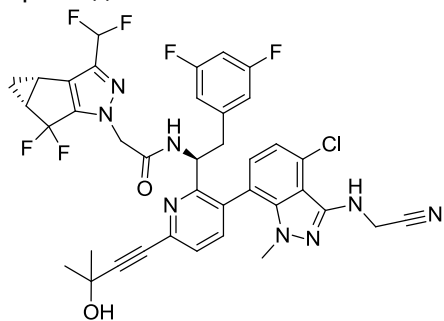


92

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-уреїдо-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (92).

До розчину N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (57) (30 мг, 0,04 ммоль) у оцтовій кислоті (0,4 мл) додавали розчин ціанату калію (3,9 мг, 0,049 ммоль) у воді (0,05 мл). Після перемішування при 50 °C впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту у вигляді суміші атропоізомерів. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (dd), 7,69 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,10 (m), 7,04 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,47 – 6,32 (m), 5,31 – 5,22 (m), 5,03 – 4,92 (m), 4,76 (s), 4,72 (d), 3,28 (s), 3,18 – 3,10 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,94 (s), 2,53 – 2,40 (m), 1,64 (s), 1,46 – 1,25 (m), 1,12 – 1,05 (m), 1,05 – 0,99 (m). МС (m/z) 785,15 $[M+H]^+$.

Приклад 93.

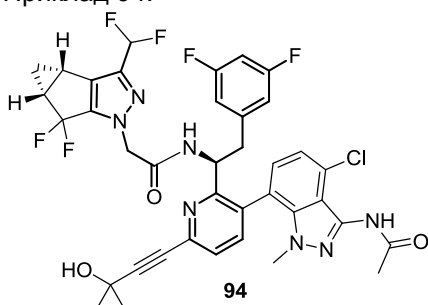


93

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-((ціанометил)аміно)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (93).

Титульну сполуку (93) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (91D) з Прикладу 91, із застосуванням бромацетонітрилу замість діетилсульфату під час синтезу сполуки (91B). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (d), 8,63 – 8,55 (m), 7,67 (dd), 7,56 – 7,48 (m), 7,11 (d), 6,99 (d), 6,86 (dd), 6,78 – 6,72 (m), 6,70 (d), 6,67 – 6,60 (m), 6,57 (d), 6,45 – 6,31 (m), 5,35 – 5,28 (m), 5,08 – 5,00 (m), 4,77 (s), 4,73 (s), 4,35 – 4,23 (m), 3,20 (s), 3,12 (dd), 3,05 – 2,92 (m), 2,89 (s), 2,54 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,44 – 1,30 (m), 1,12 – 1,07 (m), 1,07 – 1,01 (m). МС (m/z) 828,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

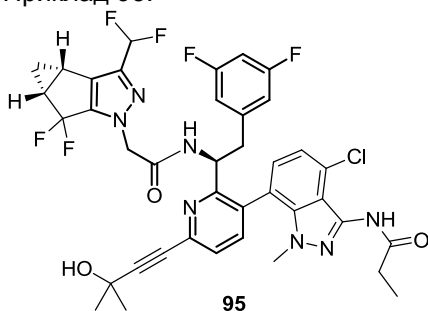
Приклад 94.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-ацетамідо-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (94):

Титульну сполуку (94) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням ацетилхлориду. ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ : 7,63 – 7,57 (m), 7,54 – 7,48 (m), 7,25 – 7,22 (m), 6,97 (d), 6,70 (t), 6,70 – 6,63 (m), 6,48 (t), 6,24 (d), 6,19 (d), 6,15 (d), 5,63 – 5,55 (m), 4,99 (q), 4,76 (d), 4,70 (d), 3,29 (s), 3,09 – 2,94 (m), 2,55 – 2,40 (m), 2,30 (d), 1,72 (d), 1,41 (q), 1,21 – 1,12 (m). МС (m/z) 784,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

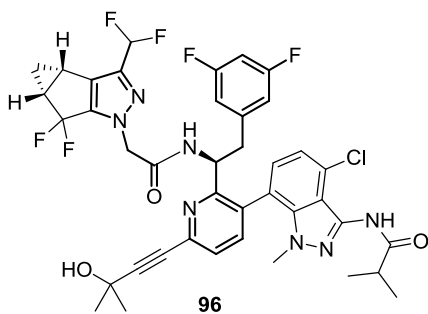
Приклад 95.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)пропіонаміду (95):

Титульну сполуку (95) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням пропіонілхлориду. ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ : 7,62 – 7,43 (m), 7,35 – 7,17 (m), 6,95 (d), 6,71 (t), 6,69 – 6,62 (m), 6,53 – 6,44 (m), 6,30 – 6,16 (m), 6,12 (d), 5,61 – 5,50 (m), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,70 (d), 3,28 (s), 3,07 (s), 2,95 (d), 2,56 (qd), 2,61 – 2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,36 – 1,21 (m), 1,20 – 1,08 (m). МС (m/z) 798,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

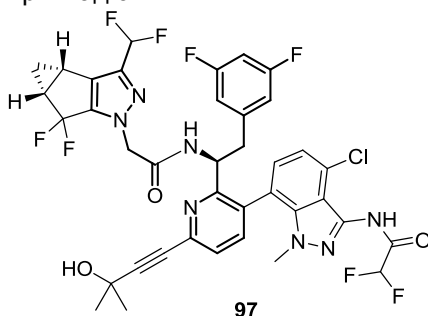
Приклад 96.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)ізобутирамід (96):

Титульну сполуку (96) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням ізобутирилхлориду. ^1H ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,59 – 7,52 (m), 7,48 (dd), 7,31 – 7,23 (m), 7,22 (s), 6,94 (d), 6,70 (t), 6,69 – 6,61 (m), 6,48 (d), 6,22 (d), 6,18 (d), 6,11 (d), 5,56 (d), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,28 (s), 3,15 (s), 3,09 (s), 2,96 (d), 2,72 (s), 2,55 – 2,40 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,33 (s), 1,21 – 1,13 (m). МС (m/z) 813,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

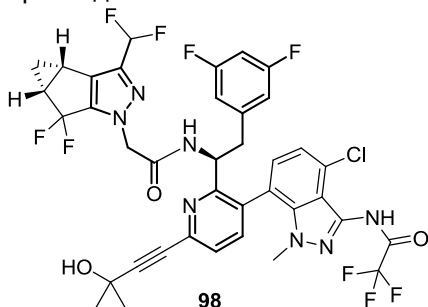
Приклад 97.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2-дифторацетамід (97):

Титульну сполуку (97) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням 2,2-дифтороцетового ангідриду. ^1H ЯМР (Хлороформ-d) δ : 8,80 (d), 7,63 – 7,55 (m), 7,54 – 7,46 (m), 7,43 – 7,30 (m), 7,30 – 7,23 (m), 6,99 (d), 6,71 (t), 6,70 – 6,63 (m), 6,53 – 6,46 (m), 6,25 (d), 6,19 (d), 6,17 – 6,11 (m), 6,04 – 5,95 (m), 5,65 – 5,53 (m), 4,98 (q), 4,79 – 4,73 (m), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,12 (s), 3,07 – 2,94 (m), 2,60 – 2,34 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,26 (s), 1,23 – 1,12 (m). МС (m/z) 820,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 98.

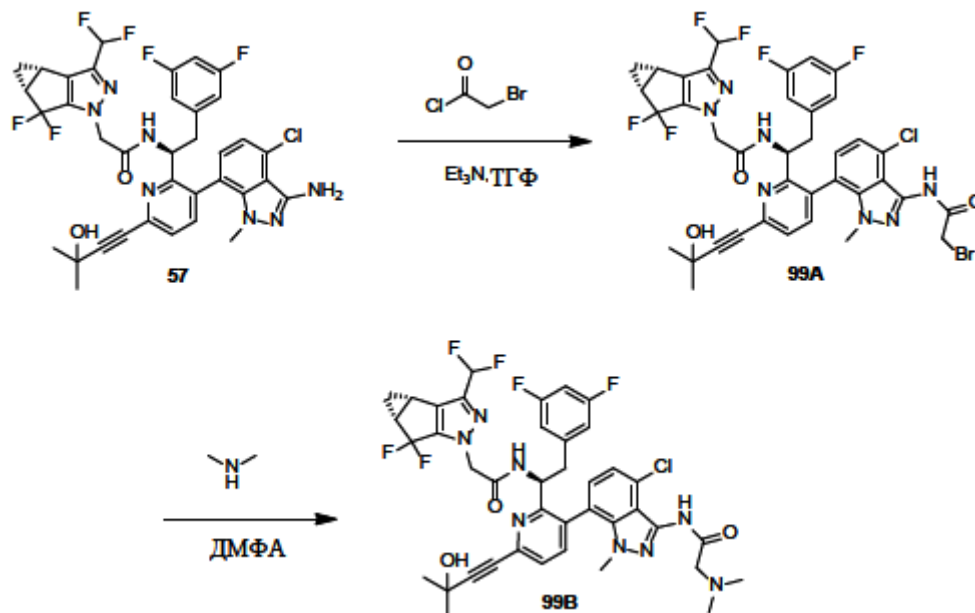


Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифторацетамід (98):

Титульну сполуку (98) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням 2,2,2-трифтороцетового ангідриду. ^1H ЯМР (Хлороформ-d) δ : 8,77 – 8,72 (m), 8,69 – 8,63 (m), 7,56 –

7,43 (m), 7,31 – 7,19 (m), 7,18 – 7,06 (m), 7,01 – 6,95 (m), 6,71 (t), 6,70 – 6,61 (m), 6,52 – 6,45 (m), 6,24 – 6,16 (m), 6,11 (d), 5,60 – 5,52 (m), 4,93 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,32 (s), 3,10 (s), 3,01 – 2,91 (m), 2,57 – 2,38 (m), 2,23 – 2,02 (m), 1,72 (s), 1,47 – 1,37 (m), 1,25 (s), 1,22 – 1,12 (m). МС (m/z) 838,8 [M+H]⁺.

5 Приклад 99.



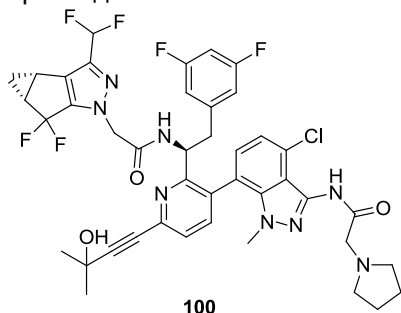
Синтез 2-бром-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)ацетаміду (99A):

У реакційний флакон, який містить сполуку 57 (32 мг, 0,043 ммоль) у ТГФ (0,25 мл), додавали 2-бромацетилхлорид (7 мг, 0,047 ммоль) та триетиламін (0,009 мл, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання більшої частини 57. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та використовували для наступної реакції. МС (m/z) 862,1 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-(диметиламіно)ацетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (99B):

Неочищену речовину 99A розчиняли у ДМФА (0,1 мл) та піддавали впливу надлишку диметиламіну при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш потім підкисляли ТФОК та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 99B у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,90 – 8,69 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,23 – 7,06 (m, 1H), 6,89 – 6,59 (m, 2H), 6,53 – 6,29 (m, 3H), 5,03–4,93 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,38 – 2,96 (m, 9H), 2,91–2,73 (m, 2H), 2,61 – 2,33 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 1,15 – 0,98 (m, 1H). МС (m/z) 829,2 [M+H]⁺.

Приклад 100.

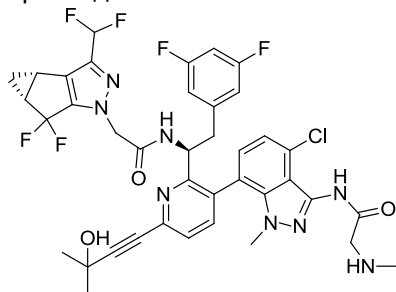


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(2-(піролідін-1-іл)ацетамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (100):

іл)ацетаміду (100):

Титульну сполуку (100) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 99В з Прикладу 99, із застосуванням піролідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,87 – 8,69 (m), 7,73-7,68 (m), 7,59-7,49 (m), 7,20 (s,), 7,10 (s), 6,90 – 6,69 (m), 6,45 – 6,32 (m), 5,30-5,25 (m), 5,03-4,98 (m), 4,79 – 4,63 (m), 4,37 (s), 3,82-3,64 (m), 3,35 (s), 3,24 – 3,19 (m), 3,01 (s), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,30-2,13(m), 1,64 (d), 1,42-1,25 (m), 1,10 (s), 1,00 (s). МС (m/z) 854,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 101.

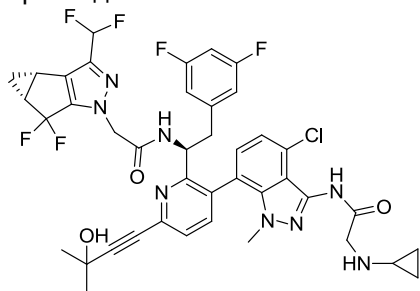


101

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(2-(метиламіно)ацетамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (101):

Титульну сполуку (101) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 99В з Прикладу 99, із застосуванням метиламіну. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85-8,65 (m), 7,79-7,62 (m), 7,60-7,50 (m), 7,21-7,15 (m), 7,13-7,09 (m), 6,91-6,50 (m), 6,45-6,23 (m), 5,32-5,21 (m), 5,00-4,98 (m), 4,82-4,68 (m), 4,20-4,15 (s), 4,14-4,08 (s), 3,35 (s), 3,13 – 3,08 (m), 3,03 – 2,98 (m), 2,81 (s), 2,48-2,43 (m), 1,64 (d), 1,50-1,29 (m), 1,12-1,05 (m), 1,03-0,98 (m). МС (m/z) 814,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 102.

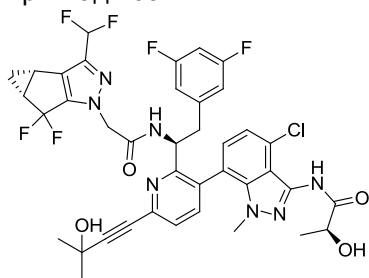


102

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-(циклопропіламіно)ацетамідо)-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (102):

Титульну сполуку (102) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 99В з Прикладу 99, із застосуванням циклопропіламіну. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 – 8,69 (m), 7,74 – 7,65 (m), 7,59 – 7,49 (m), 7,19 (s), 7,12 (s), 6,91 – 6,53 (m), 6,38 (m), 5,35-5,20 (m), 5,01-4,94 (m), 4,79 – 4,64 (m), 4,21 (s), 3,35 (s), 3,03 – 2,98 (m), 2,91 – 2,86 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,11 – 0,70 (m). МС (m/z) 840,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 103.

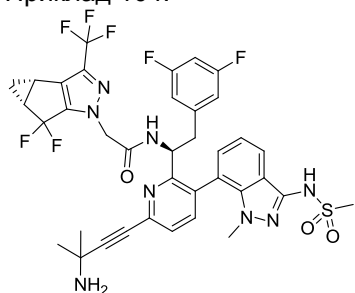


103

Синтез (S)-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-гідроксипропанаміду (103):

Титульну сполуку (103) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 84 з Прикладу 84, із застосуванням (S)-1-хлор-1-оксипропан-2-ілацетату. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72-8,64 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,66 (m), 6,50 – 6,36 (m), 5,30-5,25 9 (m), 4,99 (t), 4,75 (d), 4,68 (s), 4,38 – 4,28 (m), 3,33 (s), 3,26 – 3,12 (m)), 3,04 – 2,93 (m), 2,52 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,50 (dd), 1,43 – 1,31 (m), 1,10-1,05 (m), 1,04 – 0,98 (m). МС (m/z) 815,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 104.

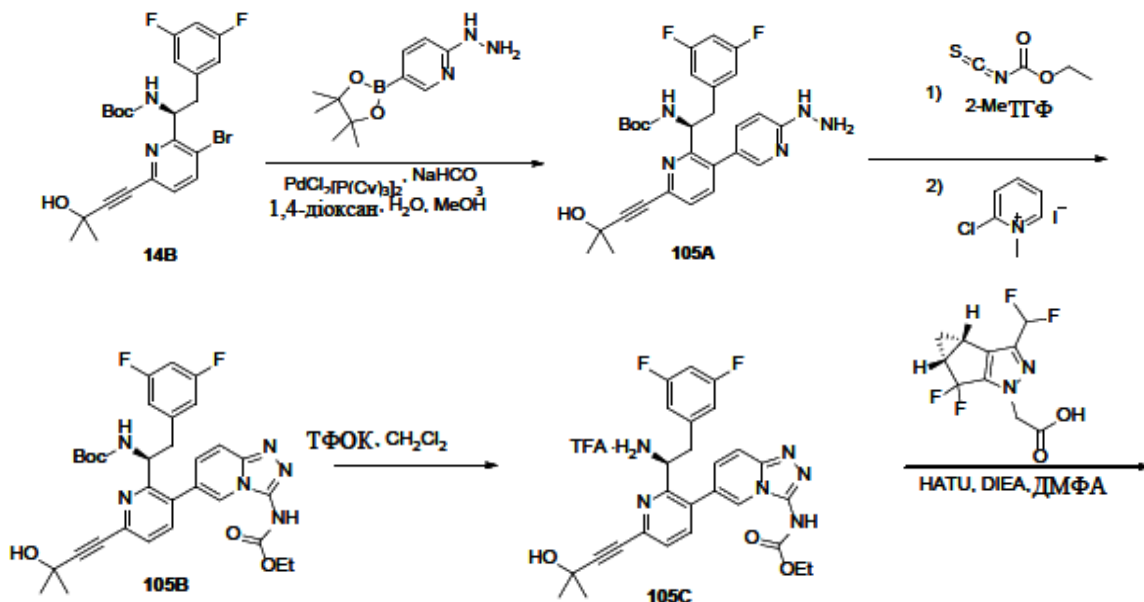


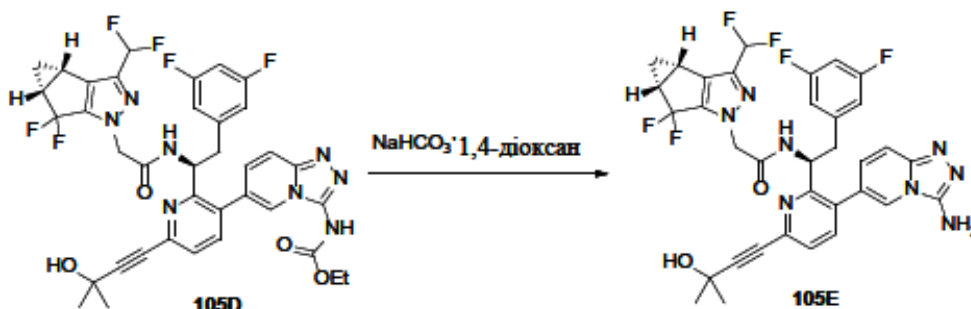
104

Синтез N-((S)-1-(6-(3-аміно-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (104).

Титульну сполуку (104) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (61) з Прикладу 61, із застосуванням 2-метилбут-3-ин-2-аміну. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 (d), 7,89 – 7,81 (m), 7,78 (t), 7,63 (dd), 7,27 (dd), 7,20 (dd), 7,10 (dd), 6,79 – 6,71 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,52 (dd), 6,40 – 6,27 (m), 5,33 – 5,24 (m), 5,02 (q), 4,80 – 4,68 (m), 3,32 (s), 3,28 – 3,20 (m), 3,18 (s), 3,16 – 3,10 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,83 (s), 1,47 – 1,36 (m), 1,15 – 1,10 (m), 1,08 – 1,02 (m). МС (m/z) 803,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 105.





Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6'-гідразиніл-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-[3,3'-біпіридин]-2-іл)етил)карбамату (105A):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 14B (50 мг, 0,1 ммоль), 2-гідразиніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (36 мг, 0,15 ммоль), карбонат калію (42 мг, 0,3 ммоль) та дихлорбіс(трициклогексилфосфін)-паладій(II) (4 мг, 0,005 ммоль). До суміші додавали 1,4-діоксан (2 мл), воду (0,5 мл) та MeOH (0,3 мл). Суміш нагрівали до 150 °С впродовж 10 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 105A. МС (m/z): 524,10 [M+H]⁺;

Синтез Вос-(S)-етил-(6-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)карбамату (105B):

До реакційної суміші сполуки 105A (28 мг, 0,053 ммоль) у 0,5 мл 2-метилтетрагідрофурану додавали етоксикарбонілізотіоціанат (7 мг, 0,053 ммоль), та реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 хвилини. Розчинник видаляли під вакуумом. Осад розчиняли у 0,5 мл метиленхлориду та до нього додавали йодид 2-хлор-1-метилпіридинію (12 мг, 0,046 ммоль) та потім триетиламін (0,08 мл, 0,057 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 хвилини. Розчинник видаляли під вакуумом та осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 105B. МС (m/z): 621,07 [M+H]⁺.

Синтез (S)-етил-(6-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)карбамату (105C):

Сполуку 105B (14 мг, 0,023 ммоль) розчиняли у 1 мл метиленхлориду, та до нього додавали 0,15 мл ТФОК. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин. Розчинник видаляли з одержанням титульної сполуки 105C у вигляді солі ТФОК. МС (m/z): 521,09 [M+H]⁺.

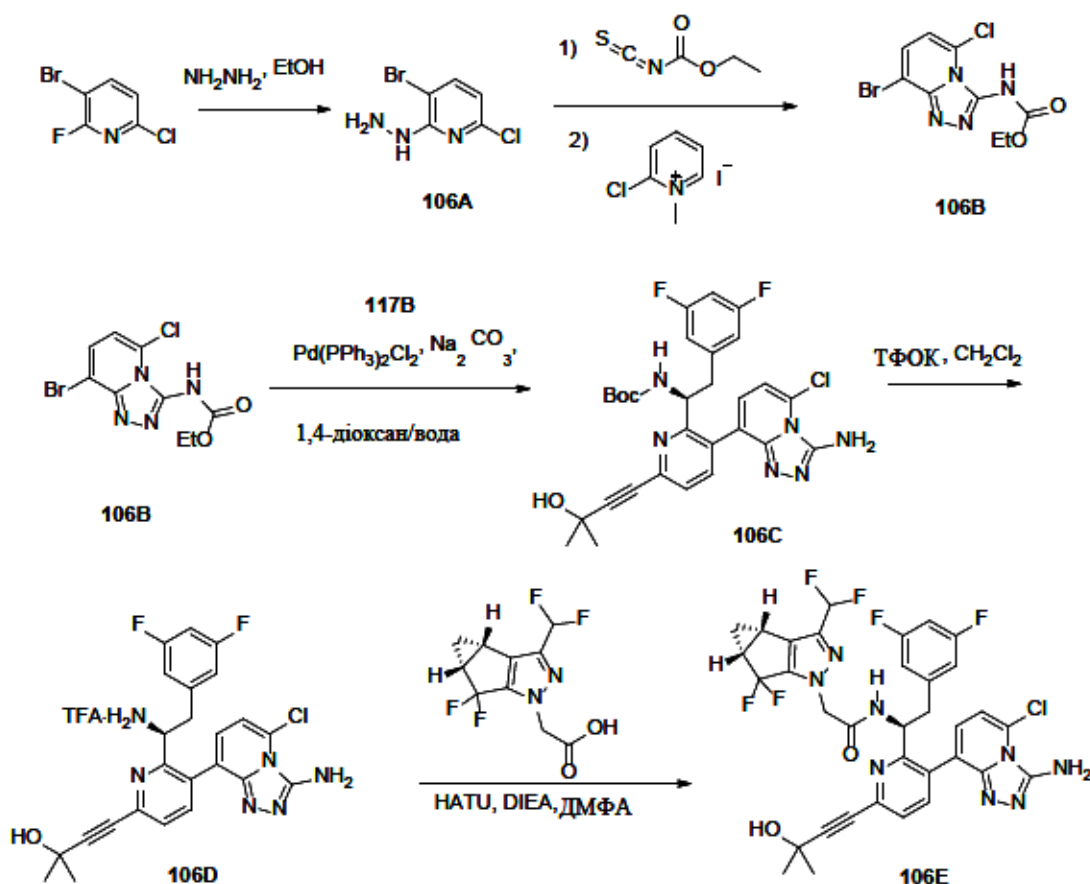
Синтез етил-(6-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)карбамату (105D):

Титульну сполуку (105D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-оцтової кислоти та сполуки 105C. МС (m/z) 767,18 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (105E):

Сполуку 105D (15,3 мг, 0,05 ммоль) розчиняли у 2 мл 1,4-діоксана, та до нього додавали 0,5 мл водного розчину 1M бікарбонату натрію. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 години при 140 °С. Розчинник видаляли, та осад очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 105E. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,08 (s), 7,81 – 7,60 (m), 7,57 – 7,38 (m), 6,77 – 6,70 (m), 6,61 (t), 6,52 – 6,35 (m), 5,36 (t), 4,81 (d), 3,15 (d), 2,59 – 2,27 (m), 1,63 (s), 1,48 – 1,20 (m), 1,10 – 0,78 (m). МС (m/z): 695,30 [M+H]⁺.

Приклад 106.



Синтез 3-бром-6-хлор-2-гідразинілпіридину (106А):

До суміші 3-бром-6-хлор-2-фторпіридину (6 г, 28,5 ммоль) у 200 мл етанолу додавали 14 мл гідразинмоногідрату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, та потім видаляли більшу частину розчинника. Осад збирали шляхом вакуумної фільтрації з одержанням титильної сполуки 106А. МС (m/z): 223,97 [M+H]⁺.

Синтез етил-(8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)карбамату (106В):

Титульну сполуку (106В) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 105В з Прикладу 105, із застосуванням сполуки 106А. МС (m/z) 321,01 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (106С):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 117В (48 мг, 0,1 ммоль), сполуку 106В (40 мг, 0,13 ммоль), карбонат натрію (33 мг, 0,03 ммоль) та PdCl₂[PPh₃]₂ (8 мг, 0,01 ммоль). До суміші додавали 2,5 мл 1,4-діоксану та 0,5 мл води. Суміш нагрівали до 170 °С впродовж 20 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титильної сполуки 106С. МС (m/z): 583,01 [M+H]⁺.

Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)-2-метилбут-3-ин-2-олу (106D):

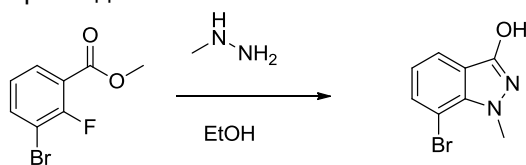
Титульну сполуку (106D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 105С з Прикладу 105, із застосуванням сполуки 106С. МС (m/z) 483,28 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (106Е):

Титульну сполуку (106Е) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37Е з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 106D. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,79 (d), 7,71 (d), 7,52 (d), 7,04 (d), 6,69 – 6,63 (m), 6,68 (t), 6,59 – 6,36 (m), 5,41 – 5,12 (m), 4,75 – 4,48 (m), 3,25 – 2,97 (m), 2,55 – 2,35 (m), 1,62 (s), 1,38

(q), 1,12 – 0,96 (m). МС (m/z): 729,24 [M+H]⁺.

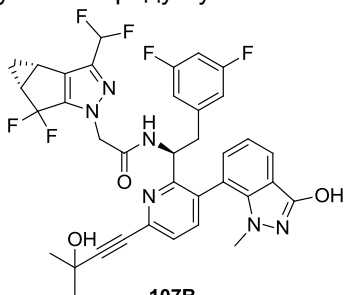
Приклад 107.



107A

Синтез 7-бром-1-метил-1H-індазол-3-олу (107A):

- 5 У реакційний флакон, який містить метил 3-бром-2-фторбензоат (1 г, 4,5 ммоль) у етанолі (5 мл), додавали метилгідразин (0,29 мл, 6 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 125 °С впродовж ночі. Після охолодження реакційну суміш піддавали впливу води, та отриману тверду речовину збирали шляхом фільтрації з одержанням титильного продукту 107A. МС (m/z) 229,1 [M+2H]⁺.

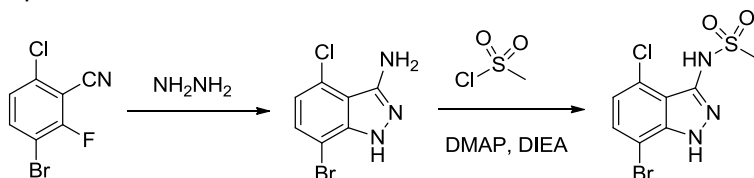


107B

10 Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (107B):

15 Титульну сполуку (107B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117F з Прикладу 117, із застосуванням сполуки 107A та сполуки 117B. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61 (d), 7,79 – 7,63 (m), 7,52 (dd), 7,28 – 7,21 (m), 7,12 (t), 7,02 (t), 6,76 – 6,67 (m), 6,66 – 6,54 (m), 6,40 (d), 6,34 – 6,27 (m), 5,26 (t), 5,17 – 5,07 (m), 4,83 – 4,74 (m), 3,24 (dd), 3,12 – 2,88 (m), 2,75 (s), 2,55 – 2,42 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,14 – 1,06 (m). МС (m/z) 727,1 [M+H]⁺.

20 Приклад 108.



108A

108B

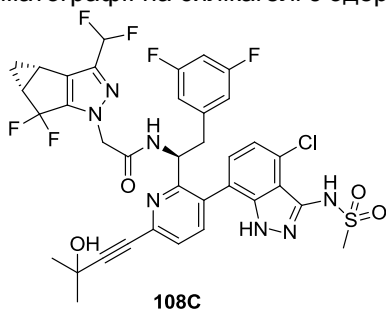
Синтез 7-бром-4-хлор-1H-індазол-3-аміну (108A):

- 25 У флаконі для мікрохвильового реактору розчин 3-бром-2-фторбензонітрилу (1 г, 4,26 ммоль) у етанолі (5 мл) піддавали впливу гідрозину (0,85 мл, 17 ммоль), герметично закривали та нагрівали до 120 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 35 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, та неочищений продукт розводили EtOAc (30 мл) та промивали водою (30 мл), потім 2M NaCl (вод, 30 мл). Органічні речовини висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 247,1 [M+H]⁺.

30 Синтез N-(7-бром-4-хлор-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (108B):

- 35 До перемішаного розчину 108A (161 мг, 0,65 ммоль), 4-диметиламінопіридину (4 мг, 0,03 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,28 мл, 1,6 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0 °С по краплям додавали метансульфонілхлорид (156 мг, 1,3 ммоль). Льодяну ванну прибирали відразу після додавання, та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш промивали водою, висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розводили EtOH (10 мл) та піддавали впливу 8 н. NaOH (3,3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 0,5 год. Етанол видаляли під вакуумом, pH доводили до ~ 2 за допомогою 1,0 HCl, потім екстрагували EtOAc. Органічні речовини

висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Цей продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 325,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

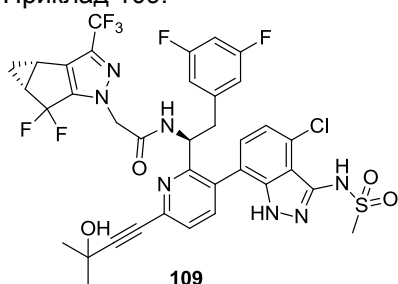


108C

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (108C):

Титульну сполуку (108C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117F з Прикладу 117, із застосуванням сполуки 108B та сполуки 117B. МС (m/z) 807,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Час утримання ВЕРХ 6,96 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

Приклад 109.

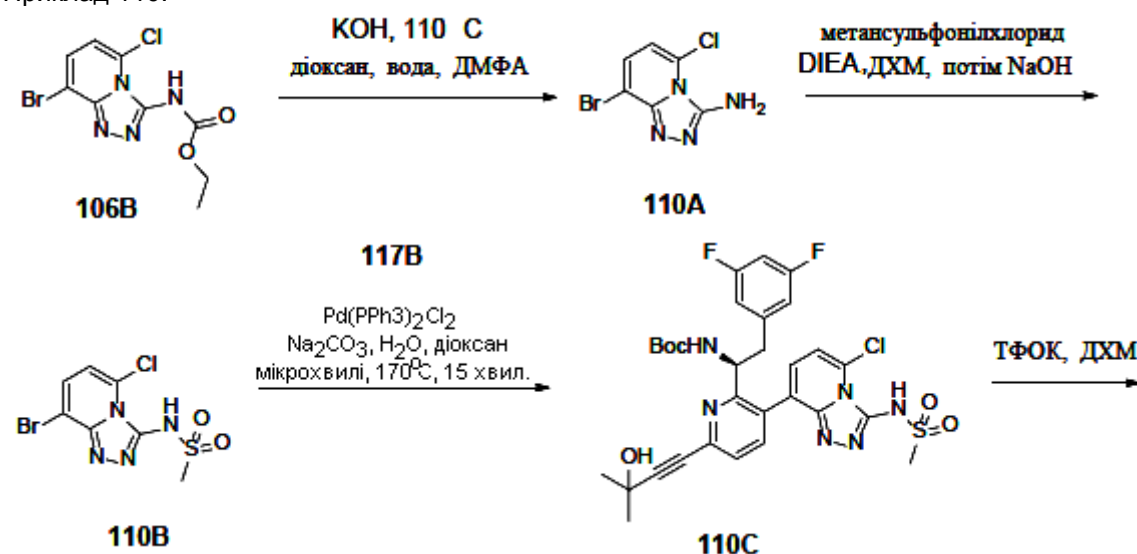


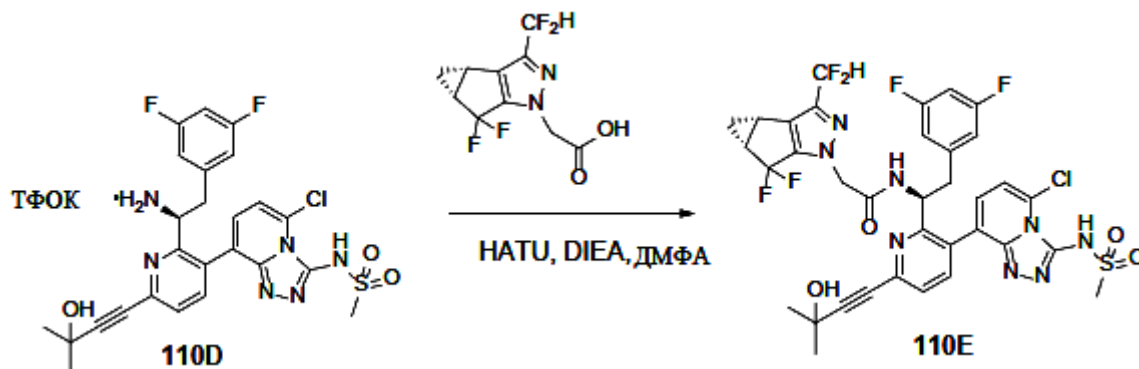
109

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (109):

Титульну сполуку (109) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117F з Прикладу 117, із застосуванням сполуки 108B, сполуки 117B та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. МС (m/z) 824,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Час утримання ВЕРХ 7,16 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

Приклад 110.





Синтез 8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміну (110А):

До розчину сполуки 106В (2,1 г, 6,6 ммоль) у суміші діоксану (90 мл), води (15 мл) та ДМФА (9 мл), додавали КОН (0,37 г, 6,6 ммоль). Суміш нагрівали при 110 °С впродовж ночі. Після видалення летких речовин під вакуумом осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем з одержанням титальної сполуки 110А. МС (m/z) 248,95 [M+H]⁺.

Синтез N-(8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метансульфонаміду (110В):

До розчину сполуки 110А (80 мг, 0,3 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали DIEA (0,42 г, 3 ммоль) та метансульфонілхлорид (0,19 г, 2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин леткі речовини видаляли під вакуумом. Осад розчиняли у суміші ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) та 2 н. NaOH (2 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин. Після видалення летких речовин осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титальної сполуки. МС (m/z) 326,82 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфонамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (110С):

Титульну сполуку (110С) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117D з Прикладу 117, із застосуванням сполуки 110В та сполуки 117В. МС (m/z) 661,02 [M+H]⁺.

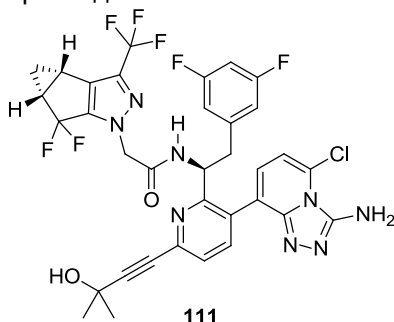
Синтез ТФОК солі (S)-N-(8-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метан-сульфонаміду (110D):

Титульну сполуку (110D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 110С. МС (m/z) 561,00 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфонамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (110Е):

Титульну сполуку (110Е) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 110D та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. Час утримання ВЕРХ 6,63 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18 4,6 × 100 мм). МС (m/z) 807,16 [M+H]⁺.

Приклад 111.



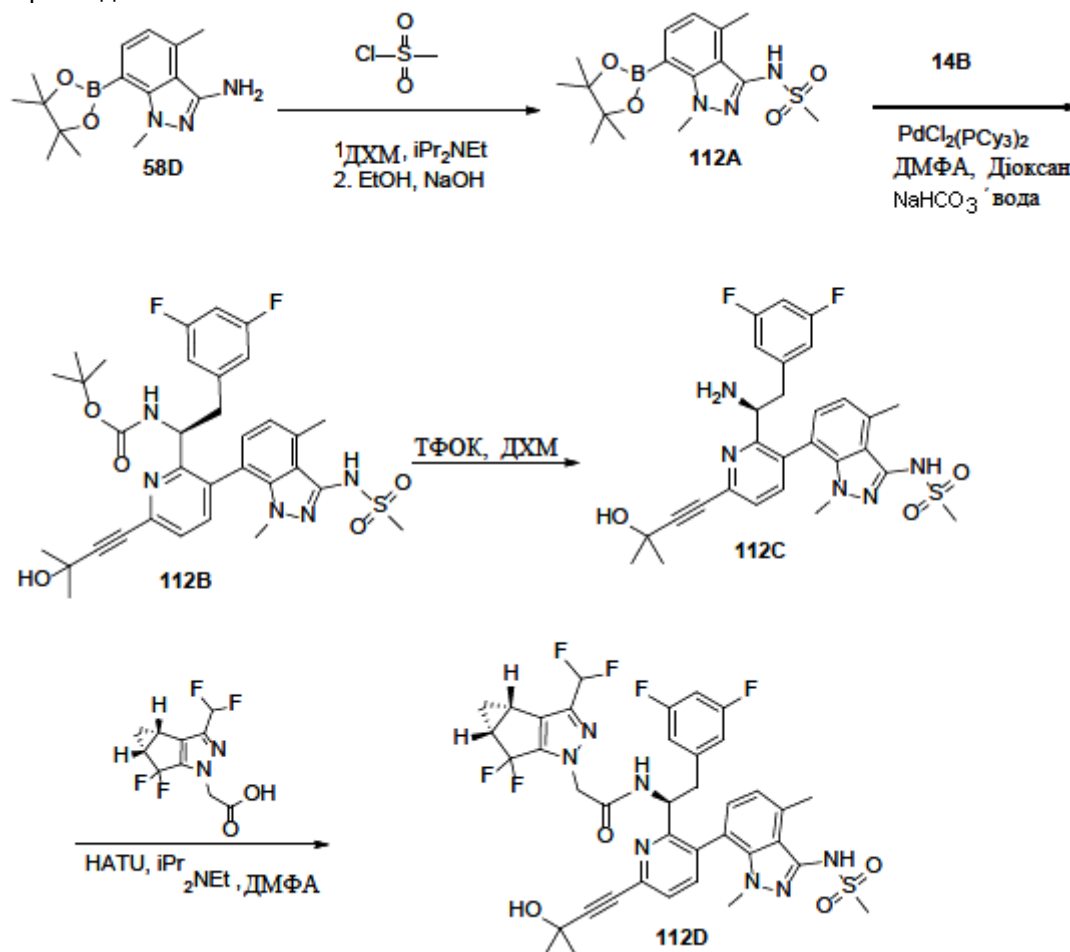
Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (111):

Титульну сполуку (111) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу

сполуки 106Е з Прикладу 106, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 106D. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,83 (d), 7,72 (d), 7,51 (d), 6,98 (d), 6,64 (t), 6,58 – 6,44 (m), 5,41 – 5,18 (m), 4,74 (s), 3,27 – 2,96 (m), 2,67 – 2,18 (m), 1,62 (s), 1,40 (q), 1,17 – 0,99 (m). МС (m/z): 747,30 [M+H]⁺

5

Приклад 112.



Синтез N-(1,4-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (112A):

10 Титульну сполуку (112A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 58D. МС (m/z) 366,1 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (112B):

15 Титульну сполуку (112B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 112A. МС (m/z) 654,4 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-1,4-диметил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (112C):

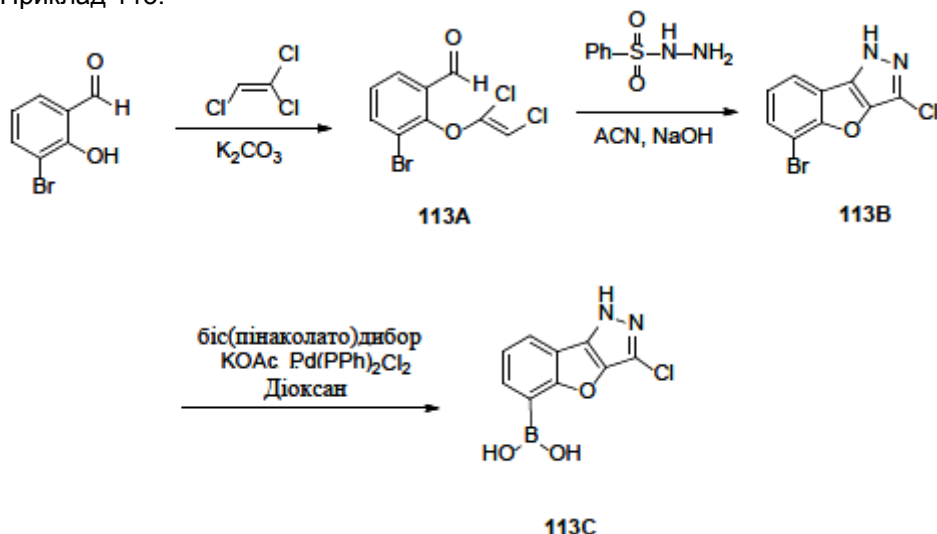
20 Титульну сполуку (112C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 112B. МС (m/z) 554,2 [M+H]⁺.

25 Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-піридин-2-іл)етил)ацетаміду (112D):

30 Титульну сполуку (112D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 112C та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,16 – 8,10 (m), 8,00 (d), 7,76 (d), 7,58 (d), 7,38 (d), 7,06 (dd), 6,86 (dd), 6,67 (t), 6,64 (dt), 6,51 – 6,41 (m),

6,38 (d), 6,24 (dd), 6,13 (dd), 5,62 (q), 5,06 (q), 4,78 (d), 4,69 (s), 3,35 (s), 3,32 (s), 3,29 (s), 3,11 (s), 3,10 – 2,91 (m), 2,87 – 2,78 (m), 2,55 – 2,34 (m), 1,71 (s), 1,45 – 1,34 (m), 1,20 – 1,07 (m) MC (m/z) 800,6 [M+H]⁺.

Приклад 113.



5

Синтез (Z)-3-бром-2-((1,2-дихлорвініл)окси)бензальдегіду (113А):

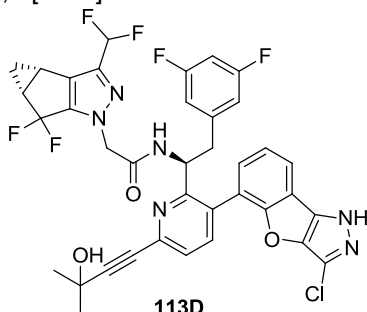
Трихлоретилен (2,68 мл, 30 ммоль) додавали по краплям впродовж періоду 30 хвил. до розчину 3-бром-2-гідроксibenзальдегіду (2 г, 9,9 ммоль), суспендованого з K_2CO_3 (4,1 г, 30 ммоль) у ДМФА (8 мл), при 60 °C у атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували впродовж 15 ч, потім охолоджували до кімнатної температури та розділяли між 150 мл етилацетату та 100 мл води. Органічну фазу промивали сольовим розчином 100 мл, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою силікагелю з одержанням титульної сполуки.

Синтез 5-бром-3-хлор-1Н-бензофуоро[3,2-с]піразолбензальдегіду (113В):

Бензолсульфонілгідрозид (0,57 г, 3,3 ммоль) одноразово додавали до розчину 113А (0,9 г, 3,0 ммоль) у ацетонітрилі (13 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 2 год., по краплям додавали водний 2М NaOH (3 мл, 6 ммоль) додавали впродовж 10 хвил. Розчин нагрівали до 50 °С та перемішували впродовж 1 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинники видаляли під вакуумом. Осад розділяли між 20 мл EtOAc та 15 мл H₂O. Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли під вакуумом з одержанням титульної сполуки 113В.

Синтез (3-хлор-1H-бензофтор[3,2-с]піразол-5-іл)боронової кислоти (^{113}C):

До сполуки 113В (200 мг, 0,73 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали біс(пінаколато)дйбор (262 мг, 1 ммоль), ацетат калію (0,144 г, 1 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та використовували для наступної реакції. МС (m/z) 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

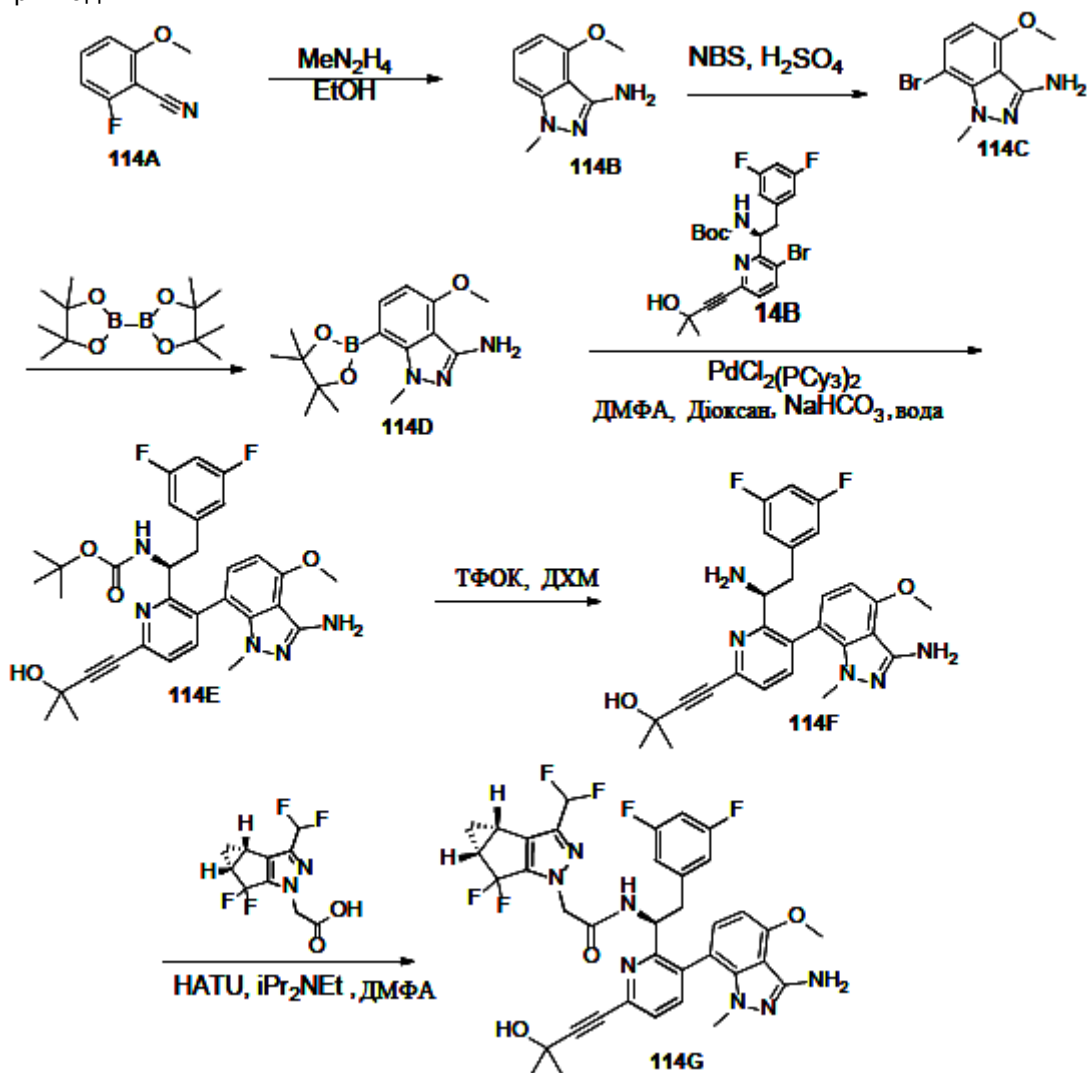


Синтез N-((S)-1-(3-(3-хлор-1Н-бензофуор[3,2-с]піразол-5-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (113D):

Титульну сполуку (113D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 113C та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,88 – 8,60 (m, 1H), 7,80 (d), 7,70 (d), 7,51 (d), 7,35 (t), 6,44

– 6,17 (m), 5,50 – 5,27 (m), 4,80 – 4,74 (m), 3,12 – 2,72 (m), 2,55-2,48 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,14 – 1,06 (m). МС (m/z) 772,2 [M+H]⁺.

Приклад 114.



5 Синтез 4-метокси-1-метил-1H-індазол-3-аміну (114B):

Титульну сполуку (114B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19B з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 114A. МС (m/z) 178,1 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-4-метокси-1-метил-1H-індазол-3-аміну (114C):

У колбу поміщали сполуку 114B (3,7 г, 20,9 ммоль) та H_2SO_4 (35 мл) та охолоджували до
 10 0 °C у льодяній ванні. Потім додавали NBS (1,9 г, 10 ммоль). Реакційну суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури та розводили льодяною водою, та фільтрували для видалення твердих речовин. Вихідний розчин підлужували насиченим NaHCO_3 та екстрагували 2X EtOAc . Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 256,2 [M+H]⁺.

15 Синтез 4-метокси-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (114D):

Титульну сполуку (114D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19C з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 114C. МС (m/z 304,2 [M+H]⁺.

20 Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-метокси-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (114E):

Титульну сполуку (114E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 114D. МС (m/z 592,1 [M+H]⁺.

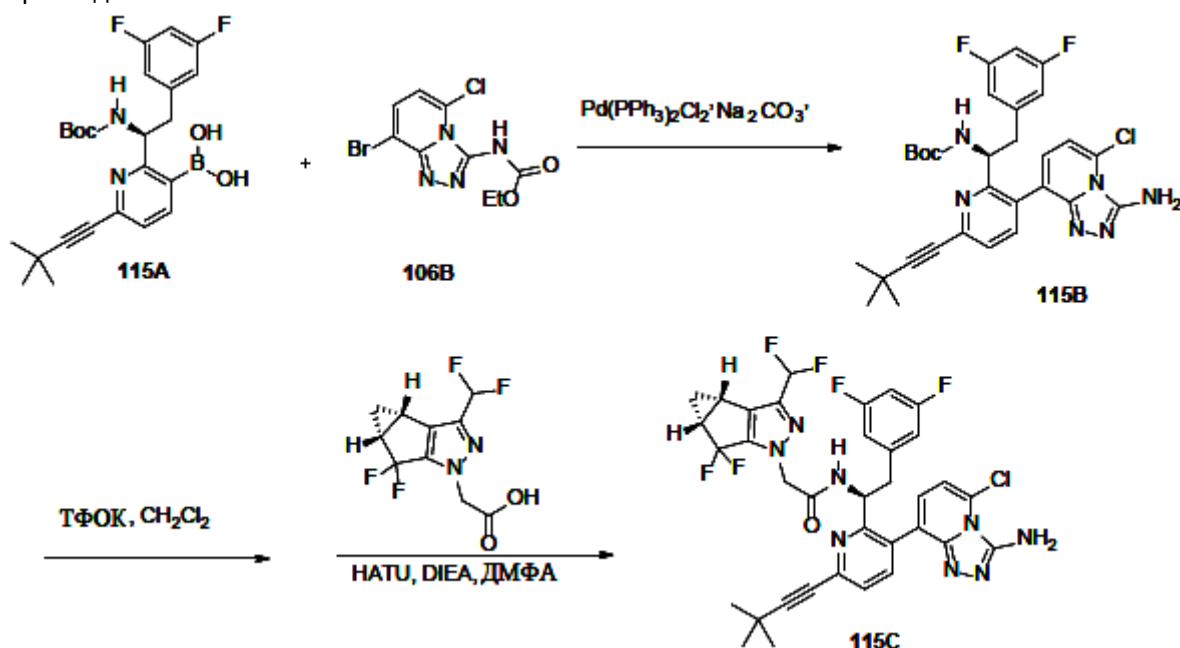
25 Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(3-аміно-4-метокси-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (114F):

Титульну сполуку (114F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 114E. МС (m/z) 492,2 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-метокси-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метил-бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-ацетаміду (114G):

Титульну сполуку (114G) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 114F та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Метанол-d₄) δ: 8,72 – 8,62 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,19 (d), 6,87 – 6,65 (m), 6,65 – 6,51 (m), 6,44 (d), 6,40 – 6,30 (m), 5,34 – 5,26 (m), 5,11 – 4,99 (m), 4,79 – 4,71 (m), 4,02 (d), 3,28 – 3,22 (m), 3,14 (d), 3,07 (dd), 3,02 – 2,90 (m), 2,83 (s), 2,53 – 2,35 (m), 1,63 (d), 1,38 (q), 1,11 – 0,99 (m). МС (m/z) 738,6 [M+H]⁺.

Приклад 115.



Синтез (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронової кислоти (115A):

Титульну сполуку (115A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117B з Прикладу 117, із застосуванням (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)піридин-3-іл)боронової кислоти (117A) та 3,3-диметилбут-1-ину. МС (m/z): 459,22 [M+H]⁺.

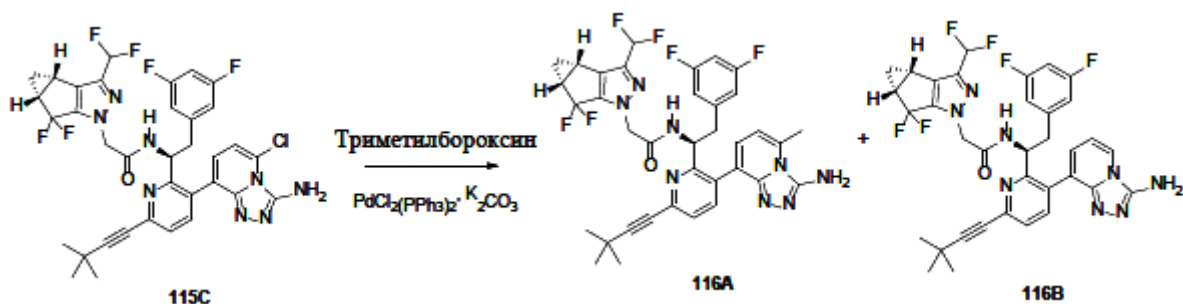
Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (115B):

Титульну сполуку (115B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 106C з Прикладу 106, із застосуванням сполуки 115A та сполуки 106B. МС (m/z): 581,14 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (115C):

Титульну сполуку (115C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 115B. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,74 (d), 7,68 (d), 7,45 (d), 7,03 (d), 6,69-6,62 (m), 6,65 (t), 6,59-6,45 (m), 5,36-5,14 (m), 4,69 (s), 3,23-3,05 (m), 2,59-2,22 (m), 1,39 (s), 1,41-1,28 (m), 1,13 – 0,83 (m). МС (m/z): 727,41 [M+H]⁺.

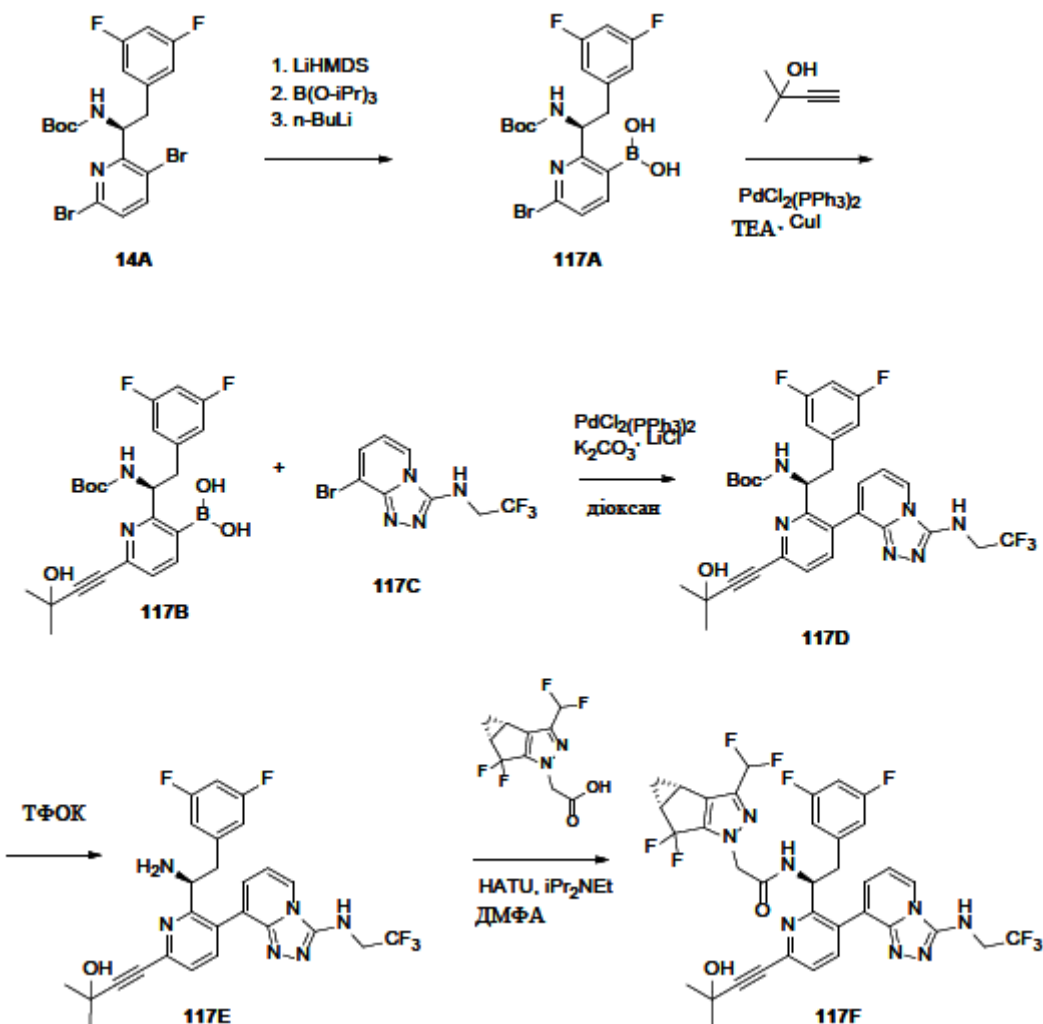
Приклад 116.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (116A):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 115C (15 мг, 0,02 ммоль), триметилбороксин (9 мкл, 0,06 ммоль), карбонат калію (8,5 мг, 0,06 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,5 мг, 0,002 ммоль). До суміші додавали 1 мл 1,4-діоксану та 0,1 мл води. Суміш нагрівали до 160 °C впродовж 20 хвилин у Мікрохвильовому Синтезаторі. Після охолодження до кімнатної температури її розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 116A. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,82 (d), 7,67 (d), 7,47 (d), 6,87 (dd), 6,72-6,65 (m), 6,68 (t), 6,58 – 6,45 (m), 5,26-5,11 (m), 4,70 (s), 3,25-3,05 (m), 2,99 (d), 2,58-2,32 (m), 1,39 (s), 1,39-1,37 (m), 1,14-0,88 (m). МС (m/z) 707,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 116B отримували як побічний продукт. МС (m/z): 693,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Приклад 117.



Синтез (S)-6-бром-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-піридин-3-

іл)боронової кислоти (117A):

До розчину (S)-трет-бутил-(1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифтор-феніл)-етил)карбамату (14A) (6,2 г, 12,6 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (25 мл) по краплям додавали 1М LiHMDS у ТГФ (12,6 мл) при 0 °С. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, реакційну суміш концентрували під вакуумом, розчиняли у толуолі (30 мл), концентрували під вакуумом та повторно розчиняли у 2-МетГФ (25 мл). До отриманого розчину додавали триізопропілборат (7,11 мл, 37,8 ммоль) при -78 °С та потім по краплям додавали 1М н-бутиллітій у гексанах (20 мл) впродовж 15 хвилин. Після перемішування впродовж 5 хвилин, реакційні суміші поступово нагрівали до 0 °С та гасили 4М водним NH₄Cl (75мл). Додавали додаткову кількість 2-МетГФ (25 мл), та органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 456,87 [M+H]⁺.

Синтез (S)-(2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронової кислоти (117B):

Розчин (S)-(6-бром-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-піридин-3-іл)боронової кислоти (117A) (5,76 г, 12,6 ммоль), 2-метил-3-бутин-2-олу (2,44 мл, 25,2 ммоль) та триетиламін (7,0 мл, 50,4 ммоль) у тетрагідрофурані (21 мл) дегазували аргоном. До суміші додавали CuI (72 мг, 0,38 ммоль) та PdCl₂(PPh₃)₂ (2,65 г, 0,38 ммоль), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та екстрагували етилацетатом та водою. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 460,11 [M+H]⁺.

Синтез 8-бром-N-(2,2,2-трифторетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміну (117C):

Титульну сполуку (117C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 76C у Прикладі 76, із застосуванням 3-бром-2-гідразинілпіридину та 1,1,1-трифтор-2-ізотіоціанатоетану. МС (m/z) 295,0 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (117D):

У флаконі для мікрохвильового реактору (S)-(2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронову кислоту (117B, 30 мг, 0,07 ммоль) об'єднували з 8-бром-N-(2,2,2-трифторетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміном (117C, 19 мг, 0,07 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 мг, 5 мол. %), K₂CO₃ (65 мл 2М водний розчин) та LiCl (1 мг) у діоксані (1 мл). Реакційну суміш газували аргоном впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 155 °С впродовж 15 хвилин. Після охолодження до температури повітря реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки (117D). МС (m/z) 631,0 [M+H]⁺.

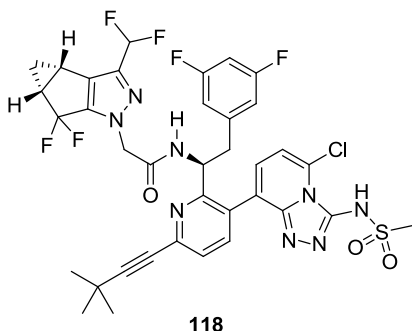
Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(3-(2,2,2-трифторетил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)-2-метилбут-3-ин-2-олу (117E):

Титульну сполуку (117E) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 117D.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (117F):

Титульну сполуку (117F) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням сполуки 117E. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,85 (d), 8,34 (d), 7,76 (d), 7,56 (d), 7,38 (s), 7,23 (t), 6,67 (t), 6,66 – 6,58 (m), 6,51 – 6,45 (m), 5,30 – 5,12 (m), 4,69 (s), 4,33 – 4,18 (m), 3,27 – 3,04 (m), 2,53 – 2,36 (m), 2,00 (d), 1,43 – 1,26 (m), 1,03 (s). МС (m/z) 777,1 [M+H]⁺.

Приклад 118.

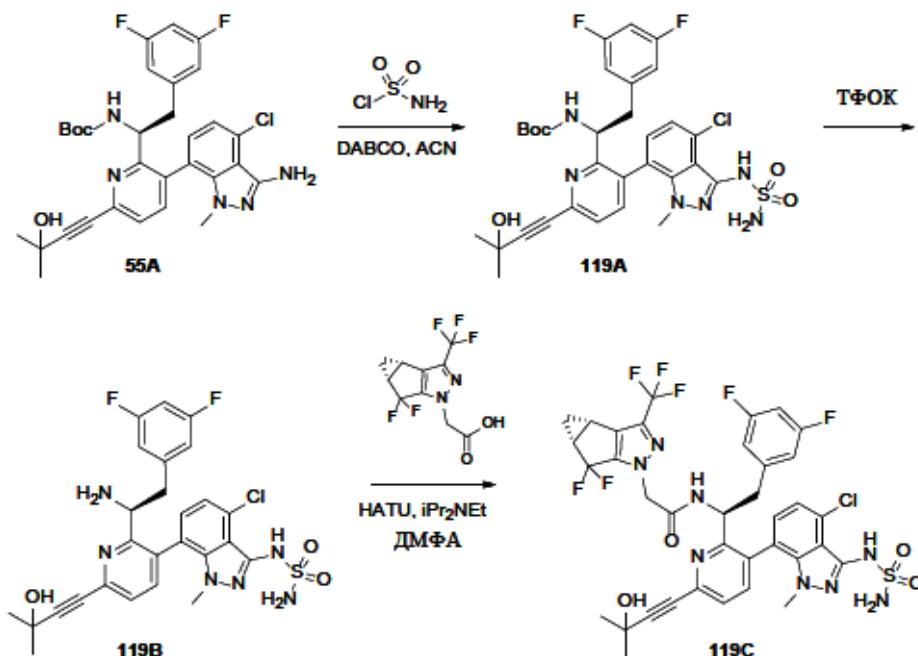


118

Синтез N-((S)-1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (118):

Титульну сполуку (118) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 115C. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (d), 7,69 (d), 7,42 (d), 7,09 – 6,97 (m), 6,89 (d), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53 – 6,41 (m), 5,37-5,19 (m), 4,72 (s), 3,22 – 3,00 (m), 3,11 (s), 2,56 – 2,35 (m), 1,39 (s), 1,39 – 1,33 (m), 1,13 – 0,91 (m)... МС (m/z): 805,78 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 119.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (119A):

Титульну сполуку (119A) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу 70 з Прикладу 70, із застосуванням сполуки 55A. МС (m/z) 675,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 119B:

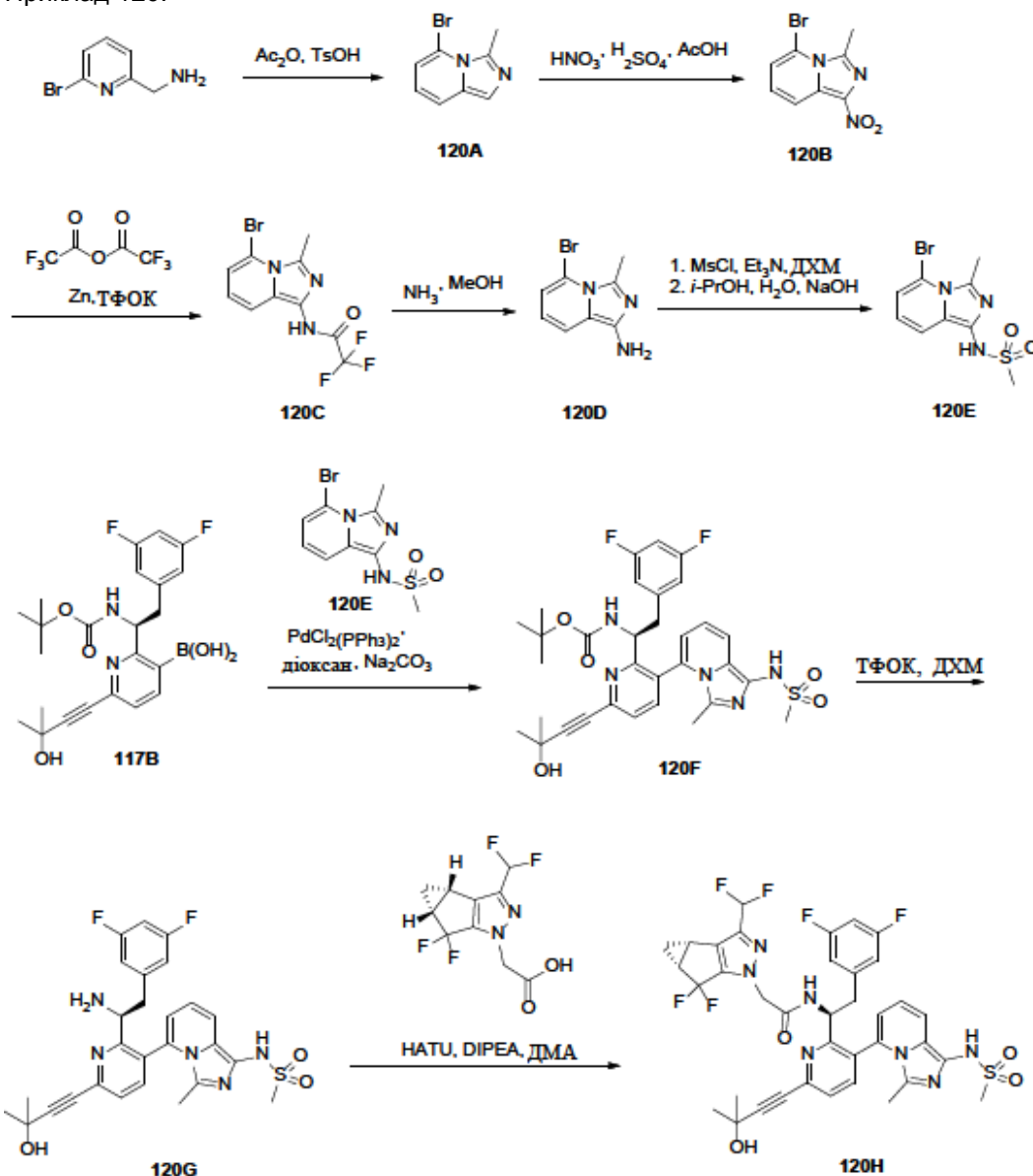
Титульну сполуку (119B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 119A. МС (m/z) 575,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (119C):

Титульну сполуку (119C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 119B та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ

8,76 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,14 (q), 7,05 (d), 6,82 – 6,69 (m), 6,69 – 6,57 (m), 6,46 – 6,40 (m), 6,40 – 6,30 (m), 5,33 – 5,21 (m), 5,05 – 4,92 (m), 4,81 – 4,76 (m), 3,52 – 3,43 (m), 3,29 – 3,20 (m), 3,12 (dd), 3,06 – 2,92 (m), 2,60 – 2,40 (m), 1,49 – 1,31 (m), 1,25 (dd), 1,17 – 1,03 (m). МС (m/z): 839,8 [M+H]⁺.

5 Приклад 120.



Синтез 5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридину (120А):

6-(Бромпіридин-2-іл)метиламін (4,0 г, 21,4 ммоль) по краплям додавали до оцтового ангідриду (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, та до суміші додавали п-толуолсульфонову кислоту (4,07 г, 20,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 140 °С впродовж 25 хвилин. Суміш концентрували під вакуумом, неочищений продукт змішували з водою, рН доводили до ~9 за допомогою 1Н водного NaOH та двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 213,06 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-3-метил-1-нітроімідазо[1,5-а]піридину (120В):

До 5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридину (120А) (3,0 г, 14,2 ммоль) у оцтовій кислоті (15 мл) по краплям додавали розчин 70 % HNO₃ (0,82 мл) та конц. H₂SO₄ (0,82 мл) у оцтовій кислоті (8 мл). Під час реакції спостерігалось виділення тепла. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин отриманий розчин додавали до суміші льоду та сольового розчину при перемішуванні (150 мл). До охолодженого розчину додавали 8М водний NaOH (4,3 мл). Жовтий осад фільтрували та промивали водою. Неочищений продукт використовували на

наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 255,95 [M+H]⁺.

Синтез N-(5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (120C):

До розчину 5-бром-3-метил-1-нітроімідазо[1,5-а]піридину (120B) (0,30 г, 1,17 ммоль) та ангідриду трифтороцтової кислоти (0,5 мл, 3,51 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (4,2 мл) по порціям додавали цинковий пил (0,15 г, 2,34 ммоль). Реакція була сильно екзотермічною. Після завершення реакційну суміш концентрували під вакуумом та екстрагували EtOAc та насиченим водним NaHCO₃. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексанами, з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 322,018 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-аміну (120D):

Розчин N-(5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (120C) (50 мг, 0,16 ммоль) у 7 н. аміаку у метанолі (1 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 70 °C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриману неочищену суміш суспендували у EtOAc, концентрували під вакуумом та висушували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 228,12 [M+H]⁺.

Синтез N-(5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)метансульфонаміду (120E):

До розчину 5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-аміну (120D) (35 мг) та триетиламіну (48 мкл, 0,34 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) додавали метансульфонілхлорид (24 мкл, 0,31 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин додавали 2М метиламін у ТГФ (0,250 мл), та реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт розчиняли у 2-пропанолі (2,0 мл), та до суміші додавали 1,0М водний NaOH (2,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 год., реакційну суміш підкисляли AcOH (180 мкл), та отриману суміш концентрували під вакуумом. Суміш екстрагували етилацетатом та водою. Органічні шари висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 305,88 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамідо)імідазо[1,5-а]піридин-5-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (120F):

Розчин N-(5-бром-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)метансульфонаміду (120E) (50 мг, 0,16 ммоль), (S)-(2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронової кислоти (117B) (90,8 мг, 0,20 мкмоль) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (11,5 мг, 0,016 ммоль) у діоксані (1,2 мл) продували аргоном. До суміші додавали 1М водний Na₂CO₃ (0,4 мл), розчин продували аргоном та нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин при 120 °C. До отриманого розчину додавали 5 % AcOH у сольовому розчині (10 мл) та двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титильної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 639,94 [M+H]⁺.

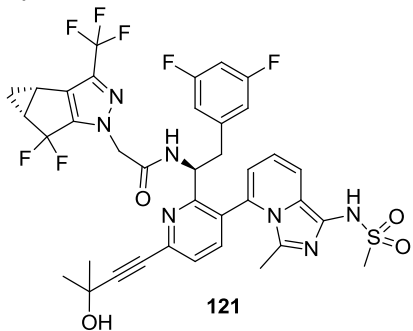
Синтез (S)-N-(5-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)метансульфонаміду (120G):

(S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамідо)імідазо[1,5-а]піридин-5-іл)піридин-2-іл)етил)карбамат (120F) (75 мг, 0,12 ммоль) розчиняли у ДХМ (1,0 мл) та ТФОК (0,5 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Отриманий розчин концентрували під вакуумом та екстрагували етилацетатом та насиченим водним NaHCO₃ та потім водою. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт у вигляді суміші атропоізомерів використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 540,12 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамідо)імідазо[1,5-а]піридин-5-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (120H):

Титильну сполуку (120H) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (33F) з Прикладу 33, із застосуванням (S)-N-(5-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)метансульфонаміду (120G). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,88 – 8,81 (m), 8,75 (d), 7,84 (dd), 7,70 – 7,53 (m), 6,90 (dd), 6,83 – 6,74 (m), 6,73 – 6,65 (m), 6,58 (dd), 6,54 – 6,46 (m), 5,99 (dd), 5,31 – 5,22 (m), 5,01 – 4,92 (m), 4,74 – 4,61 (m), 3,41 – 3,28 (m), 3,24 – 3,12 (m), 3,10 – 2,99 (m), 2,53 – 2,39 (m), 1,87 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,43 – 1,33 (m), 1,11 – 1,04 (m), 1,05 – 0,97 (m). МС (m/z) 786,13 [M+H]⁺.

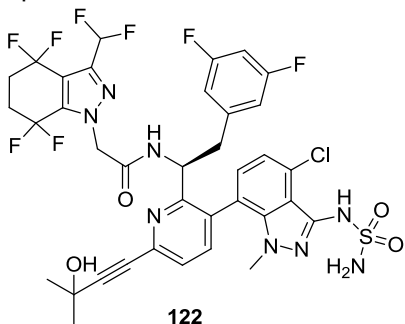
Приклад 121.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамідо)імідазо[1,5-a]піридин-5-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (121):

Титульну сполуку (121) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (33F) з Прикладу 33, із застосуванням (S)-N-(5-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-3-метилімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)метансульфонамід (120G) та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,97 (d), 8,83 (d), 7,84 (dd), 7,70 (dd), 7,65 – 7,52 (m), 6,96 – 6,86 (m), 6,84 – 6,74 (m), 6,70 – 6,62 (m), 6,62 – 6,55 (m), 6,54 – 6,43 (m), 5,99 (dd), 5,32 – 5,22 (m), 5,01 – 4,89 (m), 4,81 – 4,66 (m), 3,51 – 3,36 (m), 3,26 – 3,15 (m), 3,14 – 2,97 (m), 2,55 – 2,43 (m), 1,88 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,46 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,13 (s), 1,09 – 1,04 (m). MS (m/z) 804,15 [M+H]⁺.

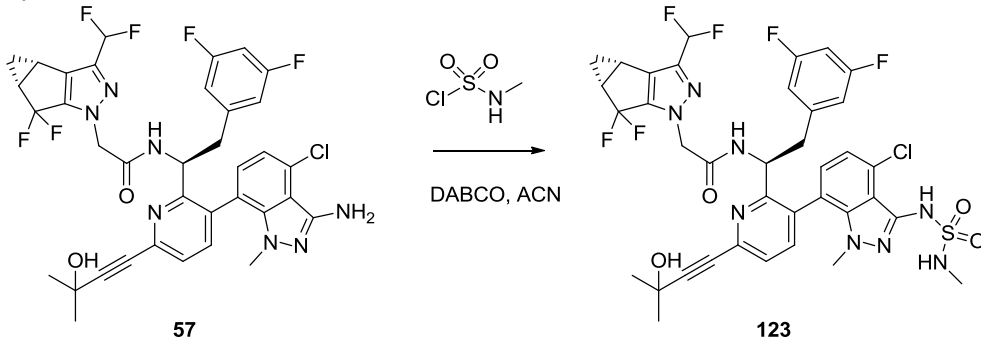
Приклад 122.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфамойламіно)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (122):

Титульну сполуку (122) отримували у вигляді суміші атропоізомерів отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 119В та 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,91 – 8,81 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,06 (d), 6,98 – 6,59 (m), 6,50 – 6,32 (m), 5,36 – 5,24 (m), 4,99 (d), 3,34 (s), 3,24 (dd), 3,14 (dd), 3,02 (s), 2,97 (dd), 2,66 – 2,38 (m), 1,63 (s). МС (m/z): 859,3 [M+H]⁺.

Приклад 123.

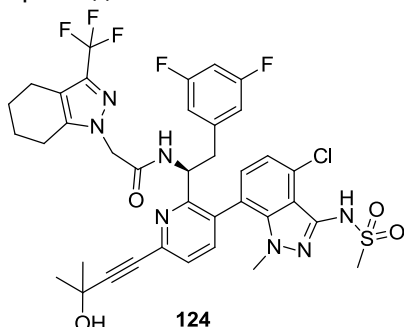


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-((N-метилсульфамойл)аміно)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-

гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (123):

Титульну сполуку (123) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу 70 з Прикладу 70, із застосуванням сполуки 57 та метилсульфаміохлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,75 – 8,67 (m), 7,68 (d), 7,57 – 7,51 (m), 7,15 (d), 7,06 (d), 6,86 – 6,52 (m), 6,48 – 6,29 (m), 5,33 – 5,23 (m), 4,96 (q), 4,80 – 4,64 (m), 3,21 – 3,05 (m), 3,05 – 2,89 (m), 2,78 (s), 2,72 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,48 – 1,28 (m), 1,11 – 0,95 (m). МС (m/z) 835,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

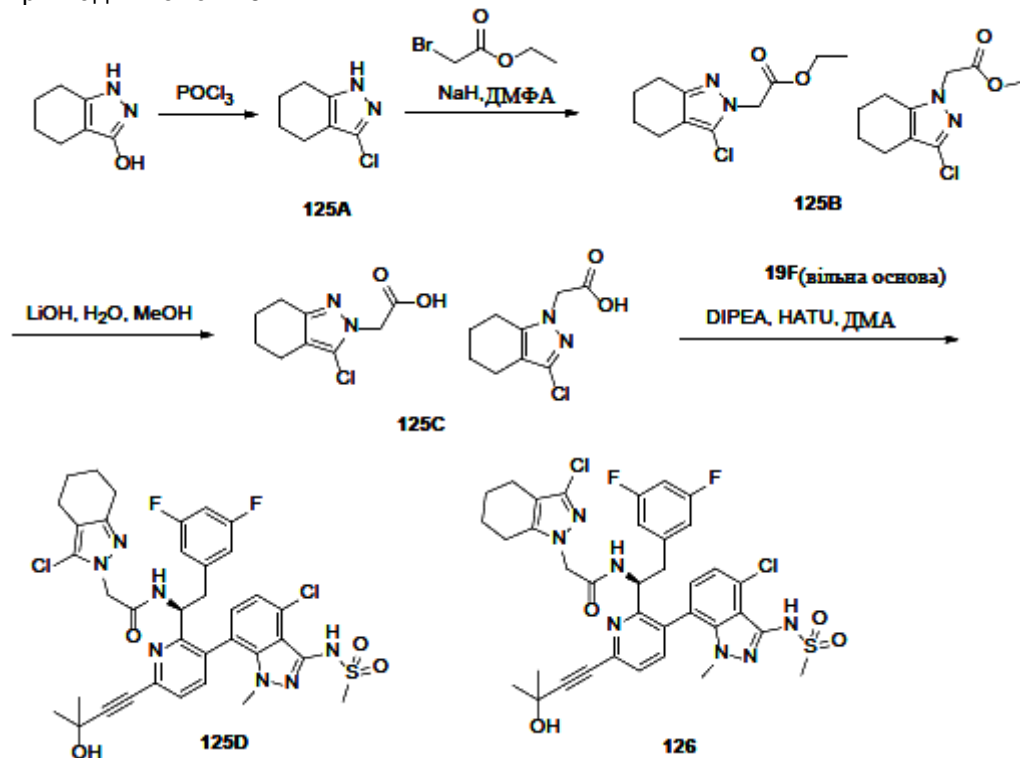
Приклад 124.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (124):

Титульну сполуку (124) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (19F) та 2-(3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) 8,68 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,25 – 7,14 (m), 7,11 (d), 6,80 – 6,73 (m), 6,69 – 6,60 (m), 6,53 (dd), 6,46 – 6,36 (m), 5,29 – 5,22 (m), 5,04 – 4,96 (m), 4,91 – 4,75 (m), 4,72 (d), 4,67 (d), 4,17 (s), 3,58 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15 (dd), 3,04 (s), 3,02 – 2,94 (m), 2,65 – 2,43 (m), 2,40 – 2,28 (m), 1,85 – 1,69 (m), 1,64 (s), 1,64 (s). МС (m/z) 804,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклади 125 та 126.



Синтез 3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазолу (125A):

Розчин 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-олу (0,41 г, 3,0 ммоль) у трихлорфосфаті (1,5 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі у атмосфері аргону при 225 °C впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та обережно гасили 1,0 н. водним NaOH при 0 °C, та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 157,14 [M+H]⁺.

Синтез 1:5 суміші етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)ацетату та етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетату (125B):

До розчину 3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазолу (125A) у ДМФА (1,6 мл) по порціям додавали NaH (60 % м./ мінеральне масло) (74,9 мг, 1,95 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин по краплям додавали етилбромацетат (0,22 мл, 1,95 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді 1:5 суміші етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)ацетату та етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетату (125B). МС (m/z) 243,11 [M+H]⁺.

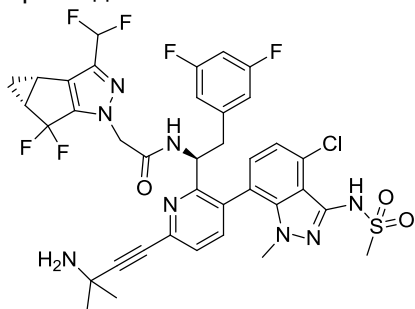
Синтез 1:5 суміші 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)оцтової кислоти та 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти (125C):

До 1:5 суміші етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)ацетату та етил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетату (125B) (15 мг, 61,8 мкмоль) у метанолі (250 мкл) додавали 2М водний LiOH (62 мкл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 1,5 год. Суміш концентрували під вакуумом, екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (2 мл) та 0,1 н. HCl (1,3 мл). Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 215,14 [M+H]⁺.

Синтези (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)ацетаміду (125D) та (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (126).

Титульні сполуки (125D та 126) отримували у вигляді сумішей атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 33F з Прикладу 33, із застосуванням форми вільної основи (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (19F) та 1:5 суміші 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)оцтової кислоти та 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти (125C). Регіоізомери розділяли за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульних продуктів. (125D): ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,56 – 8,45 (m), 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,14 (m), 7,10 (d), 6,79 – 6,71 (m), 6,66 – 6,59 (m), 6,53 – 6,47 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,32 – 5,22 (m), 5,05 – 4,92 (m), 4,71 (d), 4,67 (s), 3,36 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,21 – 3,16 (m), 3,16 – 3,07 (m), 3,03 (s), 3,01 – 2,90 (m), 2,64 – 2,53 (m), 2,44 – 2,30 (m), 1,76 (dd), 1,64 (s), 1,64 (s). МС (m/z) 770,24 [M+H]⁺. (126): ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,14 (m), 7,11 (d), 6,82 – 6,7 (m), 6,68 – 6,60 (m), 6,54 (d), 6,47 – 6,34 (m), 5,26 (dd), 5,00 (t), 4,60 (s), 4,55 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,25 – 3,19 (m), 3,17 – 3,10 (m), 3,03 (s), 3,02 – 2,92 (m), 2,47 – 2,27 (m), 1,85 – 1,67 (m), 1,64 (s), 1,64 (s). МС (m/z) 770,24 [M+H]⁺.

Приклад 127.

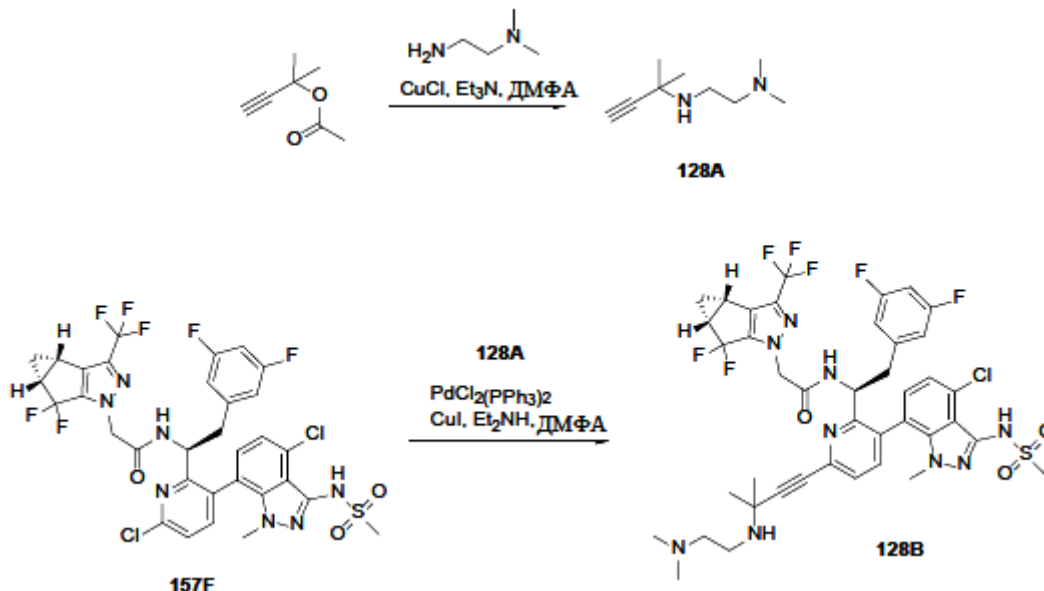


127

Синтез N-((S)-1-(6-(3-аміно-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (127):

Титульну сполуку (127) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 142 з Прикладу 142, із застосуванням 2-метилбут-3-ин-2-аміну. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (t), 7,79 (d), 7,76 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,22 – 7,15 (m), 7,08 (d), 6,82 – 6,75 (m), 6,70 – 6,63 (m), 6,45 – 6,40 (m), 6,40 – 6,35 (m), 5,30 – 5,21 (m), 5,04 – 4,95 (m), 4,78 (s), 4,75 (d), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20 – 3,13 (m), 3,06 – 2,95 (m), 2,94 (s), 2,50 (ddt), 1,82 (s), 1,82 (s), 1,48 – 1,28 (m), 1,14 (dd), 1,09 – 1,00 (m). МС (m/z) 838,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 128.



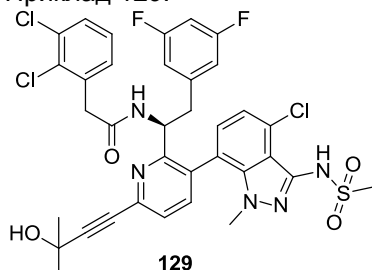
Синтез N1,N1-диметил-N2-(2-метилбут-3-ин-2-іл)етан-1,2-діаміну (128A):

Розчин 2-метилбут-3-ин-2-ілацетату (15,96 мг, 126,5 мкмоль), хлорид міді (0,75 мг, 7,59 мкмоль), триетиламін (17,63 мкл, 126,5 мкмоль) та N, N-диметилетилендіамін (20,73 мкл, 189,74 мкмоль) у ДМФА (0,2 мл) газували аргоном. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 110 °С впродовж 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури та використовували для наступної реакції.

Синтез N-((S)-1-(6-(3-аміно-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (128B):

У реакційну суміш додавали сполуку 157F (20 мг, 25,3 мкмоль) у ДМФА (0,2 мл), CuI (1 мг, 5,06 мкмоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,55 мг, 5,06 мкмоль). Реакційну суміш газували аргоном, та додавали діетиламін (39 мкл, 379 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі впродовж 15 хвилин при 125 °С. Надлишок амінів видаляли під вакуумом, та продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульного продукту 128B у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (t), 7,76 (d), 7,73 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,21 – 7,16 (m), 7,07 (d), 6,82 – 6,74 (m), 6,69 – 6,62 (m), 6,45 – 6,40 (m), 6,37 (ddd), 5,30 – 5,24 (m), 4,99 (dd), 4,78 (s), 4,76 (d), 3,60 – 3,48 (m), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18 – 3,11 (m), 3,01 (s), 2,97 (s), 2,58 – 2,42 (m), 1,77 (s), 1,48 – 1,37 (m), 1,13 (tt), 1,10 – 1,03 (m). МС (m/z) 908,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 129.

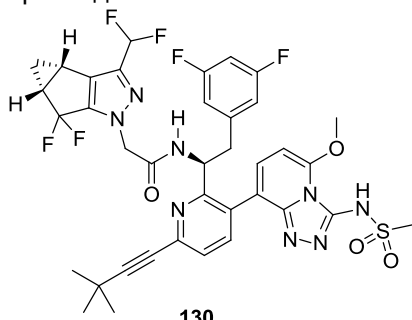


Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(2,3-дихлор-феніл)ацетаміду (129):

Титульну сполуку (129) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(2,3-

дихлорфеніл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,44 (dd), 7,39 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,80 – 6,69 (m), 6,68 – 6,61 (m), 6,60 (d), 6,48 – 6,36 (m), 5,35 – 5,20 (m), 5,06 – 4,92 (m), 3,67 (s), 3,62 (s), 3,22 (s), 3,20 – 3,11 (m), 3,07 (s), 3,00 (dd), 1,64 (s). МС (m/z) 762,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Приклад 130.

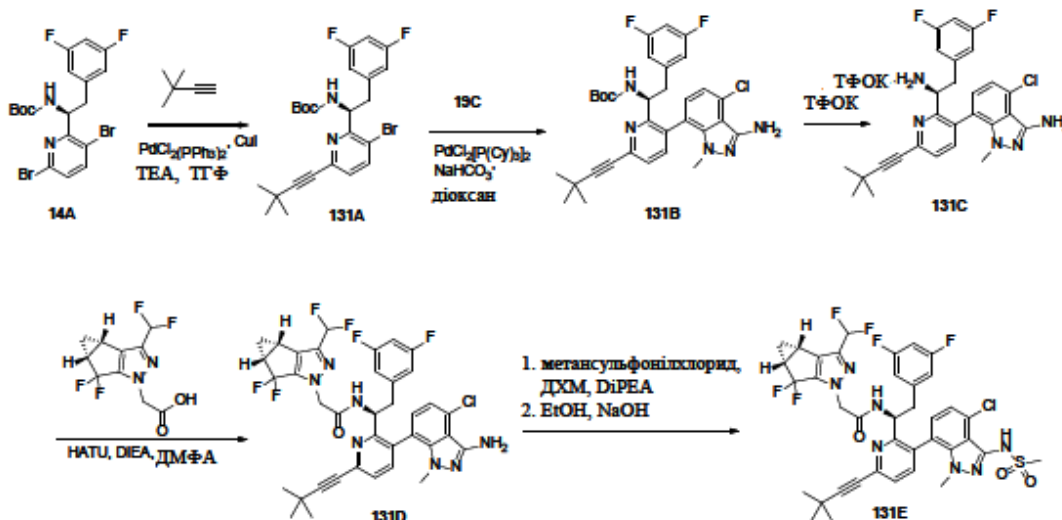


130

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-3-(5-метокси-3-(метилсульфонамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (130):

До сполуки 115C (15 мг, 0,2 ммоль), розчиненої у 0,5 мл метиленхлориду, додавали триетиламін (37 мкл, 0,2 ммоль) та потім метансульфонілхлорид (8 мкл, 0,1 ммоль). Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили метиленхлоридом та водою. Органічний шар відділяли, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Осад розчиняли у 1 мл метанолу, та до нього додавали 0,1 мл 15 % водного розчину NaOH. Суміш перемішували при 40 °C впродовж ночі, потім при 60 °C впродовж 7 годин. Розчинник видаляли, та осад очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 130. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,68 (d), 7,43 (d), 7,22 – 7,11 (m), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53 – 6,43 (m), 6,27 (d), 5,28 (t), 4,71 (s), 4,12 (s), 3,26 – 2,89 (m), 3,18 (s), 2,52 – 2,40 (m), 1,40 – 1,31 (m), 1,39 (s), 1,09 – 1,00 (m). МС (m/z): 801,65 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 131.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (131A):

Титульну сполуку (131A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 14A та 3,3-диметилбут-1-ину. МС (m/z) 494,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (131B):

Титульну сполуку (131B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 131A та сполуки 19C. МС (m/z) 594,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (131C):

Титульну сполуку (131C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 105C з Прикладу 105, із застосуванням сполуки 131B. МС (m/z) 494,26 [M+H]⁺.

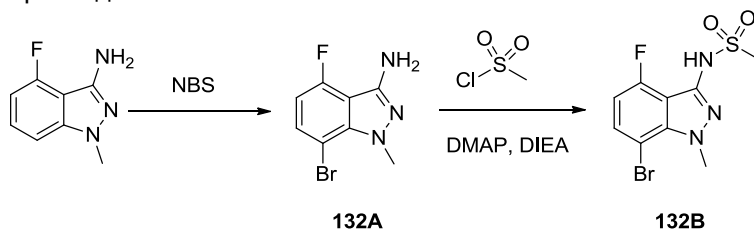
Синтез N-((S)-1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (131D):

Титульну сполуку 131D отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 131C. МС (m/z) 740,35 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (131E):

Титульну сполуку (131E) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 131D. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,67 – 7,63 (m), 7,49 – 7,44 (m), 7,17 (d), 7,06 (d), 6,90 – 6,47 (m), 6,79 (t), 6,47 – 6,20 (m), 5,33-5,23 (m), 4,95 (t), 4,79 – 4,49 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,13 (dd), 3,05 – 2,83 (m), 3,00 (s), 2,58 – 2,14 (m), 1,43-1,31 (m), 1,41 (s), 1,13 – 0,93 (m). МС (m/z): 818,15 [M+H]⁺.

Приклад 132.

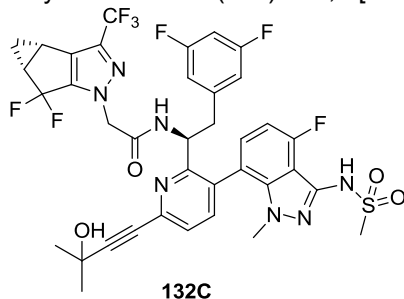


Синтез 7-бром-4-фтор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (132A):

Розчин 4-фтор-1-метил-1H-індазол-3-аміну (4,3 г, 26 ммоль) у концентрованій сірчаній кислоті (26 мл) охолоджували до 0 °C, потім піддавали впливу N-бромсукциніміду (4,64 г, 26 ммоль) у три порції. Реакційну суміш залишали для повільного досягнення кімнатної температури та перемішували впродовж 15 год. Реакційну суміш обережно гасили водою, фільтрували, та фільтрат нейтралізували. Нейтралізований розчин потім екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену сполуку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 246,1[M+H]⁺.

Синтез N-(7-бром-4-фтор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (132B):

Титульну сполуку отримували подібним чином зі сполукою 108B з Прикладу 108, починаючи зі сполуки 132A. МС (m/z) 320,3 [M+H]⁺.

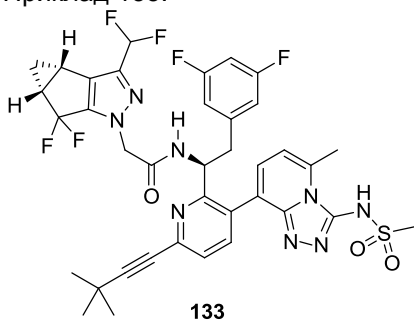


Синтез 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(3-(4-фтор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (132C):

Титульну сполуку (132C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 117F з Прикладу 117, із застосуванням сполуки 132B, сполуки 117B та 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 – 8,75 (m), 7,70 (d), 7,65 – 7,59 (m), 7,52 (d), 7,35 – 7,30 (m), 7,22 – 7,17 (m), 7,11 – 7,06 (m), 6,75 – 6,70 (m), 6,49 – 6,44 (m), 6,23 – 6,16 (m), 5,52 – 5,47 (m), 5,00-4,95 (m), 4,86 (d), 3,26 (t), 3,02 – 2,97 (m), 2,52 – 2,47 (m), 1,63 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,33 – 1,27 (m), 1,15 – 1,10 (m). МС (m/z) 822,1

[M+H]⁺.

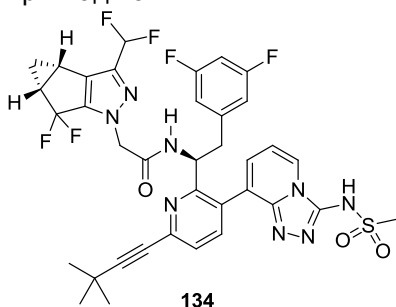
Приклад 133.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-3-(5-метил-3-(метилсульфонамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (133):

Титульну сполуку (133) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 116A. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 7,66 (d), 7,41 (dd), 7,02 – 6,90 (m), 6,71 (t), 6,63 (t), 6,56 – 6,37 (m), 5,41-5,23 (m), 4,74 (d), 3,23 – 2,75 (m), 3,06 (s), 2,92 (s), 2,46 (ddd), 1,45 – 1,32 (m), 1,39 (s), 1,11 – 1,01 (m). МС (m/z): 785,31 [M+H]⁺.

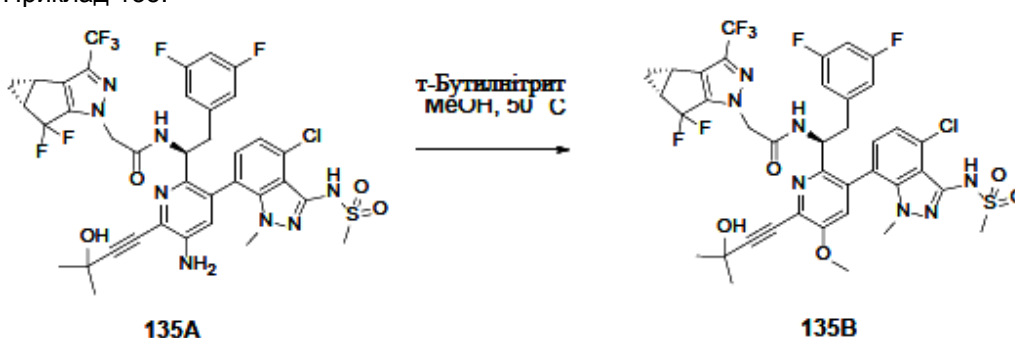
Приклад 134.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-3-(3-(метилсульфонамідо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (134):

Титульну сполуку (134) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 116B. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,69 (d), 8,04 (dd), 7,71 (d), 7,43 (d), 7,21-7,12 (m), 6,91 (t), 6,70 (t), 6,62 (t), 6,50-6,41 (m), 5,41-5,26 (m), 4,74 (s), 3,25 – 3,10 (m), 3,06 (s), 2,55 – 2,36 (m), 1,43-1,21 (m), 1,40 (s), 1,14-0,96 (m). МС (m/z): 771,12 [M+H]⁺.

Приклад 135.



Синтез N-((S)-1-(5-аміно-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (135A):

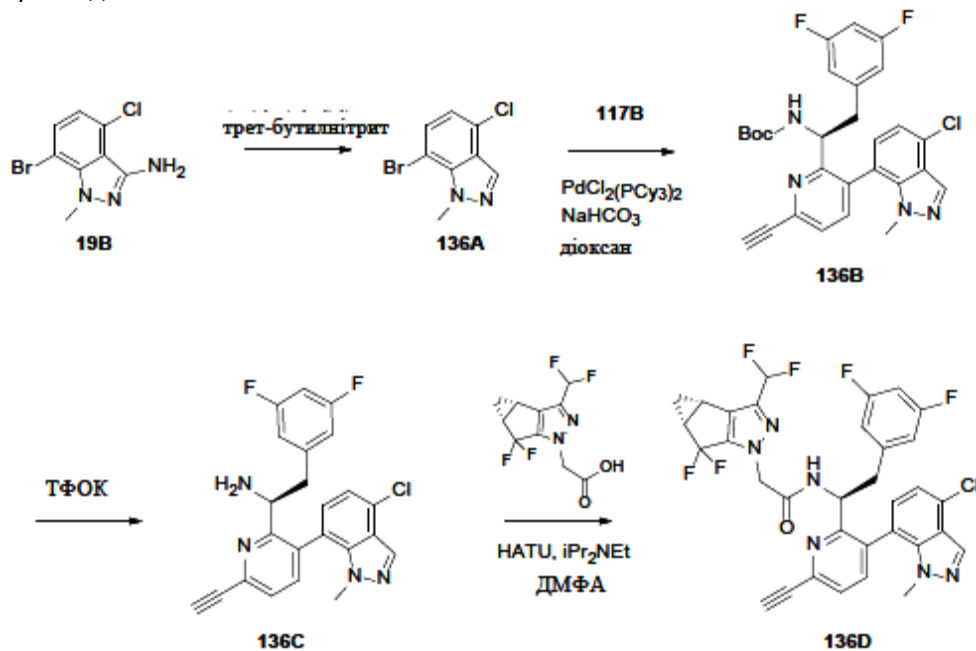
Титульна сполука (135A) може бути отримана аналогічно способу, представленою для синтезу сполуки 139A з Прикладу 139, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової

кислоти та сполуки 182H. МС (m/z): 853,26 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамід)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (135B):

До розчину сполуки 135A (25 мг, 0,029 ммоль) у MeOH (1 мл) додавали трет-бутилнітрит (15 мг, 0,15 ммоль). Отриманий розчин нагрівали при 50 °C впродовж 2 год. Леткі речовини видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,73 (dd), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,10 (m), 7,05 (dd), 6,76 (t), 6,52 – 6,23 (m), 4,82 – 4,67 (m), 3,87 (d), 3,37 (s), 3,24 (d), 3,17 – 3,04 (m), 2,97 (q), 2,49 (s), 1,71 – 1,55 (m), 1,49 – 1,31 (m), 1,07 (s). МС (m/z) 868,24 [M+H]⁺.

Приклади 136.



Синтез 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазолу (136A):

Сполуку 19B (150 мг, 0,58 ммоль) розчиняли у Me-ТГФ та піддавали впливу трет-бутилнітриту (0,21 мл, 1,73 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 75° C впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та насиченим водним NaCl. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки (136A). МС (m/z) 247,0 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-етинілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (136B):

У флаконі для мікрохвильового реактору, (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронову кислоту (117B, 35 мг, 0,08 ммоль) об'єднували з 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазолом (136A, 19 мг, 0,08 ммоль), PdCl₂(PCy₃)₂ (6 мг) та NaHCO₃ (228 мкл 1М водного розчину) у діоксані (1 мл). Реакційну суміш газували аргоном впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 155 °C впродовж 15 хвилин. Після охолодження до температури повітря, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки (136B). МС (m/z) 523,2 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-етинілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (136C):

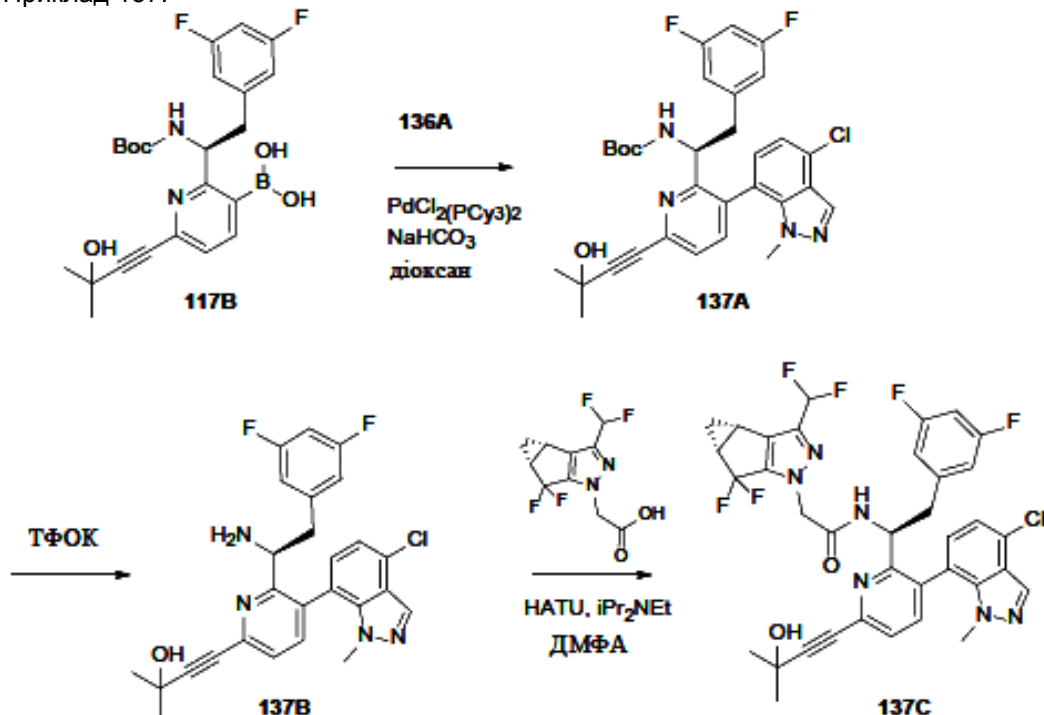
Титульну сполуку (136C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 136B. МС (m/z): 423,1 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-етинілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (136D):

Титульну сполуку (136D) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу

сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 136С та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (d), 8,23 (s), 7,87 (t), 7,66 (dd), 7,43 (d), 7,29 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,98 – 6,96 (m), 6,94 (t), 5,25 – 5,11 (m), 4,90 – 4,62 (m), 3,27 – 2,97 (m), 2,61 – 2,49 (m), 1,44 – 1,30 (m), 0,95 – 0,84 (m). МС (m/z): 669,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 137.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-етинілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (137A):

У флаконі для мікрохвильового реактору (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)боронову кислоту (117B, 35 мг, 0,08 ммоль) об'єднували з 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-індазолом (136A, 19 мг, 0,08 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 мг) та K_2CO_3 (95 мкл 2М водного розчину) у діоксані (1 мл). Реакційну суміш газували аргонном впродовж 5 хвилин, потім нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 115 °C впродовж 15 хвилин. Після охолодження до температури повітря, реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 581,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

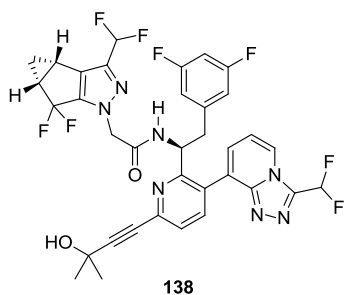
Синтез (S)-4-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (137B):

Титульну сполуку (137B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 137A. МС (m/z): 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (137C):

Титульну сполуку (137C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 137B та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,75 – 8,70 (m), 8,70 – 8,62 (m), 8,10 – 8,05 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (s), 7,08 (d), 6,89 – 6,52 (m), 6,42 (d), 6,39 – 6,30 (m), 5,31 – 5,20 (m), 5,04 – 4,91 (m), 4,70 (d), 3,48 (t), 3,40 (s), 3,19 – 3,07 (m), 3,04 (s), 2,96 (dd), 2,54 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,44 – 1,27 (m), 1,14 – 0,96 (m). МС (m/z): 727,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

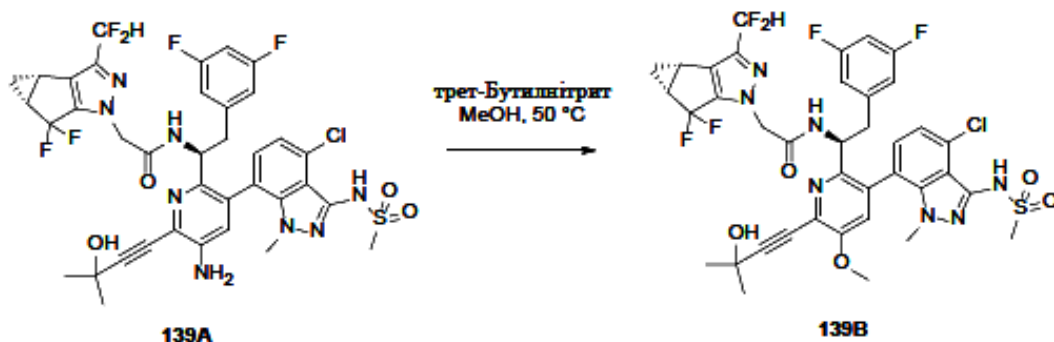
Приклад 138.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-1-(3-(3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)ацетаміду (138):

Титульну сполуку (138) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 106Е з Прикладу 106, із застосуванням сполуки 117В та 8-бром-5-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,61 (dd), 7,78 (dd), 7,55 (d), 7,48 (t), 7,46 – 7,37 (m), 7,33 – 7,18 (m), 6,83 – 6,74 (m), 6,67 (t), 6,62 – 6,47 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,38 – 5,03 (m), 4,75 – 4,57 (m), 3,26 – 3,17 (m), 3,17 – 2,98 (m), 2,44 (ddd), 1,61 (d), 1,42-1,30 (m), 1,06 – 0,96 (m, 1H). МС (m/z): 730,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 139.



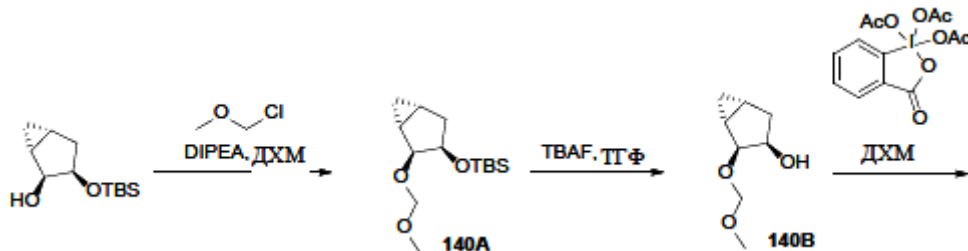
Синтез N-((S)-1-(5-аміно-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (139A):

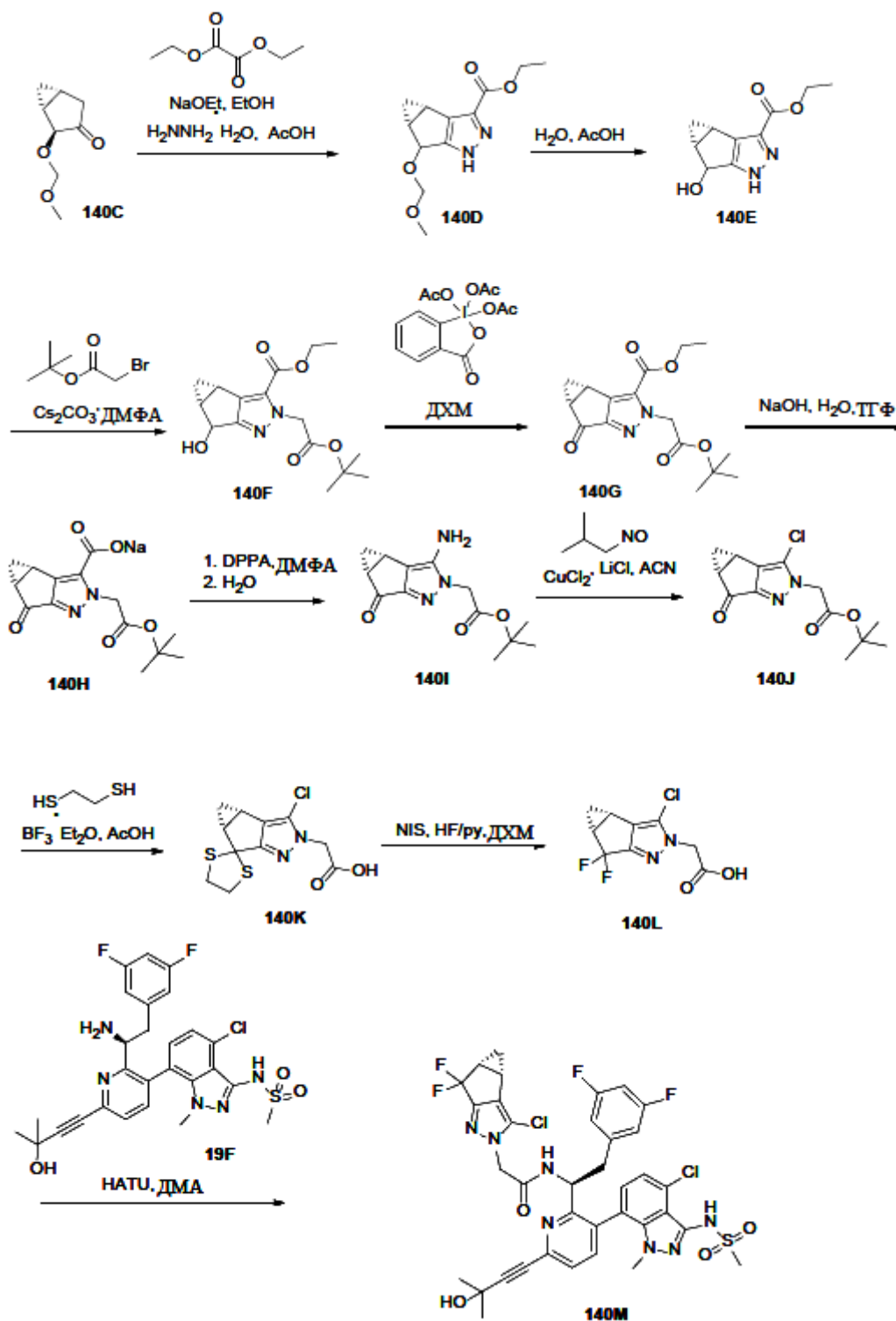
Титильну сполуку (139A) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19G з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 182H. MS (m/z): 835,67 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (139B):

Титульну сполуку (139B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 135A з Прикладу 135, із застосуванням сполуки 139A. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (t), 7,75 – 7,47 (m), 7,34 (d), 7,21 – 6,96 (m), 6,90 – 6,64 (m), 6,53 – 6,21 (m), 4,78 – 4,60 (m), 3,86 (d), 3,36 (s), 3,24 (d), 3,15 – 3,07 (m), 3,01 – 2,90 (m), 2,61 – 2,35 (m), 1,64 (d), 1,37 (q), 1,28 (d), 1,03 (d). MS (m/z) 850,52 [M+H]⁺.

Приклад 140.





Синтез трет-бутил-(((1R, 2S, 3R, 5R)-2-(метоксиметокси)біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)-окси)-диметилсилану (140A):

До розчину (1R, 2S, 3R, 5R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (10,4 г, 45,6 ммоль, Синтез раніше описаний у JACS, 2007, 129, 4456-4462), DIPEA (31,7 мл, 182,4 ммоль) та DMAP (556 мг, 4,56 ммоль) у дихлорметані (90 мл) додавали метиловий ефір хлорметилу (14,6 мл, 182,4 ммоль) при 0 °C. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Отриманий розчин концентрували під вакуумом та двічі екстрагували EtOAc та водою. Об'єднані органічні шари висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,09 – 3,99 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,31 – 1,14 (m, 2H), 1,06 – 0,99 (m, 1H),

0,95 – 0,81 (m, 10H), 0,07 (dd, 6H).

Синтез (1R, 2S, 3R, 5R)-2-(метоксиметокси)біцикло[3,1,0]гексан-3-олу (140B):

До неочищеного розчину трет-бутил-(((1R, 2S, 3R, 5R)-2-(метоксиметокси)-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)окси)диметилсилану (140A) (12,4 г) у ТГФ (100 мл) додавали 1М фторид тетрабутиламонію у ТГФ (64 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. суміш частково концентрували під вакуумом та двічі екстрагували EtOAc та водою. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Отриману суміш суспендували у 25 % EtOAc та гексанах, тверді речовини фільтрували, та фільтрат очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,85 – 4,73 (m, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 0,53 – 0,42 (m, 1H), 0,19 – 0,11 (m, 1H).

Синтез (1R, 2S, 5R)-2-(метоксиметокси)біцикло[3,1,0]гексан-3-ону (140C):

До суміші (1R, 2S, 3R, 5R)-2-(метоксиметокси)біцикло[3,1,0]гексан-3-олу (140B) (5,8 г, 36,7 ммоль) та NaHCO₃ (4,62 г, 55,1 ммоль) у дихлорметані (75 мл) по порціям додавали періодинан Деса-Мартіна (17,1 г, 40,37 ммоль) при -15 °C. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 год. Після завершення реакційну суміш охолоджували до 0 °C, та додавали 1М водного NaHCO₃ (150 мл). Розчин перемішували до припинення виділення газу, та органічний шар відділяли. Водний шар двічі піддавали зворотній екстракції дихлорметаном, органічні шари об'єднували, висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Отриману суміш суспендували у 25 % Et₂O та гексанах, тверді речовини фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом та потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,89 – 4,62 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,73 – 1,54 (m, 2H), 1,03 – 0,92 (m, 1H), -0,00 – -0,11 (m, 1H).

Синтез (3bS, 4aR)-етил 5-(метоксиметокси)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140D):

До розчину (1R, 2S, 5R)-2-(метоксиметокси)біцикло[3,1,0]гексан-3-ону (140C) (4,4 г, 28,2 ммоль) у етанолі (28 мл) додавали розчин 21 % NaOEt у EtOH (11,0 мл, 29,6 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, додавали діетилоксалат (4,02 мл, 29,6 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 70 °C впродовж 45 хвилин. Після завершення суміш концентрували під вакуумом, розчиняли у оцтовій кислоті (15 мл) та воді (2 мл), та повільно додавали гідразингідрат (2,82 г, 56,4 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 10 хвилин. Суміш концентрували під вакуумом та двічі екстрагували 2-метилтетрагідрофураном та водою. Органічні шари об'єднували та промивали водою. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. MS (m/z) 252,84 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-5-гідрокси-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140E):

Розчин (3bS, 4aR)-етил-5-(метоксиметокси)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140D) (1,2 г, 4,76 ммоль) у 1:1 AcOH:H₂O (5 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °C впродовж 10 хвилин. Отриману суміш концентрували під вакуумом та тричі екстрагували EtOAc та водою. Об'єднані органічні шари висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та частково очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексанами. MS (m/z) 208,98 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)-5-гідрокси-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140F):

До розчину (3bS, 4aR)-етил-5-гідрокси-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140E) (990 мг) у ДМФА (10 мл) додавали карбонат цезію (2,32 г, 7,14 ммоль) та потім трет-бутилбромацетат (0,70 мл, 4,76 ммоль). Після нагрівання реакційної суміші при 45 °C впродовж 1 год. отриману суміш екстрагували EtOAc та водою. Органічний шар висушували Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. MS (m/z) 322,83 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140G):

До розчину (3bS, 4aR)-етил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)-5-гідрокси-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140F) (0,27 г, 0,83 ммоль) у ДХМ

(10 мл) додавали перйодинан Деса-Мартіна (0,34 г, 0,91 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год., суміш поміщали на силікагель та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 320,74 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату натрію (140H):

До розчину (3bS, 4aR)-етил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140G) (0,22 г, 0,69 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 0,25М водний NaOH (1,87 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 1,5 год. Після завершення реакційну суміш концентрували під вакуумом та висушували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 291,04 [M-H]⁻.

Синтез трет-бутил-2-((3bS, 4aR)-3-аміно-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)ацетату (140I):

Титульну сполуку (140I) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (148B) з Прикладу 148, із застосуванням (3bS, 4aR)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату натрію (140H). МС (m/z) 263,86 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил-2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)ацетату (140J):

Титульну сполуку (140J) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (149) з Прикладу 149, із застосуванням трет-бутил-2-((3bS, 4aR)-3-аміно-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)ацетату (140I). МС (m/z) 282,73 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-хлор-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-2(3bH)-іл)оцтової кислоти (140K):

До розчину трет-бутил-2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)ацетату (140J) (19 мг, 0,07 ммоль), 1,2-етандитіолу (11,3 мкл, 0,13 ммоль) та оцтової кислоти (19,2 мкл, 0,34 ммоль) у дихлорметані (400 мкл) додавали діетилефірат трифтористого бору (20,7 мкл, 0,17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. суміш вводили методом сухого вводу у силікагель та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді частково очищеного продукту. МС (m/z) 302,93 [M+H]⁺.

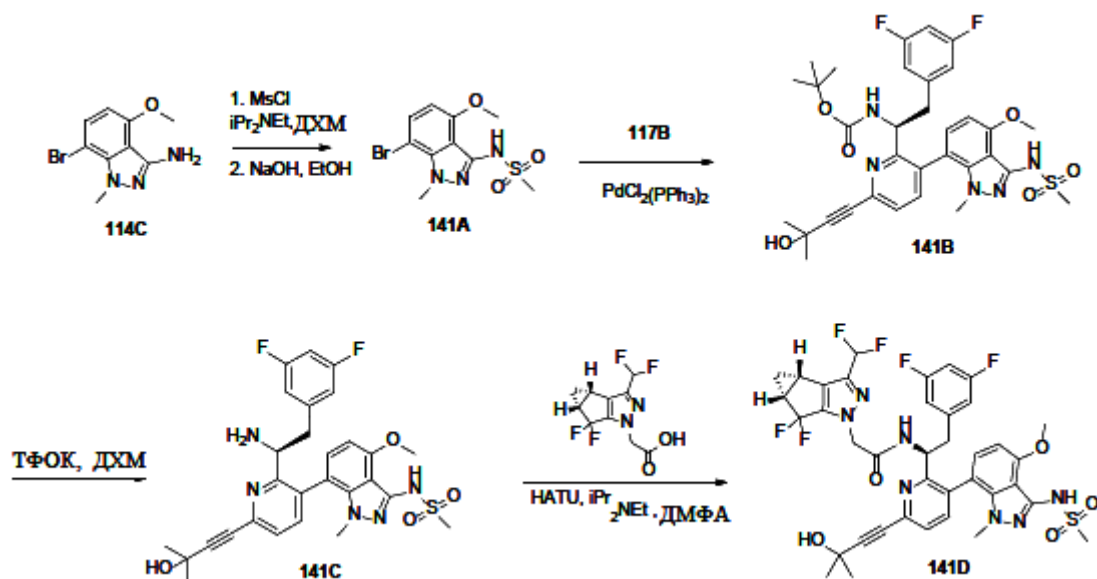
Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)оцтової кислоти (140L):

До розчину N-йодсукциніміду (27,9 мг, 0,12 ммоль) у дихлорметані (0,10 мл) по краплям додавали 70 % HF у піридині (0,10 мл) при -78 °С. Після перемішування впродовж 15 хвилин додавали суспензію 140K (15 мг, 0,05 ммоль) у дихлорметані (0,10 мл), та реакційну суміш поступово нагрівали до 0 °С впродовж 1 год. Суміш екстрагували 2-метилтетрагідрофураном та водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ при елюванні з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 249,05 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)ацетаміду (140M):

Титульну сполуку (140M) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки (33F) з Прикладу 33, із застосуванням сполуки 19F та 2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-2-іл)оцтової кислоти (140L). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,75 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,27 – 7,15 (m), 7,10 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,69 – 6,59 (m), 6,50 (d), 6,46 – 6,36 (m), 5,30 – 5,21 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,81 (s), 4,77 (s), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,28 – 3,21 (m), 3,23 (s), 3,19 – 3,12 (m), 3,03 (s), 3,04 – 2,97 (m), 2,45 – 2,32 (m), 1,94 (s), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,42 – 1,25 (m), 1,01 – 0,96 (m), 0,96 – 0,92 (m). МС (m/z) 804,14 [M+H]⁺.

Приклад 141.



Синтез N-(7-бром-4-метокси-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (141A):

Титульну сполуку (141A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19D з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 114C. МС (m/z) 334,1 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-метокси-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)-карбамату (141B):

У флаконі для мікрохвильового реактору сполуку 117B (30 мг, 0,07 ммоль) об'єднували зі сполукою 141A (65 мг, 0,2 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 мг, 0,007 ммоль) та K₂CO₃ (0,2 мл 2М водного розчину) у діоксані (1,5 мл) та ДМФА (0,1 мл). Реакційну суміш газували азотом впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 15 хвилин. Після охолодження до температури повітря реакційну суміш розділяли між EtOAc та сольовим розчином. Органічні речовини відділяли, висушували та видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 670,3 [M+H]⁺.

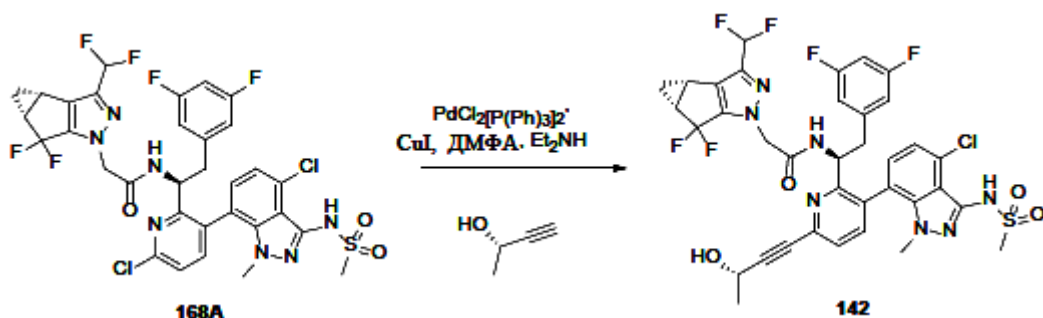
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-метокси-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (141C):

Титульну сполуку (141C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 141B. МС (m/z) 570,1 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-N-((S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-3-(4-метокси-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)етил)ацетаміду (141D):

Титульну сполуку (141D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 141C та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,91 – 7,84 (m), 7,64 (dd), 7,54 – 7,42 (m), 7,34 – 7,28 (m), 6,70 (t), 6,68 – 6,61 (m), 6,55 – 6,53 (m), 6,52 – 6,44 (m), 6,30 – 6,24 (m), 6,24 – 6,15 (m), 5,74 – 5,66 (m), 5,12 – 5,01 (m), 4,78 (d), 4,71 (d), 4,03 (s), 3,99 (s), 3,39 (d), 3,25 (s), 3,07 (s), 3,06 – 2,91 (m), 2,81 – 2,54 (m), 2,54 – 2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (dd), 1,30 – 1,22 (m), 1,22 – 1,10 (m). МС (m/z) 816,5 [M+H]⁺.

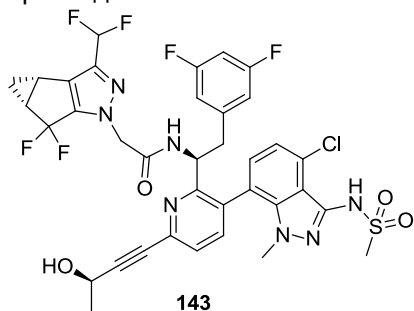
Приклад 142.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-((S)-3-гідроксибут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (142):

У реакційний флакон, який містить сполуку 168A (20 мг, 0,027 ммоль) у ДМФА (1 мл), додавали (S)-бут-3-ин-2-ол (0,012 мл, 0,13 ммоль), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (1,9 мг, 0,003 ммоль) та діетиламін (0,02 мл, 0,27 ммоль). Реакційну суміш продували газоподібним аргеном впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 125 °C впродовж 20 хвилин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 142 у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,07 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,31-5,23 (m), 5,02 – 4,92 (m), 4,82 – 4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18 – 3,08 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,53 – 2,39 (m), 1,57 (dd), 1,42 – 1,32 (m), 1,11 – 1,08 (m), 1,07-0,99 (m). МС (m/z) 806,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

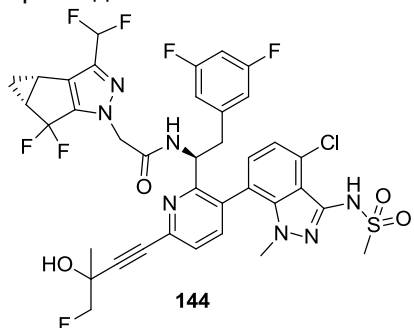
Приклад 143.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-((R)-3-гідроксибут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (143):

Титульну сполуку (143) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 142 з Прикладу 142, із застосуванням (R)-бут-3-ин-2-олу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,06 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,30-5,25 (m), 5,02 – 4,92 (m), 4,83 – 4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18 – 3,08 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,57 (dd), 1,38 (m), 1,05 (s), 1,03 (s). МС (m/z) 806,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 144.

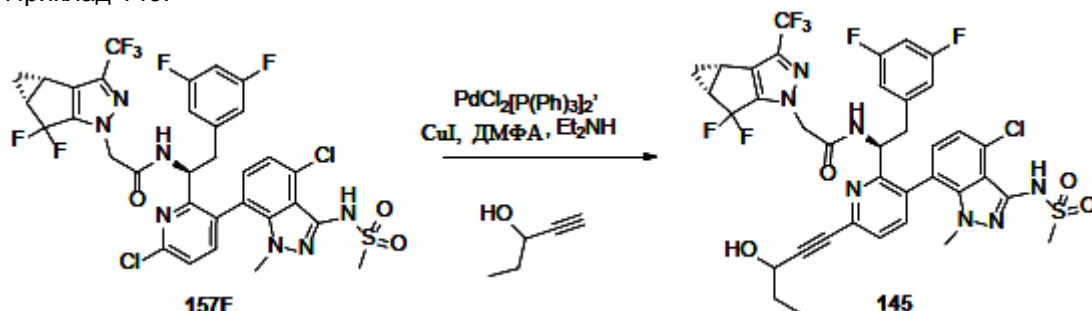


Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(4-фтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (144):

Титульну сполуку (144) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 142 з Прикладу 142, із застосуванням 1-фтор-2-

метилбут-3-ин-2-олу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (t), 7,71 (dd), 7,56 (dd), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,44 – 6,34 (m), 5,33 – 5,23 (m), 5,03 – 4,94 (m), 4,78 – 4,63 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,19 – 3,08 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,44 (ddd), 1,63 (dd), 1,39 (dd), 1,08 (s), 1,02 (s). МС (m/z) 839,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

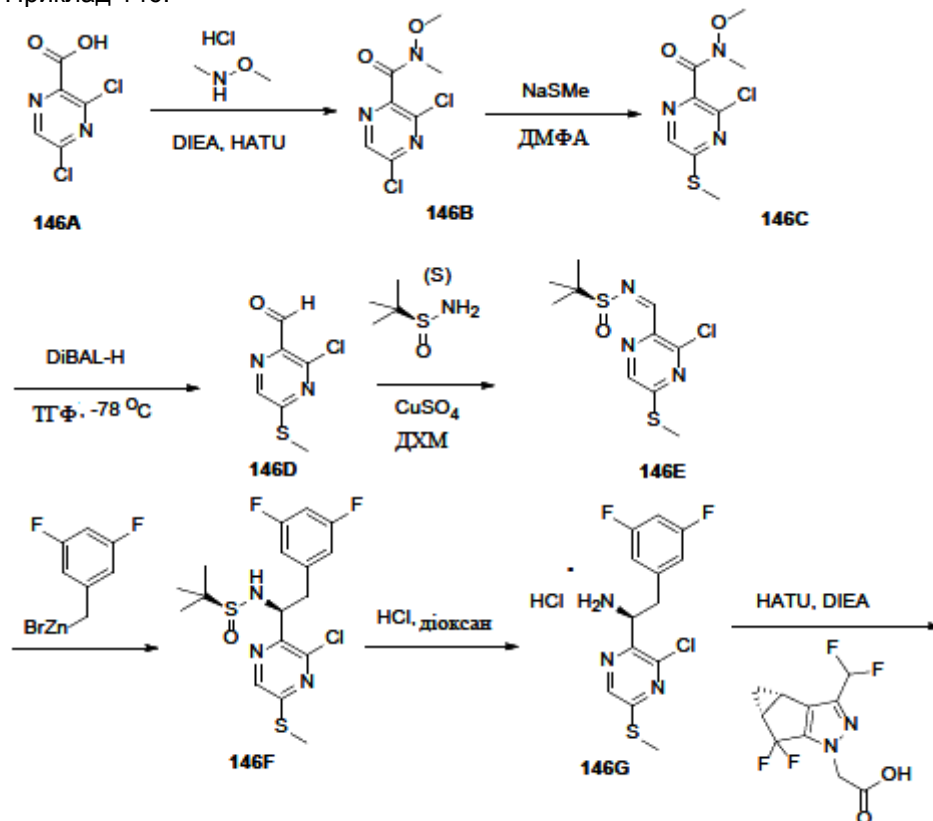
5 Приклад 145.

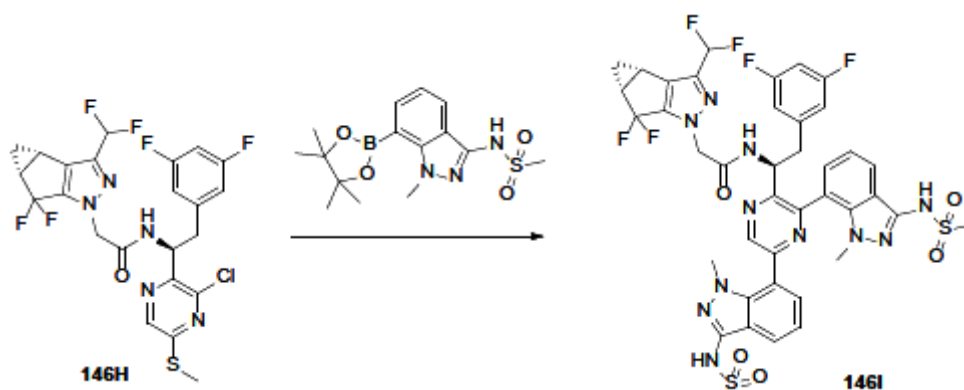


Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідроксипент-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (145):

У реакційний флакон, який містить сполуку 157F (20 мг, 0,025 ммоль) у ДМФА (1 мл), додавали пент-1-ин-3-ол (0,011 г, 0,13 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,7 мг, 0,003 ммоль) та діетиламін (0,02 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш продували газоподібним аргоном впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 125°C впродовж 20 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 145 у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,66–6,59 (m), 6,46 – 6,34 (m), 5,35–5,20 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,81 – 4,70 (m), 4,61 – 4,52 (m), 3,34 (s), 3,24 (d), 3,20 – 3,11 (m), 3,05 – 2,93 (m), 2,52 – 2,43 (m), 1,96 – 1,79 (m), 1,41 (dt), 1,13 (td). МС (m/z) 840,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 146.





Синтез 3,5-дихлор-N-метокси-N-метилпіразин-2-карбоксаміду (146B):

До розчину 146A (10 г, 51,82 ммоль) та НАТУ (21,67 г, 57 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали DIEA (19,86 мл, 114 ммоль). Через 30 хвилин до розчину додавали гідрохлорид N, O-диметилгідроксиаміну (6,09 г, 62,18 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі. Додавали 300 мл води, та тричі екстрагували EtOAc (100 мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням потрібного продукту. МС (m/z) 236 [M+H]⁺.

Синтез 3-хлор-N-метокси-N-метил-5-(метилтіо)піразин-2-карбоксаміду (146C):

До розчину 146B (2 г, 8,47 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали 1 екв. метантиолату натрію. Через 5 годин до суспензії додавали 0,5 екв. метантиолату натрію. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім розводили EtOAc та промивали NaHCO₃(вод.) та сольовим розчином. Органічний шар концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 248 [M+H]⁺.

Синтез 3-хлор-5-(метилтіо)піразин-2-карбальдегіду (146D):

До розчину 146C (750 мг, 3,03 ммоль) у ТГФ при -78 °С повільно додавали DIBAL-H (3,33 мл, 3,33 ммоль) у толуолі. Потім його перемішували впродовж 2 годин при -78 °С. До розчину додавали 4 мл 1 н. HCl (вод) та нагрівали до 0 °С. Суміш перемішували впродовж 20 хвилин при 0 °С, потім двічі екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували та концентрували, та використовували без подальшого очищення. МС (m/z) 189 [M+H]⁺.

Синтез (S, Z)-N-((3-хлор-5-(метилтіо)піразин-2-іл)метилден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (146E):

Титульну сполуку (146E) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21C з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 146D. МС (m/z) 292 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-(метилтіо)піразин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (146F):

Титульну сполуку (146F) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 182D з Прикладу 182, із застосуванням сполуки 146E. МС (m/z) 420 [M+H]⁺.

Синтез (S)-1-(3-хлор-5-(метилтіо)піразин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанаміну гідрохлориду (146G):

Титульну сполуку (146G) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21E з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 146F. МС (m/z) 316 [M+H]⁺.

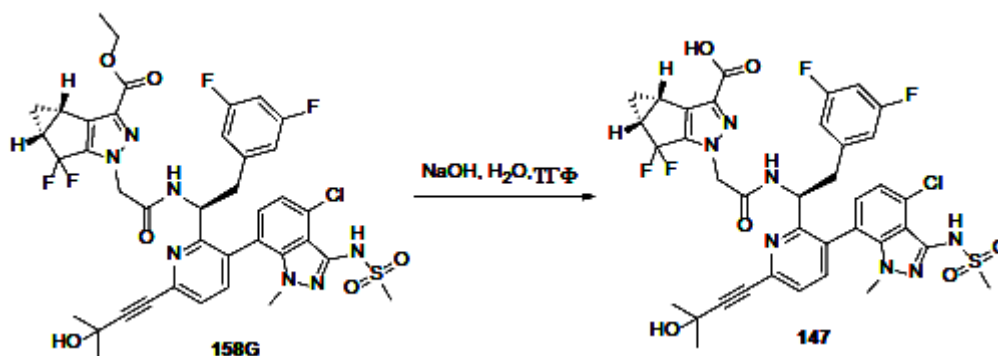
Синтез N-((S)-1-(3-хлор-5-(метилтіо)піразин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (146H):

Титульну сполуку (146H) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 146G та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. МС (m/z) 562 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3,5-біс(1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піразин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (146I):

Титульну сполуку (146I) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 33B та сполуки 146H. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,15 (d), 8,91 (s), 7,93 (t), 7,63 (d), 7,35-7,25 (m), 7,23-7,1 (m), 6,85-6,75 (m), 6,74-6,6 (m), 6,6-6,50 (m), 6,4-6,32 (m), 5,75-5,6 (m), 5,10-5,25 (m), 4,71 (s), 3,65 (s), 3,56 (s), 3,10-3,25 (m), 2,92 (s), 2,60-2,40 (m), 1,45-1,30 (m), 1,1-0,80 (m). МС (m/z) 928 [M+H]⁺.

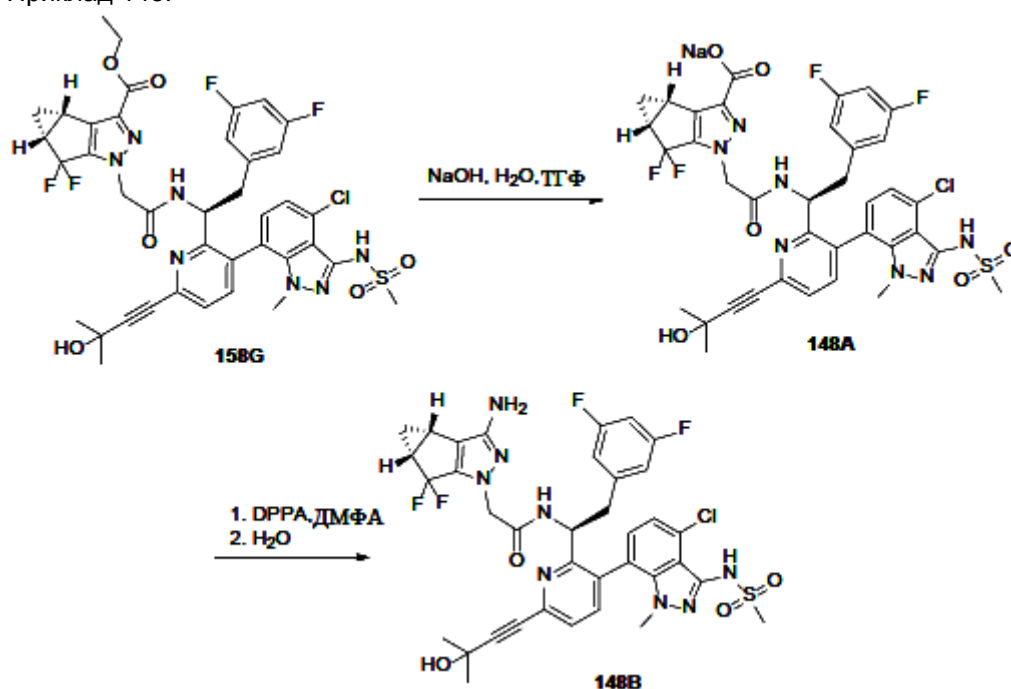
Приклад 147.



Синтез (3bS, 4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти (147):

Розчин 158G (0,41 г, 0,49 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) піддавали впливу 1M NaOH (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Розчин підкисляли до $\sim \text{pH}=4$ за допомогою АсОН та екстрагували 2-МеТГФ (2×5 мл) та водою (5 мл). Органічні речовини висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням продукту 147 у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ , 8,69 (d), 7,69 (d), 7,53 (dd), 7,19 (d), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,63 (t), 6,46 – 6,35 (m), 5,32 – 5,23 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,85 – 4,80 (m), 4,72 (s), 3,36 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,22 – 3,09 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,63 – 2,51 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,35 (m), 1,15 – 1,07 (m), 1,08 – 0,97 (m). МС (m/z) 814,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 148.



Синтез (3bS, 4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату натрію (148A):

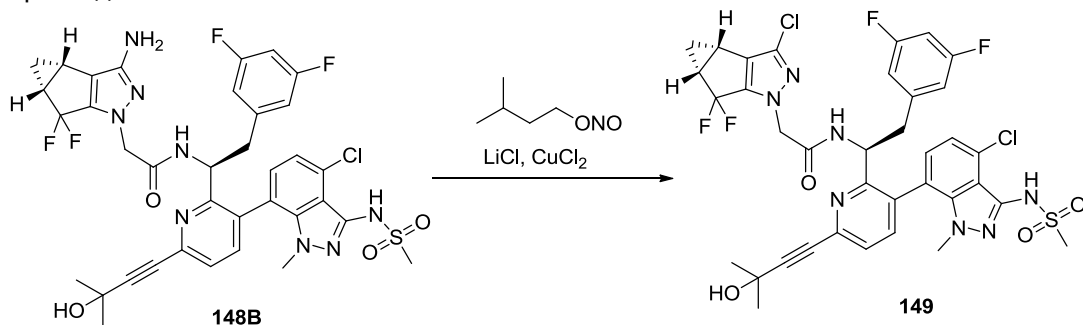
До розчину 158G (0,22 г, 0,26 ммоль) у ТГФ (0,65 мл) додавали 1M NaOH (0,65 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Розчин підкисляли до $\sim \text{pH}=4$ за допомогою АсОН та екстрагували 2-МеТГФ (2×5 мл) та сольовим розчином (5 мл). Органічний шар промивали NaHCO_3 (10мл). Органічні речовини висушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 814,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-аміно-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-

(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)ацетаміду (148B):

До розчину 148A (110 мг, 0,13 ммоль) у ДМФА (1,0 мл) додавали дифенілфосфорилазид (28,35 мкл, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвил. Розчин охолоджували до 0 °С, та по краплям додавали воду (0,75 мл). Отриманий розчин герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °С впродовж 15 хвилин. Неочищену речовину піддавали впливу ТФОК (20 мкл) та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 148B у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,72 – 8,59 (m), 7,75 – 7,65 (m), 7,53 (dd), 7,22 – 7,15 (m), 7,09 (d), 6,83 – 6,72 (m), 6,67 – 6,60 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,28 (dd), 4,96 (t), 4,90 – 4,70 (m), 4,69 – 4,52 (m), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,25 – 3,22 (m), 3,20 (s), 3,17 – 3,10 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,51 – 2,33 (m), 1,65 (s), 1,47 – 1,31 (m), 1,15 – 1,06 (m), 1,03 (m). МС (m/z) 785,2 [M+H]⁺.

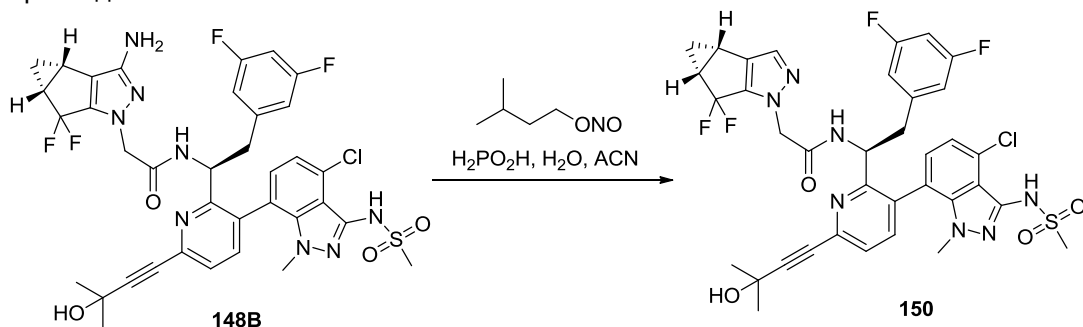
Приклад 149.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (149):

Розчин 148B (19,1 мг, 0,02 ммоль), подрібненого хлориду літію (5,16 мг, 0,12 ммоль) та мідного хлориду (6,54 мг, 0,05 ммоль) у ACN (1 мл) піддавали впливу ультразвуку впродовж 5 хвилин. Додавали ізоамілітрит (6,51 мкл, 0,05 ммоль), та на реакційну суміш впливали ультразвуком впродовж ще 5 хвил., потім перемішували впродовж 45 хвил. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням потрібного продукту 149 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,67 (d), 8,62 (d), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,19 (s), 7,07 (d), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,47 – 6,32 (m), 5,27 (m), 5,03 – 4,92 (m), 4,69 – 4,67 (m), 4,64 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,18 – 3,08 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,53 – 2,30 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,27 (m), 1,13 – 1,07 (m), 1,08 – 1,01 (m). МС (m/z) 804,1 [M+H]⁺.

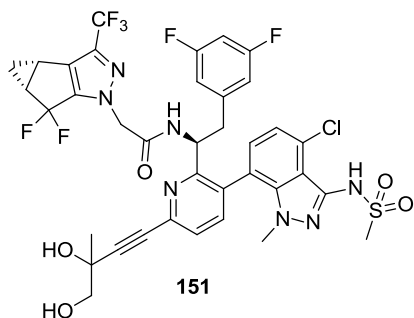
Приклад 150.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (150):

До розчину 148B (10 мг, 0,01 ммоль) у ACN (0,2 мл) та 50 % гіпофосфornoї кислоти у воді (50 мкл) додавали ізоамілітрит (3,41 мкл, 0,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням титульного продукту 150 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (d), 8,41 (d), 7,74 – 7,63 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,34 (s), 7,31 (s), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,66 – 6,58 (m), 6,45 – 6,33 (m), 5,34 – 5,26 (m), 5,02 – 4,93 (m), 4,74 (d), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,14 – 3,06 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,46 – 2,33 (m), 1,65 (s), 1,39 – 1,28 (m), 1,03 (s), 1,00 – 0,93 (m). МС (m/z) 770,1 [M+H]⁺.

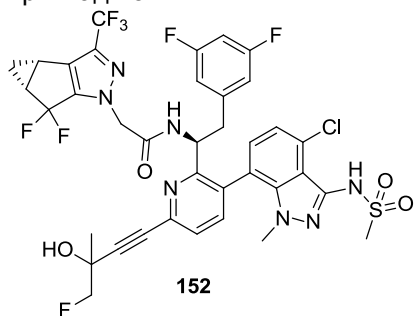
Приклад 151.



Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3,4-дигідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (151):

Титульну сполуку (151) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 145 з Прикладу 145, із застосуванням 2-метилбут-3-ин-1,2-діолу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (d), 7,70 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,16 (s), 7,05 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,65-6,60 (m), 6,44 – 6,30 (m), 5,28 (d), 4,97 (d), 4,84 – 4,70 (m), 3,66 (d), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,14 (dd), 3,07 – 2,92 (m), 2,86 (s), 2,53 – 2,42 (m), 1,59 (d), 1,47 – 1,36 (m), 1,29 (t), 1,19-1,10 (m), 1,09 – 1,04 (m). МС (m/z) 854,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

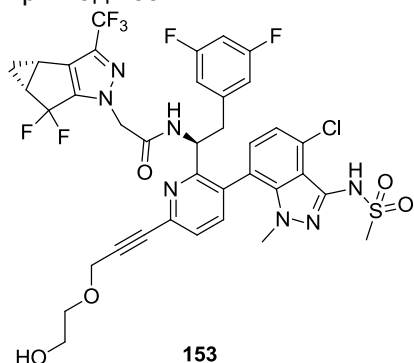
Приклад 152.



Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(4-фтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (152):

Титульну сполуку (152) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 145 з Прикладу 145, із застосуванням 1-фтор-2-метилбут-3-ин-2-олу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,71 (dd), 7,64 – 7,51 (m), 7,22 – 7,12 (m), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,68-6,58 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,30-5,21 (m), 4,98 (t), 4,85 – 4,70 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,20 – 3,11 (m), 3,06 – 2,93 (m), 2,56 – 2,43 (m), 1,62 (s), 1,47 – 1,27 (m), 1,16-1,10 (m), 1,09-1,04 (s). МС (m/z) 858,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 153.

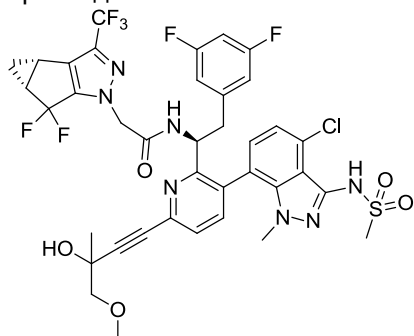


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-(2-гідроксиетокси)проп-1-ін-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (153):

Титульну сполуку (153) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 145 з Прикладу 145, із застосуванням 2-(проп-2-ін-1-

ілокси)етанолу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,68 – 6,60 (m), 6,45 – 6,34 (m), 5,29 – 5,24 (m), 4,98 (q), 4,84 – 4,70 (m), 4,54 (d), 3,86 – 3,80 (m), 3,80 – 3,66 (m), 3,36 – 3,31 (m), 3,28 – 3,09 (m), 2,98 (d), 2,52 – 2,44 (m), 1,40 (q), 1,16 – 1,11 (m), 1,10 – 1,05 (m). МС (m/z) 854,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Приклад 154.

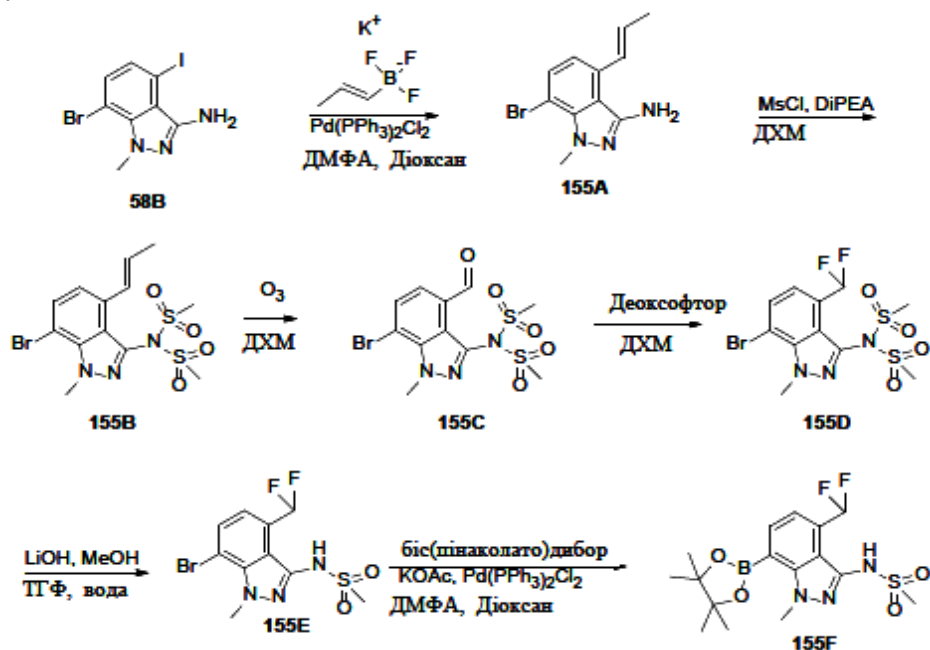


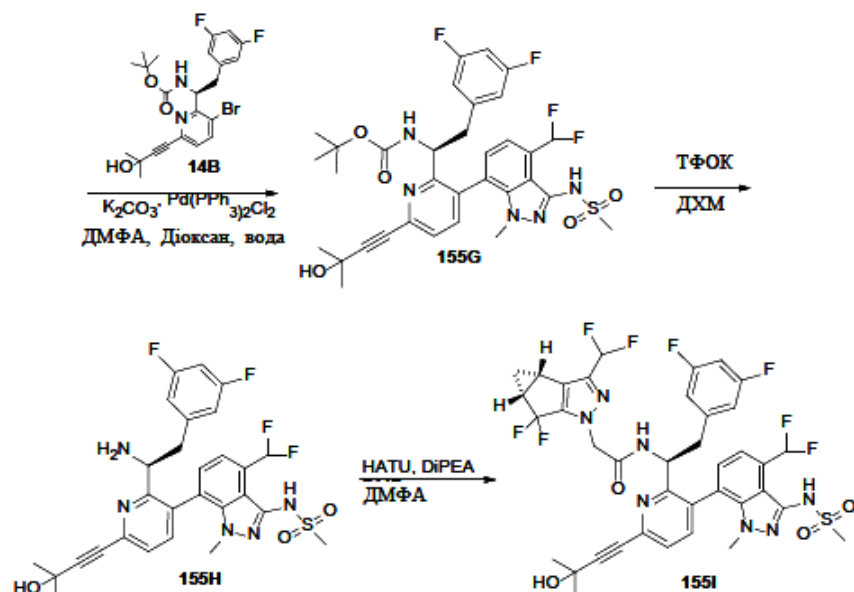
154

Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-4-метокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (154):

10 Титульну сполуку (154) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 145 з Прикладу 145, із застосуванням 1-метокси-2-метилбут-3-ин-2-олу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,64 (d), 6,45 – 6,34 (m), 5,26 (s), 4,98 (q), 4,84 – 4,70 (m), 4,62 (s), 4,54 (d), 3,86 – 3,80 (m), 3,80 – 3,66 (m), 3,34 (s), 3,28 – 3,09 (m), 2,98 (d), 2,48 (dd), 1,40 (q), 1,14 (m), 1,07 (m). МС (m/z) 869,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Приклад 155.





Синтез (Е)-7-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-1-іл)-1Н-індазол-3-аміну (155А):

До сполуки 58В (7,4 г, 21,0 ммоль) у діоксані (40 мл) та ДМФА (40 мл) додавали трифтор(проп-1-ен-1-іл)борат калію (3,7 г, 25,2 ммоль), 2М K_2CO_3 у воді (21,0 мл) та $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (740,0 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 100 °С. Реакційну суміш охолоджували, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2Х EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 266,3 $[M+H]^+$.

Синтез (Е)-N-(7-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-1-іл)-1Н-індазол-3-іл)-N-(метилсульфоніл)-метансульфонаміду (155В):

До сполуки 155А (3,7 г, 13,9 ммоль) у ДХМ (100 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (9,7 мл, 55,6 ммоль), потім реакційну суміш охолоджували у льодяній ванні та додавали метансульфонілхлорид (3,2 мл, 41,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували 2Х ДХМ. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували. Суміш очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 421,9 $[M+H]^+$.

Синтез N-(7-бром-4-форміл-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-N-(метилсульфоніл)-метансульфонаміду (155С):

У круглу колбу поміщали сполуку 155В (2,7 г, 6,4 ммоль) та ДХМ (100 мл). Суміш охолоджували до -78 °С та газували озonom. Після завершення конверсії додавали ДМС для гасіння реакції при перемішуванні впродовж 30 хвилин. До суміші при перемішуванні додавали насичений розчин тіосульфату натрію, та суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури та перемішували впродовж ще 30 хвилин. Шари розділяли, та водний шар знову екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували. Осад розчиняли у ДХМ та потім додавали гексан. Суміш фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 410,0 $[M+H]^+$.

Синтез N-(7-бром-4-(диформетил)-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-N-(метилсульфоніл)-метансульфонаміду (155D):

У тефлонову колбу поміщали сполуку 155С (650 мг, 1,6 ммоль) та ДХМ (100 мл). Суміш охолоджували до 0 °С, та до неї додавали деоксофтор (0,4 мл, 2,4 ммоль), та потім суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури. Суміш перемішували впродовж 8 годин та перевіряли. Потім додавали ще один еквівалент деоксофтору, та суміш перемішували впродовж ночі. Суміш розводили водою та екстрагували 2Х ДХМ. Органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували. Осад розчиняли у ДХМ та потім додавали гексан. Суміш фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 431,9 $[M+H]^+$.

Синтез N-(7-бром-4-(диформетил)-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-метансульфонаміду (155Е):

До сполуки 155D (5,9 г, 13,7 ммоль), ТГФ (50 мл) та MeOH (20 мл) додавали насичений розчин LiOH (10 мл) та воду (10 мл). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин, потім розводили водою та екстрагували 2Х EtOAc. Органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували. Осад розчиняли у ДХМ та потім додавали гексан. Суміш фільтрували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 354,6 $[M+H]^+$.

Синтез N-(4-(дифторметил)-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (155F):

Титульну сполуку (155F) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19C з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 155E. МС (m/z) 402,3 [M+H]⁺.

5 Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-(дифторметил)-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбаматау (155G):

До сполуки 14B (100 мг, 0,2 ммоль) у діоксані (8 мл) та ДМФА (2 мл) додавали 2 н. K₂CO₃ (0,2 мл) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,1 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С, потім 155F (170 мг, 0,4 мл) розчиняли у діоксані (4 мл), та в реакційну суміш повільніше додавали ДМФА (2 мл) за допомогою шприца. Реакційну суміш охолоджували через 8 годин, розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 689,8 [M+H]⁺.

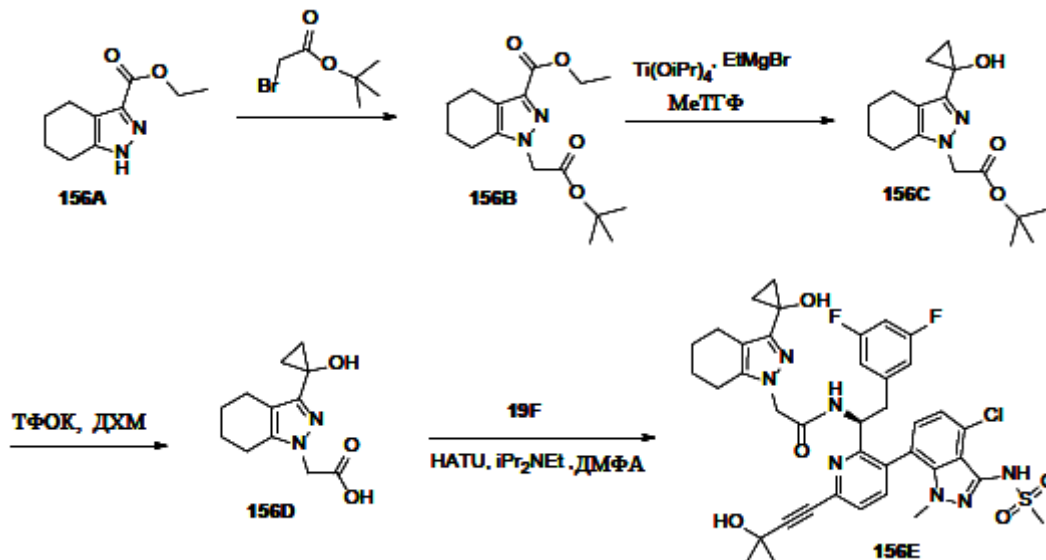
15 Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-(дифторметил)-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (155H):

Титульну сполуку (155H) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19F з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 155G. МС (m/z) 590,1 [M+H]⁺.

20 Синтез N-((S)-1-(3-(4-(дифторметил)-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (155I):

Титульну сполуку (155I) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 155H та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (dd), 7,53 (dd), 7,49 – 7,38 (m), 7,30 – 7,19 (m), 7,14 (s), 6,83 – 6,78 (m), 6,70 (t), 6,69 – 6,62 (m), 6,34 (d), 6,25 – 6,14 (m), 4,95 (q), 4,75 – 4,69 (m), 3,59 – 3,42 (m), 3,35 (s), 3,01 – 2,88 (m), 2,56 – 2,36 (m), 1,72 (s), 1,46 – 1,37 (m), 1,19 – 1,09 (m). МС (m/z) 836,2 [M+H]⁺.

Приклад 156.



Синтез етил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилату (156B):

35 До сполуки 156A (2 г, 10,3 ммоль) у MeTfF (100 мл) та ДМФА (5 мл) додавали Cs₂CO₃ (4,0 г, 12,3 ммоль) та трет-бутил-2-бромацетат (2,3 мл, 15,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин. Тверді речовини фільтрували, елюент концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 309,6 [M+H]⁺.

40 Синтез трет-бутил-2-(3-(1-гідроксициклопропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетату (156C):

До сполуки 156B (300 мг, 1,0 ммоль) у MeTfF (20 мл) додавали ізопропоксид титану (iv) (2,9 мл, 9,73 ммоль). До суміші при перемішуванні повільно додавали 3M EtMgBr (3,2 мл). Реакційну

суміш перемішували впродовж 1 години, потім розводили EtOAc та сольовим розчином. Суміш екстрагували 2X EtOAc, органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 293,0 $[M+H]^+$.

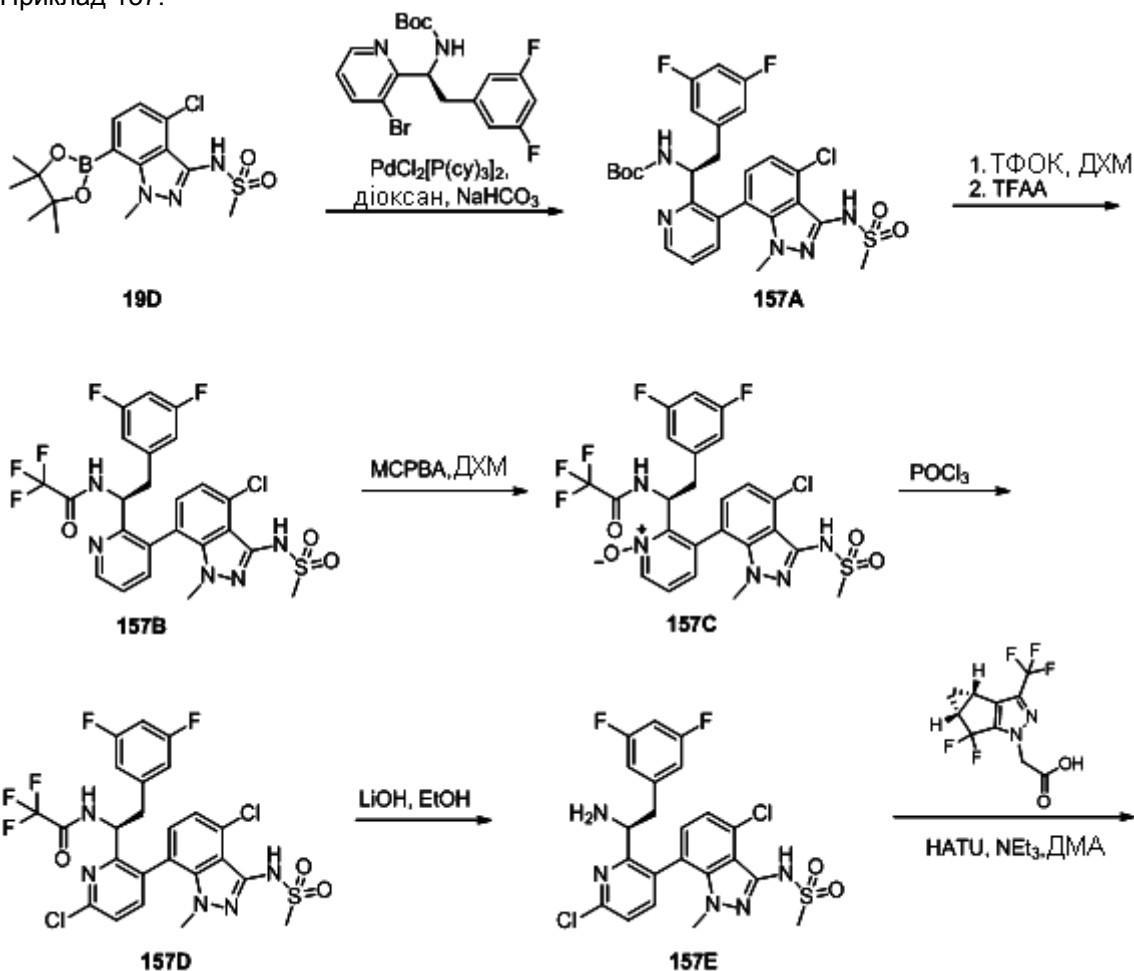
5 Синтез 2-(3-(1-гідроксициклопропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)оцтової кислоти (156D):

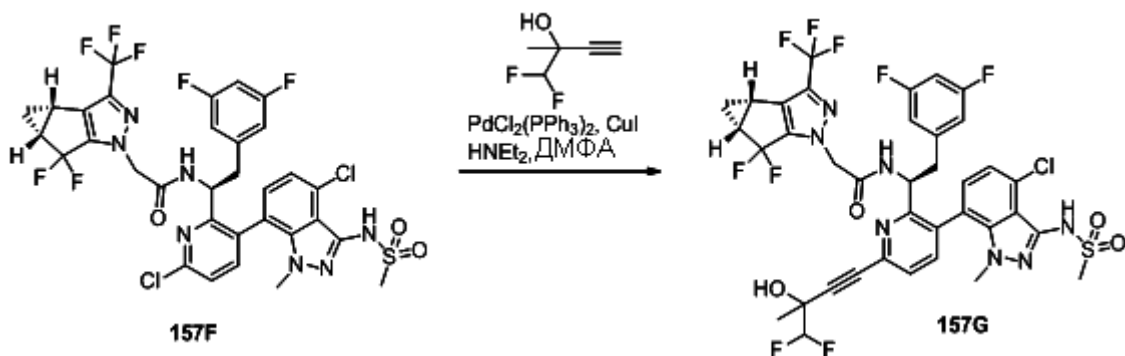
До сполуки 156C (20 мг, 0,07 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 годин при КТ. Реакційну суміш концентрували та потім розводили 1 н. HCl та екстрагували 2X ДХМ. Водний шар ліофілізували з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 237,1 $[M+H]^+$.

10 Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(1-гідроксициклопропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)ацетаміду (156E):

15 Титульну сполуку (156E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 156D та сполуки 19F. 1H ЯМР (Метанол- d_4) δ : 7,76 – 7,68 (m), 7,53 (dd), 7,25 – 7,14 (m), 6,64 (tt), 6,39 (dd), 5,27 (dd), 4,64 (d), 3,28 – 3,21 (m), 3,21 – 3,10 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,67 – 2,55 (m), 2,47 – 2,37 (m), 1,86 – 1,69 (m), 1,64 (s), 1,10 – 0,97 (m). МС (m/z) 792,3 $[M+H]^+$.

Приклад 157.





Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (157A):

(S)-трет-бутил-(1-(3-бромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (1,0 г, 2,42 ммоль), N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (19D, 1,12 г, 2,90 ммоль) та $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$ (89,0 мг, 0,121 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (12 мл) та 1,0М водному NaHCO_3 (4 мл). Реакційну суміш дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали при 150 °C впродовж 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розводили водою та екстрагували трьома порціями EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 157A. МС (m/z) 591,72 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2,2,2-трифторацетаміду (157B):

До (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (157A, 3,39 г, 5,73 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Після остаточного видалення Вос-захисної групи додавали трифтороцтовий ангідрид (2,02 мл, 14,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після завершення, реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували під вакуумом, змішували з EtOAc та обережно нейтралізували 1М водним NaHCO_3 до досягнення водним шаром pH 10. Органічний шар збирали, та водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 157B. МС (m/z) 588,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-2-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифторацетамідо)етил)піридину 1-оксиду (157C):

До розчину (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2,2,2-трифторацетаміду (157B, 8,0 г, 13,61 ммоль) у ДХМ (70 мл) додавали MCPBA (3,659 г, 16,33 ммоль) 4 порціями впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Після завершення реакційну суміш гасили 1М водним NaHSO_3 та насиченим водним NaHCO_3 . Органічний шар збирали, та водний шар ще раз екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 157C. МС (m/z) 604,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2,2,2-трифторацетаміду (157D):

(S)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-2-(2-(3,5-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифторацетамідо)етил)піридин 1-оксид (157C, 1,0 г, 1,66 ммоль) поміщали у POCl_3 (2,32 мл, 24,84 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 115 °C впродовж 2 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували під вакуумом, поміщали у ДХМ та ретельно перемішували з насиченим водним NaHCO_3 впродовж 1 години. Органічний шар збирали, та водний шар ще раз екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 157D. МС (m/z) 622,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-хлорпіридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (157E):

До розчину (S)-N-(1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-

іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2,2,2-трифторацетаміду (157D, 870 мг, 1,40 ммоль) у EtOH (16 мл) додавали 2М водний LiOH (7,0 мл, 13,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 130 °C впродовж 10 хвилин. Після охолодження реакційну суміш підкисляли 2 н. водною HCl до досягнення pH 5. Реакційну суміш потім концентрували під вакуумом та поміщали у EtOAc. До розчину додавали насичений водний NaHCO₃ до досягнення водним шаром pH 10. Органічний шар збирали, та водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом та використовували без подальшого очищення. MS (m/z) 526,06 [M+H]⁺.

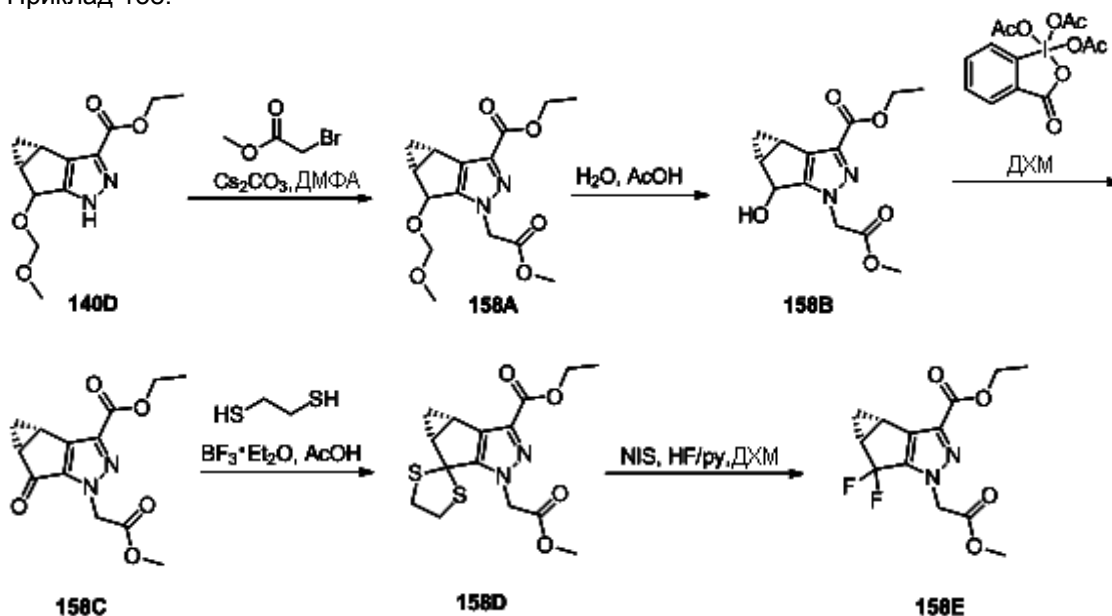
Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (157F):

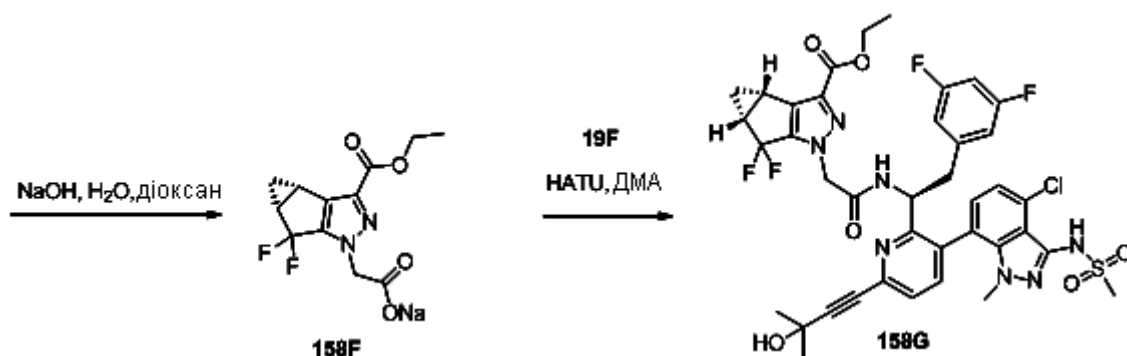
До розчину неочищеного (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-хлорпіридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (157E, 400 мг, 0,76 ммоль) у ДМА (6 мл) додавали NEt₃ (0,32 мл, 2,28 ммоль), 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (160,6 мг, 0,61 ммоль), потім HATU (173,4 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин, потім додавали додаткову кількість HATU (86,7 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 15 хвилин. Після завершення реакційну суміш концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 157F. MS (m/z) 790,12 [M+H]⁺.

Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(4,4-дифтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (157G):

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (157F, 20 мг, 0,025 ммоль), 1,1-дифтор-2-мутилбут-3-ин-2-ол (15,2 мг, 0,126 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 мг, 0,003 ммоль) та CuI (0,5 мг, 0,003 ммоль) поміщали у ДМФА (0,25 мл). До реакційної суміші додавали діетиламін (26 мкл, 0,253 ммоль), та суміш дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали при 125 °C впродовж 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 157G у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,88 – 8,78 (m), 7,74 (dd), 7,60 (dd), 7,24 – 7,13 (m), 7,10 – 7,05 (m), 6,77 (t), 6,64 (t), 6,46 – 6,33 (m), 5,82 (t), 5,35 – 5,23 (m), 5,00 (q), 4,82 (s), 4,79 (s), 4,76 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20 – 3,10 (m), 3,07 – 2,93 (m), 2,58 – 2,37 (m), 1,63 (s), 1,50 – 1,34 (m), 1,18 – 1,11 (m), 1,10 – 1,01 (m). MS (m/z) 874,07 [M+H]⁺.

Приклад 158.





Синтез (3bS, 4aR)-етил-1-(2-метокси-2-оксоетил)-5-(метоксиметокси)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158A):

До розчину (3bS, 4aR)-етил-5-(метоксиметокси)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (140D) (3,3 г, 13,1 ммоль) у ДМФА (12 мл) по порціям додавали трет-бутоксид калію (1,61 г, 14,39 ммоль) при 0 °С. До суміші додавали 2-метилтетрагідрофуран (12 мл) та потім по краплям додавали метилбромацетат (1,36 мл, 14,4 ммоль). Після поступового нагрівання до кімнатної температури та перемішування впродовж 1 год., реакційну суміш екстрагували EtOAc та водою. Органічний шар промивали водою, висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 324,96 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-5-гідрокси-1-(2-метокси-2-оксоетил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158B):

До розчину (3bS, 4aR)-етил-1-(2-метокси-2-оксоетил)-5-(метоксиметокси)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158A) (4,2 г) у оцтовій кислоті (15 мл) додавали воду (30 мл). Після перемішування при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриману суміш розводили діоксаном (40 мл) та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт розчиняли у дихлорметані (20 мл), висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 281,02 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-1-(2-метокси-2-оксоетил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158C):

До розчину 156B (3,63 г, 12,95 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали перйодинан Деса-Мартіна (4,87 г, 12,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, поміщали на силікагель у твердому вигляді та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 278,9 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-1-(2-метокси-2-оксоетил)-1,3b, 4,4a-тетрагідро-спіро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-3-карбоксилату (158D):

До розчину 158C (0,69 г, 2,61 ммоль), 1,2-етандитіолу (0,44 мл, 5,22 ммоль), оцтової кислоти (0,75 мл, 13,06 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали діетиленфосфат трифтористого бору (0,81 мл, 6,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Реакційну суміш концентрували, поміщали на силікагель у твердому вигляді та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 158D. МС (m/z) 354,9 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-5,5-дифтор-1-(2-метокси-2-оксоетил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158E):

До суспензії N-йодсукциніміду, 98 % (1,35 г, 6,0 ммоль) у ДХМ (5 мл), по краплям додавали 70 % HF у піридині (5 мл) при -78 °С. Після перемішування впродовж 15 хвилин додавали сполуку 158D (0,85 г, 2,39 ммоль) у ДХМ (5 мл), та реакційну суміш повільно нагрівали до -30 °С та перемішували при цій температурі впродовж 1 год. Отриманий розчин обережно виливали на лід, який містить 1,0 н. NaHCO₃. Продукт екстрагували етилацетатом, промивали NaHSO₃, сольовим розчином та водою. Об'єднані органічні шари висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 158E. МС (m/z) 300,9 [M+H]⁺.

Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-(етоксикарбоніл)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату натрію (158F):

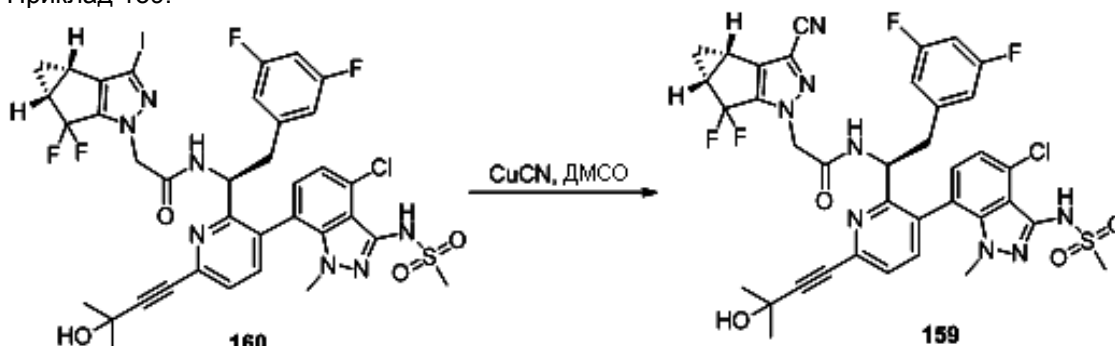
До розчину 158E (0,16 г, 532,87 мкмоль) у діоксані (3 мл) по краплям додавали 1M NaOH (0,55 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Додавали

додаткові 0,500 мл 1М NaOH та перемішували впродовж ще 0,5 год. Реакційну суміш концентрували, розводили ДМА (3 мл) та концентрували досуха. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (m/z) 286,9 [M+H]⁺.

Синтез (3bS, 4aR)-етил-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксилату (158G):

До розчину 19F (305,45 мг, 532,1 мкмоль) та сполуки 158F (164 мг, 532,1 мкмоль) у ДМА (2 мл) додавали НАТУ (212,31 мг, 558,7 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Реакційну суміш розводили 0,1М NaCl (10 мл) та екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 158G у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (d), 8,75 – 8,68 (m), 8,43 (dd), 7,70 (t), 7,57 – 7,48 (m), 7,22 – 7,15 (m), 7,06 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,68 – 6,59 (m), 6,41 (dd), 5,30 – 5,19 (m), 4,99 (q), 4,82 (d), 4,73 (s), 4,42 – 4,31 (m), 3,36 (s), 3,34 – 3,27 (m), 3,25 (s), 3,22 (s), 3,17 (dd), 3,04 – 2,97 (m), 2,96 (s), 2,63 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,32 (m), 1,14 – 1,07 (m), 1,07 – 0,99 (m). МС (m/z) 842,2 [M+H]⁺.

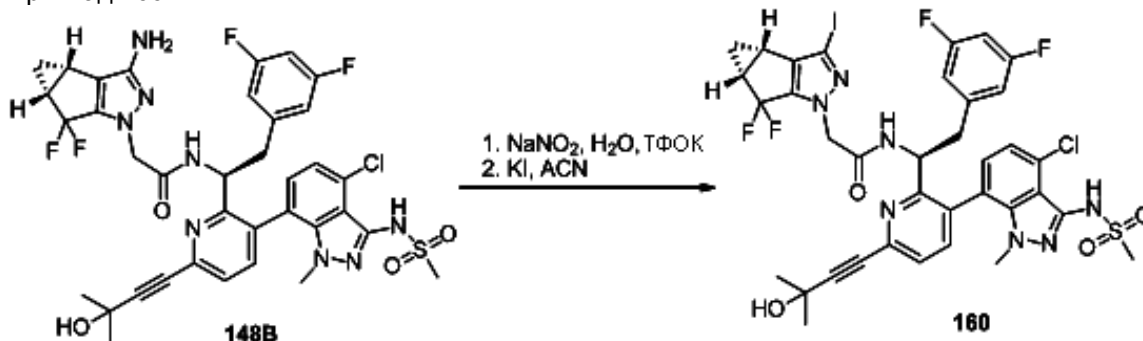
Приклад 159.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-ціано-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (159):

До розчину 160 (11 мг, 12,2 мкмоль) у ДМСО (0,2 мл) додавали ціанід міді (2,7 мг, 30,7 мкмоль). Реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 180 °С впродовж 0,5 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розводили етилацетатом та промивали водою. Органічну фазу потім висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 159 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,87 – 8,78 (m), 7,73 – 7,66 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,18 (s), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,48 – 6,32 (m), 5,32 – 5,20 (m), 5,03 – 4,91 (m), 4,80 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,24 (s), 3,15 (dd), 3,06 – 2,93 (m), 2,63 – 2,47 (m), 1,64 (s), 1,45 (dd), 1,19 – 1,14 (m), 1,11 – 1,06 (m). МС (m/z) 795,1 [M+H]⁺.

Приклад 160.

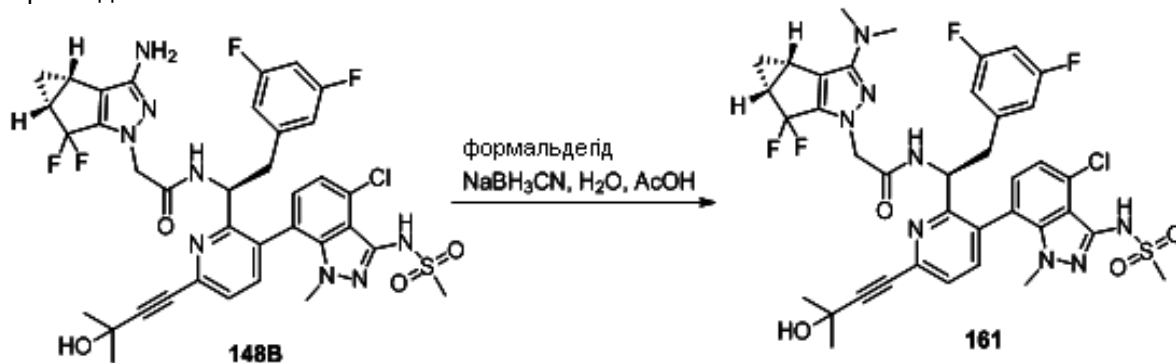


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-йод-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (160):

До розчину 148B (75 мг, 95,5 мкмоль) у трифтороцтовій кислоті (0,5 мл) та воді (0,2 мл) додавали нітрит натрію (1М у воді, 0,3 мл) та потім перемішували впродовж 15 хвилин при

кімнатній температурі. Реакційну суміш потім піддавали впливу йодиду калію (238 мг, 1,4 ммоль), ацетонітрилу (0,8 мл), та перемішували впродовж ще 1,5 год. Реакційну суміш підлужували 1М NaHCO₃, гасили 1М NaHSO₃ та екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічну фазу потім висушували Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 160 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,75 – 7,63 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,18 (s), 7,12 – 7,02 (m), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,46 – 6,32 (m), 5,32 – 5,22 (m), 4,96 (t), 4,76 – 4,56 (m), 3,34 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,20 – 3,06 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,51 – 2,35 (m), 2,30 – 2,16 (m), 2,03 (s), 1,65 (s), 1,42 – 1,27 (m), 1,10 – 1,04 (m), 1,04 – 0,99 (m). МС (m/z) 896,0 [M+H]⁺.

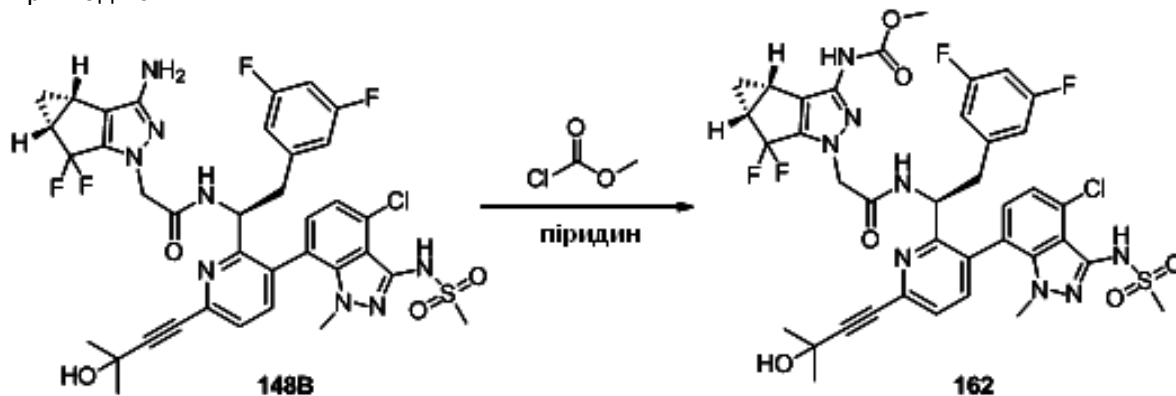
Приклад 161.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(диметиламіно)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (161):

До розчину 148B (10 мг, 12,7 мкмоль) у оцтовій кислоті (0,1 мл) та формальдегіду (35 % у воді, 6,7 мкл, 63,6 мкмоль) додавали ціаноборгідрид натрію (1,7 мг, 26,7 мкмоль) та потім перемішували впродовж 16 год. при к.т. Реакційну суміш розводили ACN та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 161 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,74 – 7,64 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,16 (q), 7,07 (d), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,56 (m), 6,45 – 6,30 (m), 5,28 (dd), 4,95 (t), 4,51 (d), 4,47 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,27 – 3,18 (m), 3,09 (dd), 2,98 (s), 2,92 (s), 2,92 (s), 2,49 – 2,40 (m), 2,40 – 2,28 (m), 1,65 (s), 1,41 – 1,29 (m), 1,09 – 0,98 (m). МС (m/z) 813,2 [M+H]⁺.

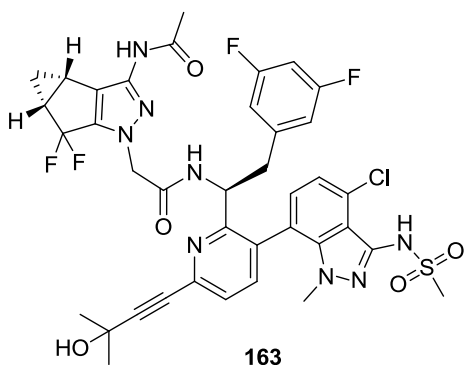
Приклад 162.



Синтез метил-((3bS, 4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-іл)карбамату (162):

До розчину 148B (6 мг, 7,64 мкмоль) у ДХМ (0,1 мл) додавали піридин (3,08 мкл, 38,21 мкмоль) та потім метилхлорформат (0,7 мг, 7,18 мкмоль), потім перемішували впродовж 30 хвилин при к.т. Реакційну суміш концентрували, та продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 162 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,72 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,81 – 6,73 (m), 6,67 – 6,59 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,59 (d), 4,54 (d), 3,76 (s), 3,75 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15 – 3,07 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,61 (s), 2,37 – 2,22 (m), 1,64 (s), 1,37 – 1,25 (m), 1,06 – 0,99 (m), 0,99 – 0,93 (m). МС (m/z) 843,2 [M+H]⁺.

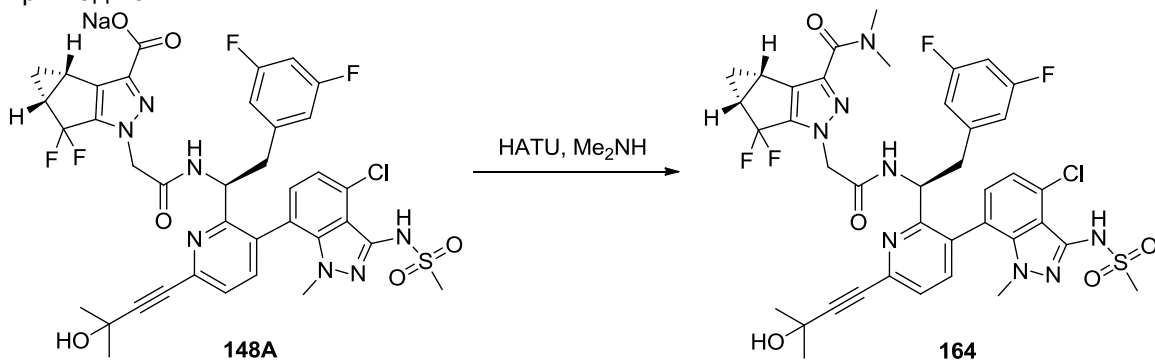
Приклад 163.



Синтез 2-((3bS, 4aR)-3-ацетамідо-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)ацетаміду (163):

Титульну сполуку (163) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 162 з Прикладу 162, із застосуванням ацетилхлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,69 (t), 7,54 (d), 7,51 (d), 6,80 – 6,74 (m), 6,67 – 6,60 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,61 (s), 4,56 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,16 – 3,07 (m), 3,02 – 2,92 (m), 2,68 – 2,56 (m), 2,34 – 2,23 (m), 2,12 (s), 2,11 (s), 1,64 (s), 1,36 – 1,25 (m), 1,03 – 0,98 (m), 0,98 – 0,92 (m). МС (m/z) 827,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

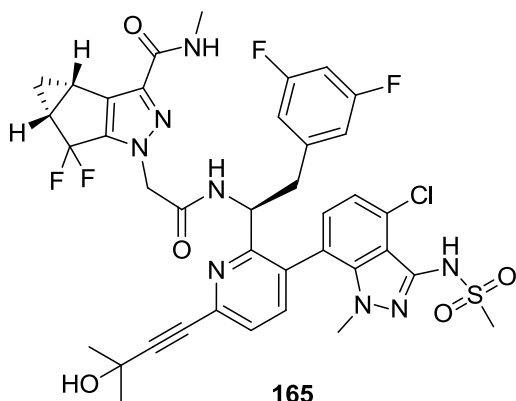
Приклад 164.



Синтез (3bS, 4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-N, N-диметил-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксаміду (164):

До розчину 148A (6 мг, 7,18 мкмоль) у ДМА (100 мкл) додавали розчин HATU (2,73 мг, 7,18 мкмоль) у ДМА (50 мкл) та потім диметиламін (2М у ТГФ, 50 мкл, 0,1 ммоль), потім перемішували впродовж 16 годин при к.т. Реакційну суміш концентрували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням продукту 164 у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (d), 8,59 (d), 7,76 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,16 (s), 7,08 (d), 6,80 – 6,72 (m), 6,66 – 6,60 (m), 6,44 (d), 6,42 – 6,34 (m), 5,28 (dd), 4,98 (t), 4,78 (s), 4,73 (d), 3,34 (s), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,15 – 3,07 (m), 3,09 (s), 3,07 (s), 3,03 – 2,92 (m), 2,57 – 2,38 (m), 1,66 – 1,61 (m), 1,43 – 1,26 (m), 1,13 – 1,07 (m), 1,03 (dt). МС (m/z) 841,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

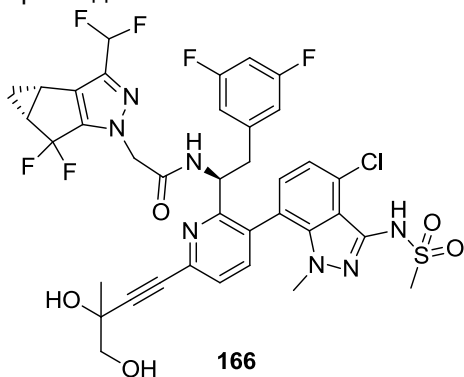
Приклад 165.



Синтез (3bS, 4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)аміно)-2-оксоетил)-5,5-дифтор-N-метил-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбоксаміду (165):

Титульну сполуку (165) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 164 з Прикладу 164, із застосуванням метиламіну. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65-8,60 (m), 7,18-7,07 (m), 6,79-6,61 (m), 7,73 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,08 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,65 – 6,57 (m), 6,45 (d), 6,42 – 6,34 (m), 5,29 (dd), 4,97 (t), 4,78 (s), 4,72 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,24 – 3,11 (m), 3,02 – 2,93 (m), 2,88 (s), 2,87 (s), 2,69 – 2,52 (m), 2,51 – 2,36 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,24 (m), 1,10 – 1,02 (m), 1,02 – 0,95 (m). МС (m/z) 827,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

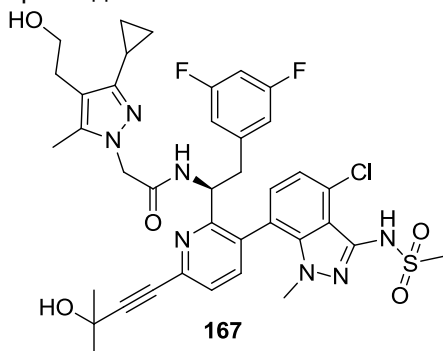
Приклад 166.



Синтез N-(((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3,4-дигідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (166):

Титульну сполуку (166) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 142 з Прикладу 142, із застосуванням 2-метилбут-3-ин-1,2-діолу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,68 (d), 7,70 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,88 – 6,66 (m), 6,65 – 6,52 (m), 6,44 – 6,32 (m), 5,00 – 4,93 (m), 4,78 – 4,64 (m), 3,67 (s), 3,24 (d), 3,02 – 2,92 (m), 2,49 – 2,42 (m), 1,59 (s), 1,40 – 1,34 (m), 1,12-1,07 (m), 1,05-0,98 (s). МС (m/z) 837,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

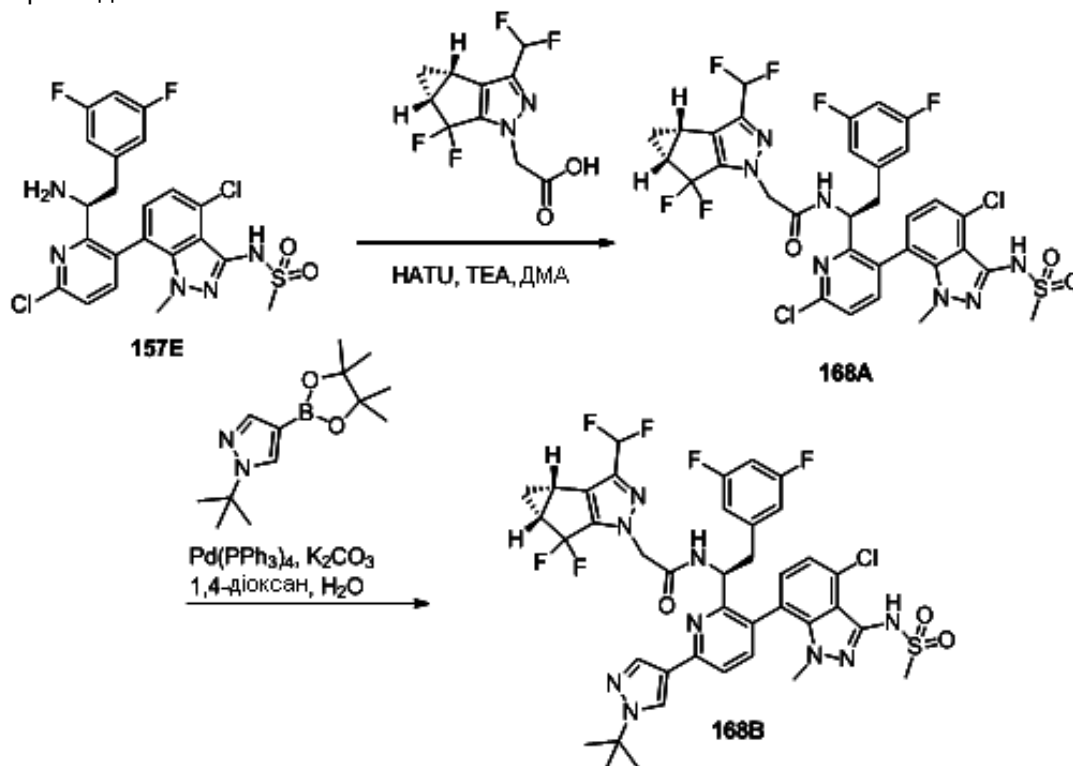
Приклад 167.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-циклопропіл-4-(2-гідроксиетил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)ацетаміду (167):

Титульну сполуку (167) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(3-циклопропіл-4-(2-гідроксиетил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти (отриманої згідно з описом, представленим у US2012045761). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,15 (m), 7,12 (d), 6,80 – 6,70 (m), 6,69 – 6,58 (m), 6,55 (d), 6,44 – 6,29 (m), 5,33 – 5,22 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,73 – 4,52 (m), 3,69 – 3,53 (m), 3,32 (s), 3,27 – 3,21 (m), 3,17 – 3,08 (m), 3,05 (s), 2,99 – 2,85 (m), 2,76 – 2,60 (m), 2,11 (s), 2,01 (s), 1,88 – 1,78 (m), 1,64 (s), 0,93 – 0,86 (m), 0,79 – 0,70 (m). МС (m/z) 780,8 [M+H]⁺.

Приклад 168.



Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (168A):

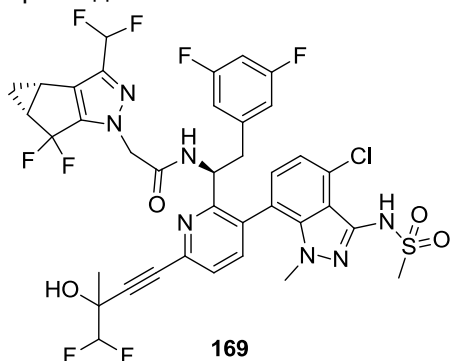
Титульну сполуку (168A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 157F з Прикладу 157, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)-оцтової кислоти. МС (m/z) 772,03 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(6-(1-(трет-бутил)-1H-піразол-4-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (168B):

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (168A, 20 мг, 0,026 ммоль), 1-трет-бутилпіразол-4-боронову кислоту, пінаколіновий ефір (7,77 мг, 0,031 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,50 мг, 0,001 ммоль) та K₂CO₃ (10,7 мг, 0,078 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (0,2 мл). До суспензії додавали воду (0,05 мл). Отриману реакційну суміш дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 60 секунд, потім герметично закривали та піддавали термічному нагріванню при 110 °C впродовж 3,5 годин. Після завершення реакційну суміш фільтрували, концентрували під вакуумом, поміщали у ДМФА та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 168B у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,51 (s), 8,50 (s), 8,25 (s), 8,22 (d), 7,70 (t), 7,68 – 7,60 (m), 7,17 (s), 7,08 (s), 7,06 (s), 6,87 – 6,51 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,34 – 5,24 (m), 4,98 (dd), 4,81 (s), 4,79 (s), 4,77 (s), 3,38 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,22

– 3,17 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,53 – 2,36 (m), 1,70 (s), 1,46 – 1,27 (m), 1,08 (m), 1,00 (m). МС (m/z) 860,21 [M+H]⁺.

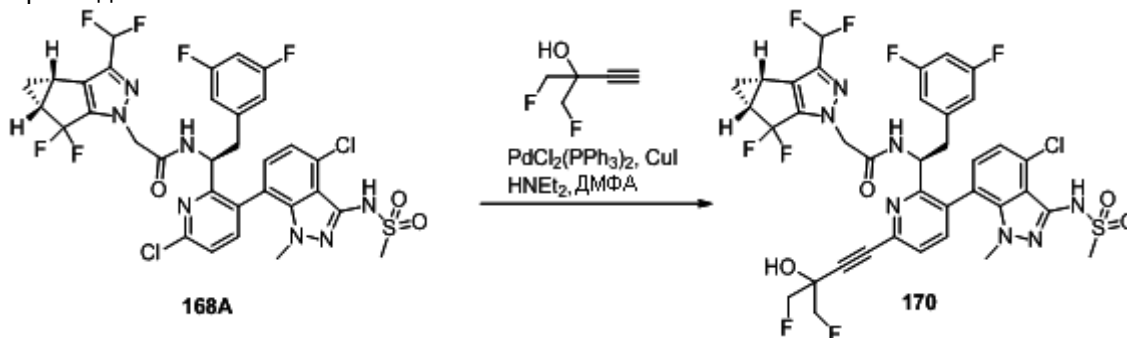
Приклад 169.



5 Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(4,4-дифтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (169):

10 Титульну сполуку (169) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 142 з Прикладу 142, із застосуванням 1,1-дифтор-2-метилбут-3-ин-2-олу. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (t), 7,77 – 7,68 (d), 7,64-7,59 (m), 7,22 – 7,13 (m), 7,07 (dd), 6,87 – 6,51 (m), 6,46 – 6,34 (m), 5,82 (t), 5,37-5,21 (m), 5,04 – 4,93 (m), 4,78 – 4,63 (m), 3,24 (d), 3,05 – 2,93 (m), 2,45 (m), 1,63 (s), 1,47 – 1,32 (m), 1,08 (s), 1,01 (s). МС (m/z) 857,1 [M+H]⁺.

15 Приклад 170.

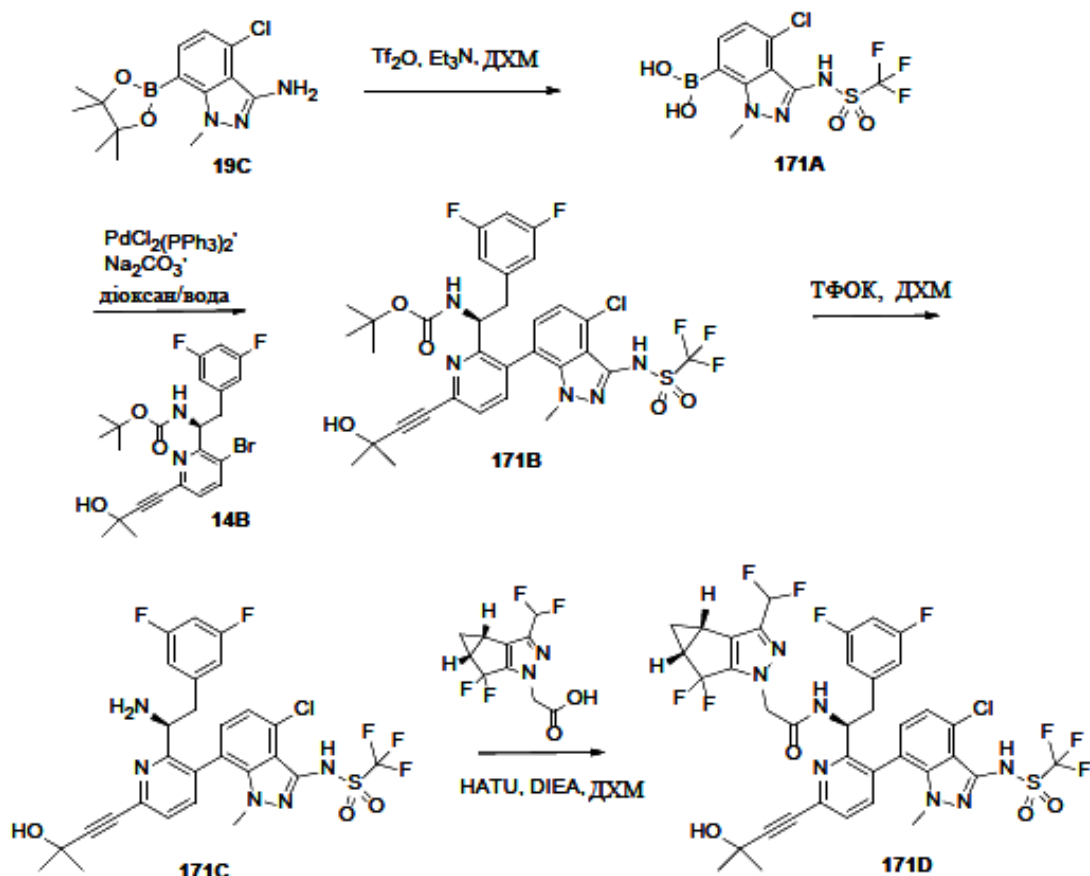


20 Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(4-фтор-3-(фторметил)-3-гідроксибут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (170):

25 N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (168A, 20 мг, 0,025 ммоль), 1-фтор-2-(фторметил)бут-3-ин-2-ол (15,5 мг, 0,129 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 мг, 0,003 ммоль) та CuI (0,5 мг, 0,003 ммоль) суспендували у ДМФА (0,25 мл). До реакційної суміші додавали діетиламін (27 мкл, 0,259 ммоль), та реакційну суміш дегазували аргонном, що бурлить, впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали при 125 °C впродовж 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням

30 титульної сполуки 170 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,72 (t), 7,74 (dd), 7,61 (dd), 7,22 – 7,14 (m), 7,09 (s), 7,07 (s), 6,87 – 6,53 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,35 – 5,26 (m), 4,99 (q), 4,76 (s), 4,72 (s), 4,70 (s), 4,66 (d), 4,54 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18 – 3,09 (m), 3,05 – 2,91 (m), 2,54 – 2,37 (m), 1,45 – 1,33 (m), 1,09 (s), 1,02 (s). МС (m/z) 856,09 [M+H]⁺.

Приклад 171.



Синтез (4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)боронової кислоти (171A):

4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол-3-амін (19C) (0,20 г, 0,65 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) та триетиламіні (0,36 мл, 2,6 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C, та по краплям додавали трифторметансульфоновий ангідрид (0,55 г, 1,95 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином та випарювали під вакуумом. Осад розчиняли у етанолі (10 мл) та охолоджували до 0 °C. По краплям додавали 50 % водний розчин KOH (0,2 мл) та продовжували перемішування впродовж 30 хвилин. Суміш підкисляли 1 н. водною HCl. Утворений осад фільтрували та висушували з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 358,0 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (171B):

(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)боронову кислоту (171A, 26 мг, 0,073 ммоль), (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (14B, 36 мг, 0,073 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,1 мг, 0,007 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (1 мл) та 1,0 М водному NaHCO_3 (1 мл). Реакційну суміш нагрівали при 150 °C впродовж 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc (50 мл), промивали водою та сольовим розчином, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % EtOAc у гексанах з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 728,3 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)-1,1,1-трифторметансульфонаміду (171C):

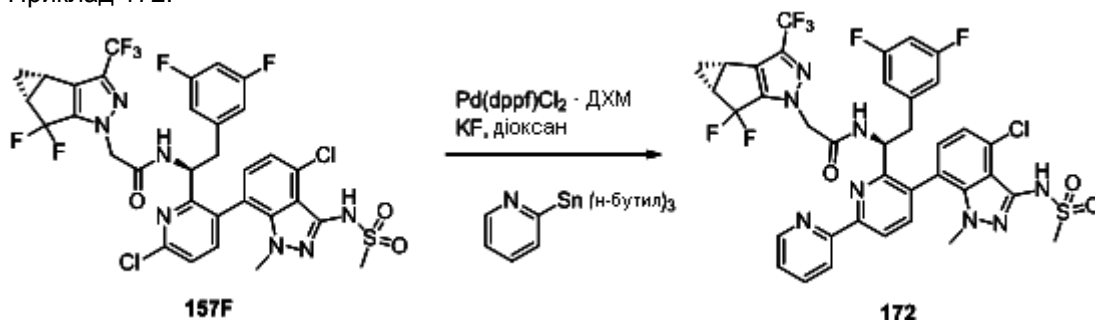
До розчину (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (171B, 43 мг, 0,059 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім концентрували під вакуумом та піддавали одноразовій азеотропній перегонці з толуолом (20 мл) з одержанням титильної сполуки. МС (m/z) 628,2 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-

гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (171D):

До розчину неочищеного (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метан-сульфонаміду (171C, 44 мг, 0,059 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (15,6 мг, 0,059 ммоль) та НАТУ (27 мг, 0,071 ммоль) та потім діізопропілетиламін (31 мкл, 0,177 ммоль). Після перемішування впродовж двох годин при температурі повітря, реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (d), 8,95 (d), 7,87 (d), 7,83 (d), 7,51 (d), 7,26 (d), 7,19 (s), 7,12 – 6,74 (m), 6,62 – 6,56 (m), 6,49 – 6,35 (m), 4,95 (q), 4,79 – 4,54 (m), 3,26 (s), 3,06 (s), 3,31 – 2,92 (m), 2,58 – 2,38 (m), 1,52 (s), 1,42 – 1,30 (m), 0,95 – 0,78 (m). МС (m/z) 874,2 [M+H]⁺.

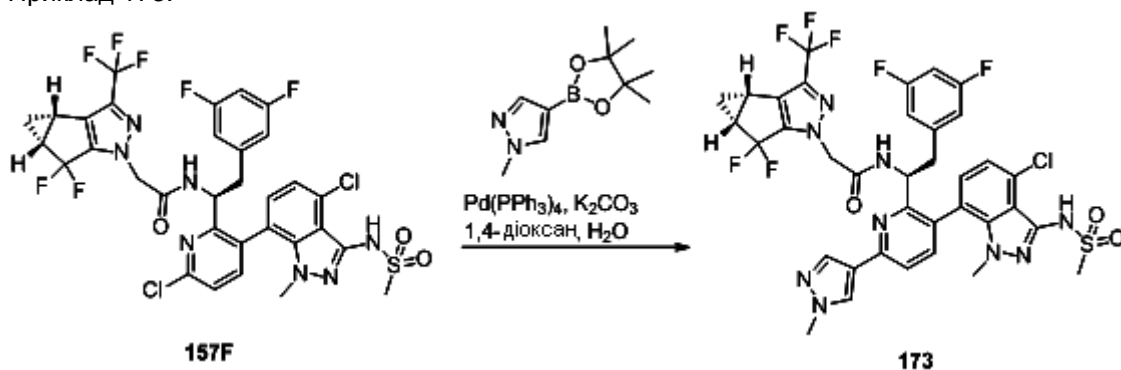
Приклад 172.



Синтез N-((S)-1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-[2,2'-біпіридин]-6-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (172):

У реакційний флакон, який містить сполуку 157F (20 мг, 0,025 ммоль) у діоксані (0,25 мл), додавали 2-(трибутилстаніл)піридин (0,01 мл, 0,027 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (1,2 мг, 0,001 ммоль) та KF (4 мг, 0,75 ммоль). Реакційну суміш продували газоподібним аргонем впродовж 5 хвилин, потім герметично закривали та нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 135 °C впродовж 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 172 у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,90-9,8 (m), 8,80-8,76 (m), 8,74 – 8,70 (m,), 8,52-8,45 (m), 7,98 – 7,88 (m, 1H), 7,30 – 7,04 (m,), 6,82 – 6,71 (m), 6,51 – 6,34 (m), 5,45-5,35 (m), 5,14 – 5,05 (m), 4,98 – 4,86 (m), 3,35 (s), 3,21 – 3,00 (m), 2,60 – 2,38 (m), 1,42 – 1,22 (m), 1,19 – 1,09 (m,), 1,06-1,00 (m). МС (m/z) 833,2 [M+H]⁺.

Приклад 173.

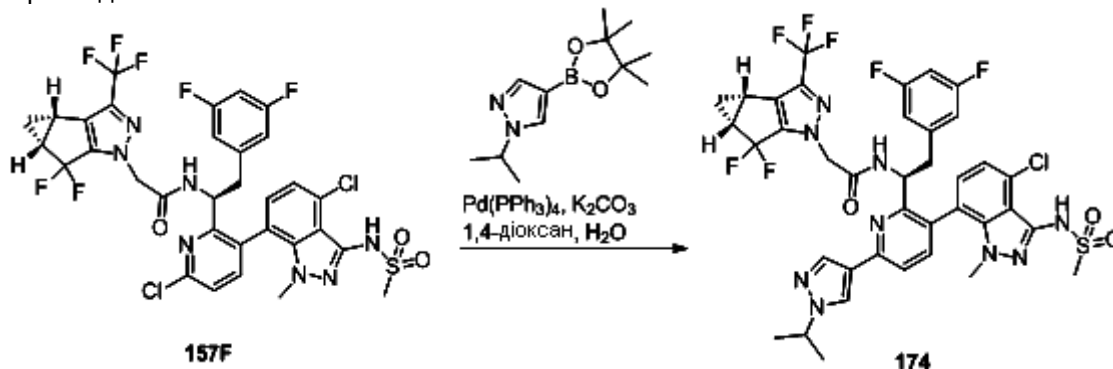


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (173):

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (157F, 20 мг, 0,025 ммоль), 1-метилпіразол-4-боронову кислоту (3,8 мг, 0,030 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,5 мг, 0,001 ммоль) та

K_2CO_3 (10,5 мг, 0,076 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (0,2 мл). До суспензії додавали воду (0,05 мл). Отриману реакційну суміш дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 60 секунд, потім герметично закривали та піддавали термічному нагріванню при 110 °С впродовж 2 годин. Після завершення реакційну суміш фільтрували, концентрували під вакуумом, поміщали у ДМФА та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титильної сполуки 173 у вигляді суміші атропоізомерів. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,39 (s), 8,35 (s), 8,23 (s), 8,20 (s), 7,71 – 7,60 (m), 7,15 (s), 7,06 (d), 6,76 (tt), 6,63 (tt), 6,49 – 6,41 (m), 6,41 – 6,34 (m), 5,24 (dd), 4,99 (dd), 4,03 (s), 4,02 (s), 3,46 – 3,41 (m), 3,39 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,23 – 3,17 (m), 3,07 – 2,95 (m), 2,59 – 2,38 (m), 1,49 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,03 (m). МС (m/z) 836,16 $[M+H]^+$.

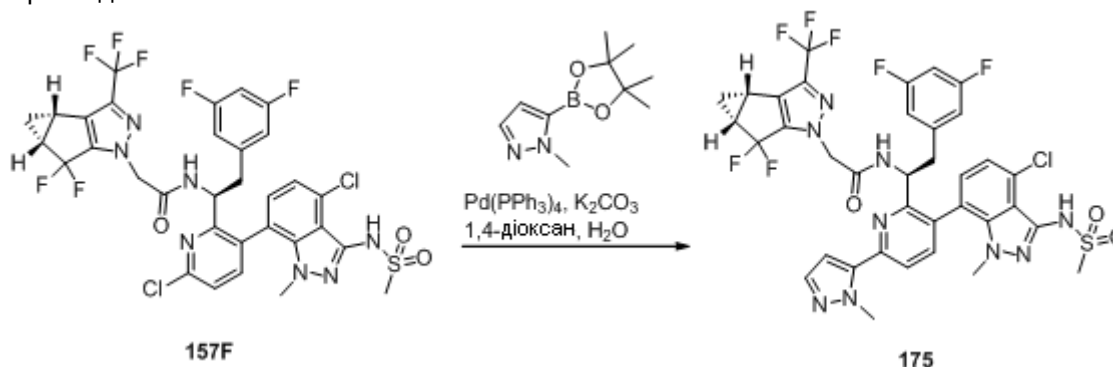
Приклад 174.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (174):

Титульну сполуку (174) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 173 з Прикладу 173, із застосуванням пінаколового ефіру 1-ізопропілпіразол-4-боронової кислоти. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,46 (s), 8,44 (s), 8,24 (s), 8,22 (s), 7,72 – 7,60 (m), 7,16 (s), 7,06 (d), 6,76 (tt), 6,68 – 6,57 (m), 6,49 – 6,42 (m), 6,41 – 6,33 (m), 5,26 (dd), 4,99 (dd), 4,86 (s), 4,70 – 4,58 (m), 3,47 – 3,40 (m), 3,39 (s), 3,37 – 3,34 (m), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,23 – 3,16 (m), 3,09 – 2,93 (m), 2,59 – 2,37 (m), 1,61 (d), 1,49 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,02 (m). МС (m/z) 864,20 $[M+H]^+$.

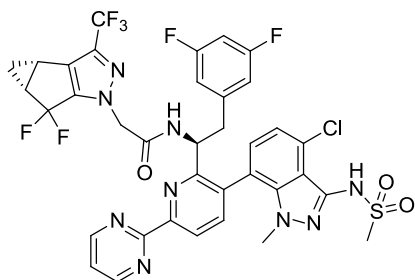
Приклад 175.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (175):

Титульну сполуку (175) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 173 з Прикладу 173, із застосуванням пінаколового ефіру 1-метил-1H-піразол-5-боронової кислоти. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,87 – 7,78 (m), 7,59 (d), 7,31 (d), 7,20 (d), 7,11 (d), 6,90 (d), 6,88 (d), 6,79 (tt), 6,63 (tt), 6,55 – 6,51 (m), 6,47 – 6,37 (m), 5,40 (dd), 5,07 (dd), 4,78 (s), 4,77 (s), 4,43 (s), 4,34 (s), 3,39 (s), 3,25 (s), 3,24 – 3,21 (m), 3,15 – 3,12 (m), 3,11 – 3,02 (m), 2,59 – 2,35 (m), 1,47 – 1,33 (m), 1,15 – 1,08 (m), 1,06 – 0,98 (m). МС (m/z) 836,15 $[M+H]^+$.

Приклад 176.

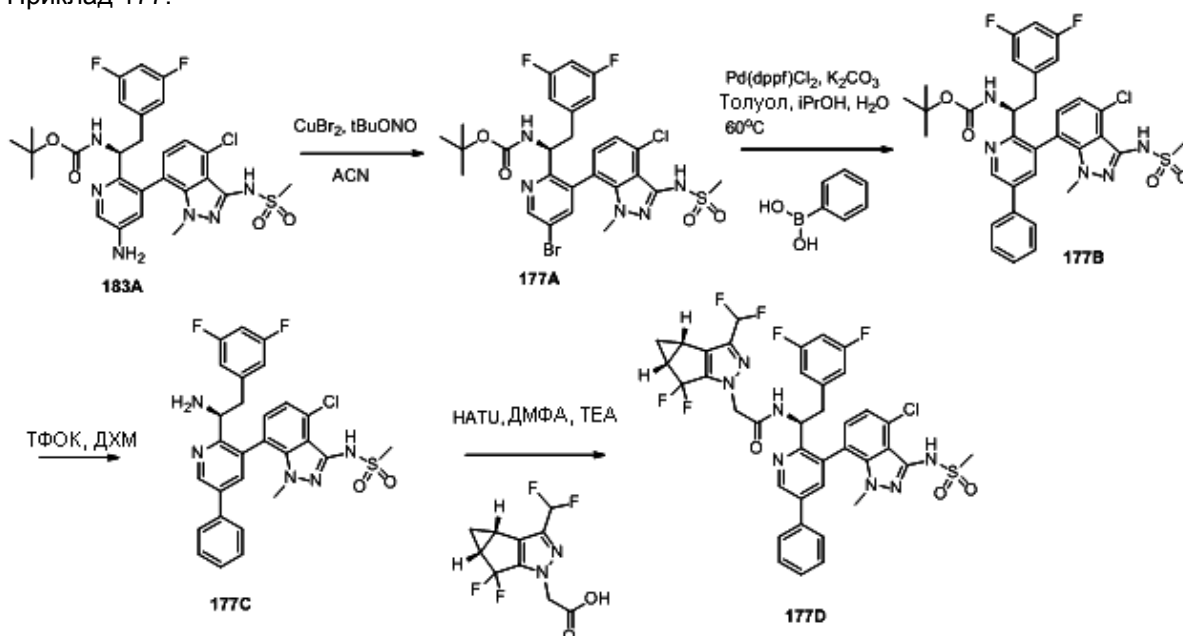


176

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(піримідин-2-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (176):

Титульну сполуку (176) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 172 з Прикладу 172, із застосуванням 2-(трибутилстаніл)піримідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,90 – 9,86 (m), 9,84-9,80 (m), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,74 (d), 8,47 (d), 7,92 (t), 7,25 – 7,12 (m), 6,80 – 6,50 (m), 6,45-6,40 (m), 5,45-5,38 (m), 5,15-5,05 (m), 4,90 – 4,81 (m), 3,37 (s), 3,18-3,04 (m), 2,50-2,39 (m), 1,44 – 1,25 (m), 1,15-1,09 (m), 1,08 – 0,97 (m). МС (m/z) 835,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 177.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (177A):

Сполуку 183A (0,500 г, 0,82 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії t-BuONO (0,15 мл, 1,24 ммоль) та CuBr_2 (0,276 г, 1,24 ммоль) у ацетонітрилі з льодяною ванною, суспензію залишали для нагрівання до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Додавали водний хлорид амонію. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували MgSO_4 , концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів (177A). МС (m/z) 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-фенілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (177B):

Сполуку 177A (31,3 мг, 0,047 ммоль), фенілборонову кислоту (6,3 мг, 0,051 ммоль), K_2CO_3 (39 мг, 0,28 ммоль) та Pd(dppf)Cl_2 (14 мг, 0,019 ммоль) змішували разом. Додавали толуол (1 мл), iPrOH (0,5 мл) та воду (1 мл). Флакон щільно закривали корком, перемішували при 60 °C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали сольовим розчином, висушували MgSO_4 та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів (177B). МС (m/z) 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

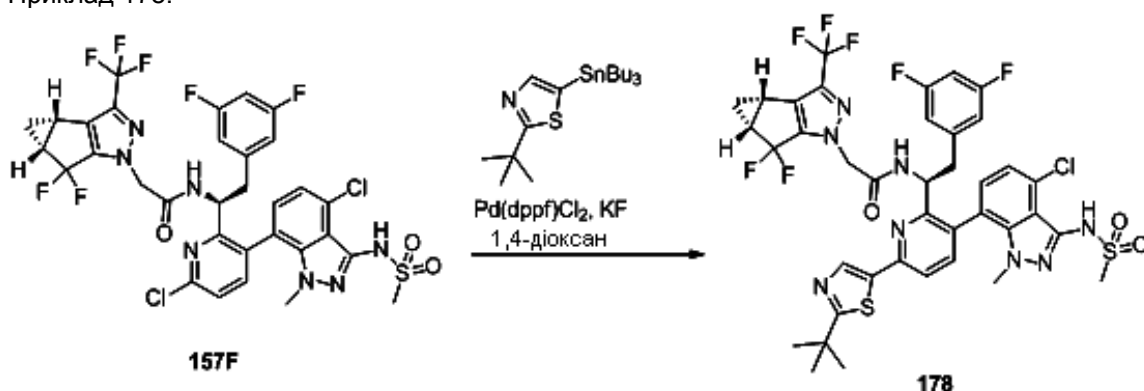
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-фенілпіридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (177C):

Сполуку 177В (21,7 мг, 0,032 ммоль) розчиняли у ДХМ (1 мл). Додавали ТФОК (0,5мл). Отриманий розчин перемішували при температурі повітря впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів (177С). МС (m/z) 568 $[M+H]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-фенілпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (177D):

Сполуку 177С (18,4 мг, 0,032 ммоль) та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (8,6 мг, 0,032 ммоль) розчиняли у ДМФА (1 мл). Додавали ТЕА (23 мкл, 0,162 ммоль) та НАТУ (18,5 мг, 0,049 ммоль). Після завершення додавали декілька крапель 1М НСІ. Реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів (177D). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонітрил- d_3) δ 9,04 (dd), 7,99 (dd), 7,82 – 7,73 (m), 7,69 (d), 7,59 – 7,43 (m), 7,34 (d), 7,29 – 7,18 (m), 7,15 (d), 6,90 (d), 6,85 – 6,73 (m), 6,69 – 6,58 (m), 6,49 – 6,36 (m), 5,30 (q), 4,96 (q), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,27 (s), 3,20 – 2,91 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,40 (q), 1,09 – 0,97 (m). МС (m/z) 814 $[M+H]^+$.

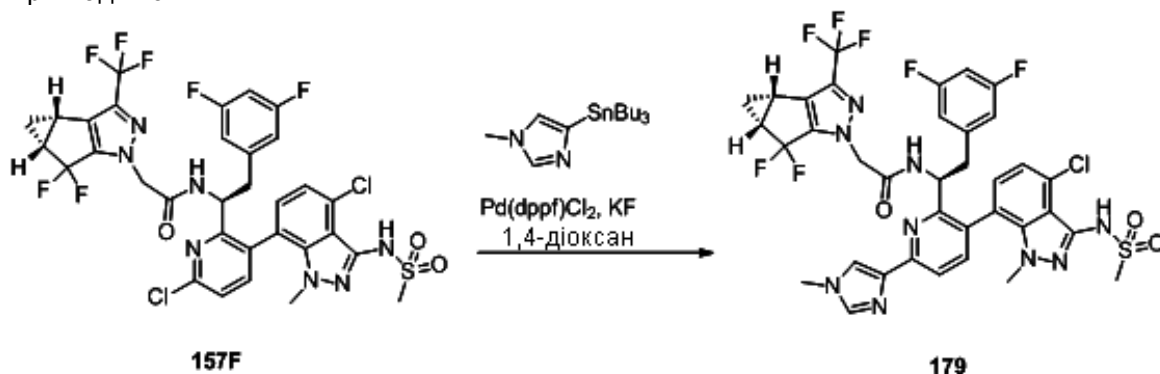
Приклад 178.



Синтез N-((S)-1-(6-(2-(трет-бутил)тіазол-5-іл)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (178):

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід (157F, 20 мг, 0,025 ммоль), 2-(трет-бутил)-5-(трибутилстаніл)тіазол (12,03 мг, 0,028 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,1 мг, 0,001 ммоль) та KF (4,4 мг, 0,076 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (0,25 мл). Отриману реакційну суміш дегазували аргонном, що бурлить, впродовж 60 секунд, потім герметично закривали та нагрівали при 130 °С впродовж 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували, концентрували під вакуумом, поміщали у ДМФА та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 178 у вигляді суміші атропоізомерів. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,40 (s), 7,91 (dd), 7,76 (d), 7,74 (d), 7,20 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,77 (tt), 6,65 (tt), 6,55 – 6,47 (m), 6,45 – 6,38 (m), 5,20 (dd), 5,02 (dd), 4,80 (s), 3,41 (s), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,09 – 2,98 (m), 2,95 (s), 2,60 – 2,39 (m), 1,71 (s), 1,70 (s), 1,69 (s), 1,48 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,03 (m). МС (m/z) 897,04 $[M+H]^+$.

Приклад 179.

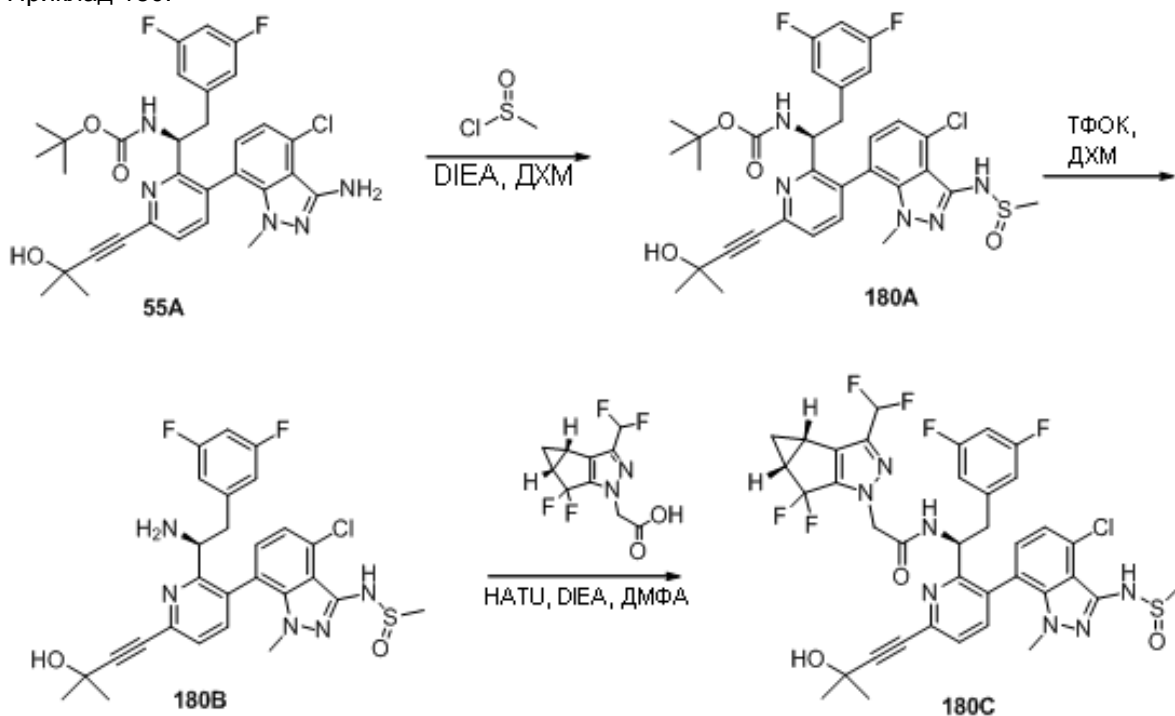


Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(1-метил-1H-

імідазол-4-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (179):

Титульну сполуку (179) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 178 з Прикладу 178, із застосуванням 1-метил-4-(трибутилстаніл)-1H-імідазолу. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,89 (s), 8,84 (s), 8,29 (s), 8,25 (s), 7,94 – 7,82 (m), 7,19 (s), 7,07 (d), 6,78 (tt), 6,64 (tt), 6,48 – 6,41 (m), 6,37 (dd), 5,35 (dd), 5,05 (dd), 4,81 (s), 4,77 (s), 4,05 (s), 4,04 (s), 3,36 (s), 3,27 (s), 3,25 (s), 3,23 – 3,18 (m), 3,12 – 2,98 (m), 2,59 – 2,41 (m), 1,48 – 1,37 (m), 1,33 – 1,26 (m), 1,16 – 1,10 (m), 1,09 – 1,03 (m). МС (m/z) 836,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 180.



Синтез трет-бутил-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфінамід)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамату (180A):

(S)-трет-бутил-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-метил-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (55A, 61 мг, 0,102 ммоль) розчиняли у дихлорметані (2 мл) та діізопропілетиламіні (0,071 мл, 0,409 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C та по краплям додавали метансульфінілхлорид (30,3 мг, 0,307 ммоль). Після перемішування при температурі повітря впродовж ночі реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), промивали водою та сольовим розчином та випарювали під вакуумом. Очищення на силікагелі дозволило отримати титульну сполуку. МС (m/z) 658,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-(7-(2-((S)-1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфінаміду (180B):

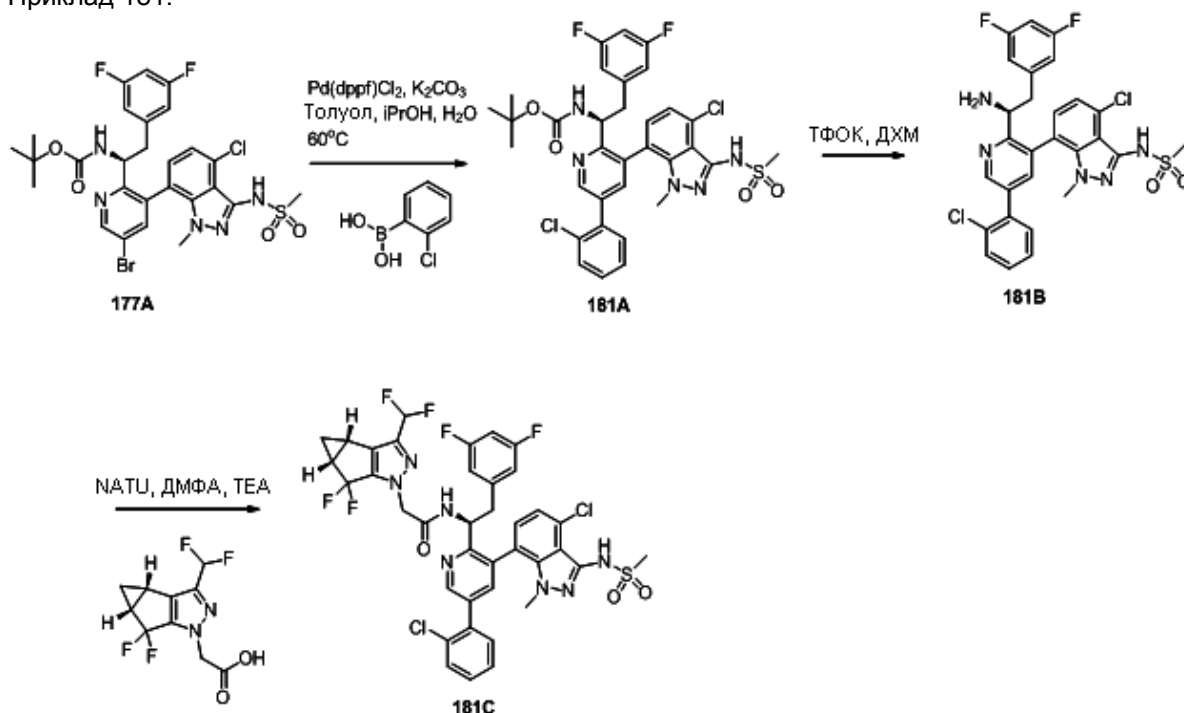
До розчину трет-бутил-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфінамід)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамату (180A, 50 мг, 0,076 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім концентрували під вакуумом та піддавали одноразовій азеотропній перегонці з толуолом (20 мл) з одержанням титульної сполуки. МС (m/z) 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфінамід)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (180C):

До розчину неочищеного N-(7-(2-((S)-1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфінаміду (180B, 52 мг, 0,076 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (20 мг, 0,076 ммоль) та HATU (34,7 мг, 0,091 ммоль), та потім діізопропілетиламін (66 мкл, 0,38 ммоль). Після

перемішування впродовж двох годин при температурі повітря, реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші діастереомерів та атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 – 8,60 (m), 7,85 – 7,70 (m), 7,55 (d), 7,05 – 6,70 (m), 6,56 – 6,28 (m), 4,93 – 4,49 (m), 3,30 – 2,59 (m), 2,96 (s), 2,65 (s), 2,48 – 2,30 (m), 1,72 – 1,66 (m), 1,42 – 1,30 (m), 0,95 – 0,78 (m). МС (m/z) 804,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 181.



Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(2-хлорфеніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (181A):

Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (181A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177B з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 177A та 2-хлорфенілборонової кислоти. МС (m/z) 702 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

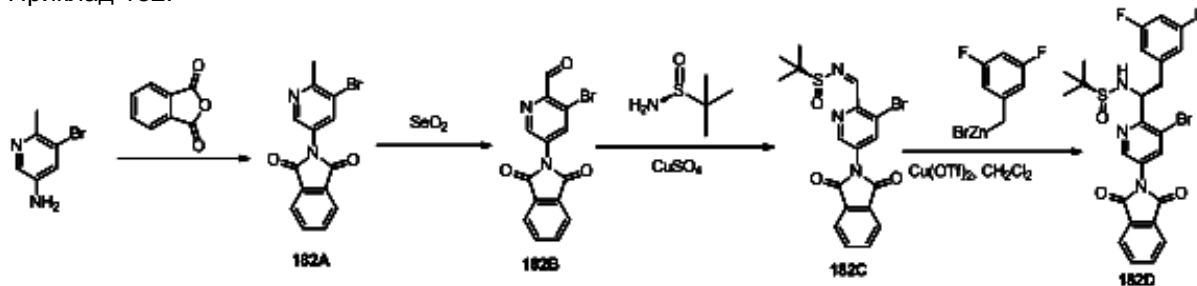
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(2-хлорфеніл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (181A):

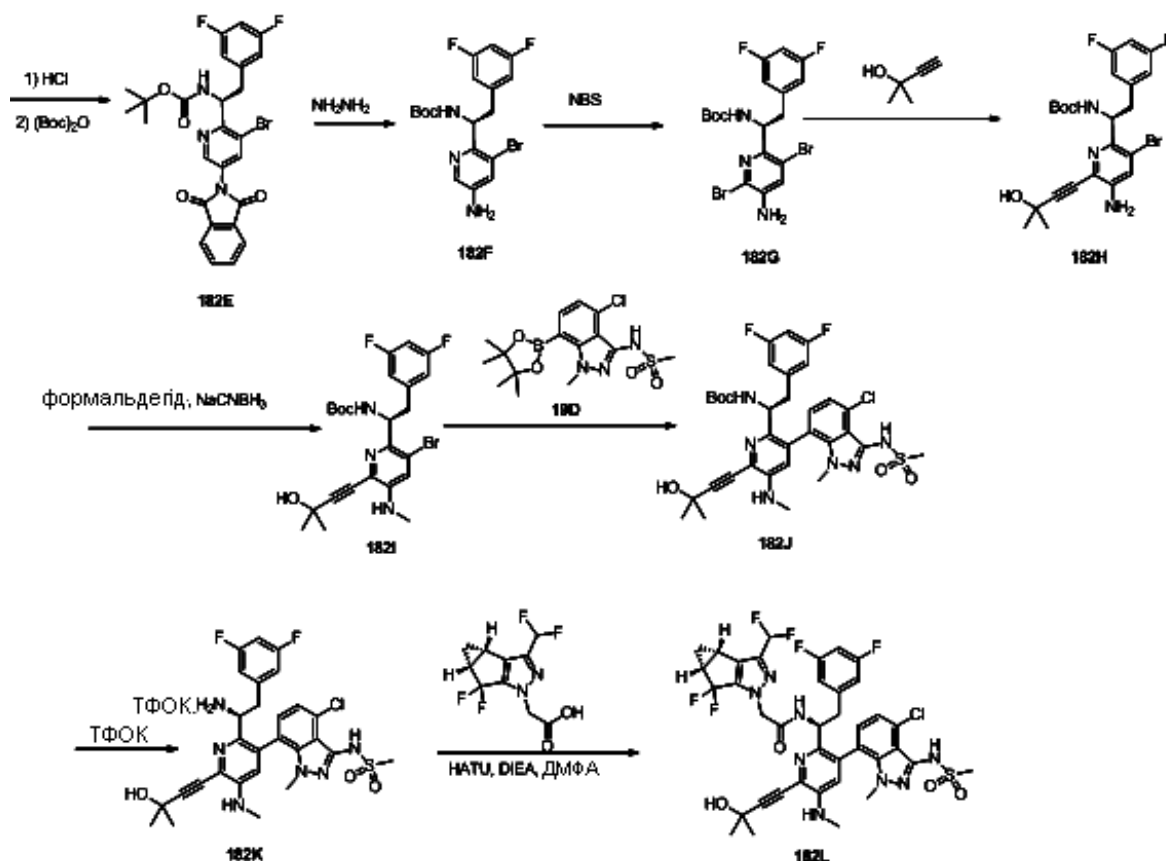
Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (181B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177C з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 181A. МС (m/z) 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(2-хлорфеніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)-ацетаміду (181C):

Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (181C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177D з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 181B та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,82 (s), 9,75 (s), 9,07 (d), 8,94 (d), 8,87 (dd), 7,97(d), 7,90 (d), 7,69 – 7,39 (m), 7,23 – 6,74 (m), 6,54 (d), 6,44 (d), 5,03 (q), 4,90 – 4,53 (m), 3,32 (s), 3,23 – 2,89 (m), 2,60 – 2,37 (m), 1,47 – 1,30 (m), 0,83 (s). МС (m/z) 848 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 182.





Синтез 2-(5-бром-6-метилпіридин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діону (182A):

Суміш фталієвого ангідриду (3,7 г, 25 ммоль), 5-бром-6-метилпіридин-3-аміну (3,9 г, 20,85 ммоль) та ацетату натрію (1,5 г, 25 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (44 мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури осад збирали шляхом вакуумної фільтрації та промивали водою. Потім його висушували під високим вакуумом з одержанням титальної сполуки 182A. МС (m/z) 318,91 [M+H]⁺.

Синтез 3-бром-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піколінальдегіду (182B):

У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали сполуку 182A (1,5 г, 4,73 ммоль) та діоксид селену (682 мг, 6,15 ммоль). До них додавали 14 мл 1,2-диметоксиетану, та пробірку для мікрохвильового реактору герметично закривали. Реакційну суміш нагрівали у лабораторній нагрівальній бані при 130 °C впродовж 20 годин. Реакційну суміш охолоджували, та тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували з одержанням титальної сполуки 182B. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,04 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,07 – 7,84 (m, 4H).

Синтез (S, Z)-N-((3-бром-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піридин-2-іл)метилен)-2-метил-пропан-2-сульфінамід (182C):

Сульфат міді(II) (безводний, 5,8 г, 36,2 ммоль) додавали до розчину 3-бром-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піколінальдегіду (182B, 6 г, 18 ммоль) та (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,2 г, 18 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі повітря впродовж 2 годин та потім фільтрували та промивали CH₂Cl₂. Фільтрат концентрували, та осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc та метиленхлоридом, з одержанням титальної сполуки 182C. МС (m/z) 433,87 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3-бром-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифтор-феніл)-етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (182D):

До розчину сполуки (182C, 3,7 г, 8,5 ммоль) та Cu(OTf)₂ (154 мг, 0,4 ммоль) у метиленхлориді (30 мл) при 0 °C по краплям додавали бромід (3,5-дифторбензил)цинку (0,5 М у ТГФ, 25,5 мл, 12,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж одного години. До неї додавали хлорид амонію (вод, 100 мл), та суміш екстрагували метиленхлоридом (2 × 100 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, потім за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титальної сполуки 182D. МС (m/z) 563,83 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (182E):

Сполуку 182D (2,6 г, 4,6 ммоль) розчиняли у 40 мл метанолу та охолоджували до 0 °С. До неї додавали 4 н. HCl/1,4-діоксан (4,6 мл). Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин та концентрували з одержанням продукту гідрохлориду (S)-2-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-бромпіридин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діону. До суміші HCl солі зазначеної речовини (~4,6 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (1 г, 4,6 ммоль) у 50 мл CH₂Cl₂ додавали триетиламін (1,28 мл, 9,2 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі та концентрували під вакуумом. Осад розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Потім його очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 182E. МС (m/z) 559,71 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-аміно-3-бромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-карбамату (182F):

До суміші сполуки 182E (1,5 г, 2,7 ммоль) у 27 мл етанолу додавали 0,9 мл гідразинмоногідрату та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. До реакційної суміші додавали додатковий етанол. Осад відфільтровували, та фільтрат концентрували. Осад розводили етилацетатом, та промивали водою та потім насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Осад піддавали колонковій хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 182F. МС (m/z) 427,83 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-аміно-3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамату (182G):

Розчин сполуки 182F (960 мг, 2,24 ммоль) у 20 мл ацетонітрилу охолоджували до 0° С та піддавали впливу N-бромсукциніміду (399 мг, 2,24 ммоль) у вигляді розчину в 20 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш розділяли EtOAc та насиченим водним NaHCO₃. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 182G. МС (m/z): 507,52 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-аміно-3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (182H):

Титульну сполуку (182H) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 182G. МС (m/z) 511,87 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(метиламіно)-піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (182I):

Сполуку 182H (200 мг, 0,39 ммоль) розчиняли у 2 мл ацетонітрилу, до неї додавали формальдегід (0,1 мл, 37 % у H₂O) та оцтову кислоту (0,2 мл, 4 ммоль), та потім повільно додавали розчин ціаноборгідриду натрію (1,2 мл, 1М у ТГФ). Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин та гасили додаванням водного бікарбонату натрію. Її екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, висушували над Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 182I. МС (m/z): 525,99 [M+H]⁺.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(метиламіно)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)карбамату (182J):

Титульну сполуку (182J) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 182I та сполуки 19D. МС (m/z) 703,35 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(метиламіно)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (182K):

Титульну сполуку (182K) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 105C з Прикладу 105, із застосуванням сполуки 182J. МС (m/z) 603,17 [M+H]⁺.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-(метиламіно)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (182L):

Титульну сполуку (182L) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-

(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 182K. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,00 (d), 6,82 (d), 6,76 (tt), 6,70 (t), 6,43 – 6,30 (m), 6,24 (d), 4,78 – 4,56 (m), 3,39 (s), 3,22 (s), 3,16-2,99 (m), 2,98 – 2,88 (m), 2,84 (s), 2,52-2,31 (m), 1,66 (d), 1,49 – 1,21 (m), 1,12 – 0,86 (m). MS (m/z) 849,90 [M+H] $^+$.

5 Приклад 183.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-аміно-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (183A):

10 Титульну сполуку (183A) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 19E з Прикладу 19, із застосуванням сполуки 182F та сполуки 19D. MS (m/z) 606,88 [M+H] $^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(диметиламіно)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (183B):

15 Титульну сполуку (183B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 182I з Прикладу 182, із застосуванням сполуки 183A. MS (m/z) 635,48 [M+H] $^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(6-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(диметиламіно)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (183C):

20 Титульну сполуку (183C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 182G з Прикладу 182, із застосуванням сполуки 183B. MS (m/z) 714,81 [M+H] $^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(диметиламіно)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (183D):

25 Титульну сполуку (183D) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 4F з Прикладу 4, із застосуванням сполуки 183C. MS (m/z) 717,62 [M+H] $^+$.

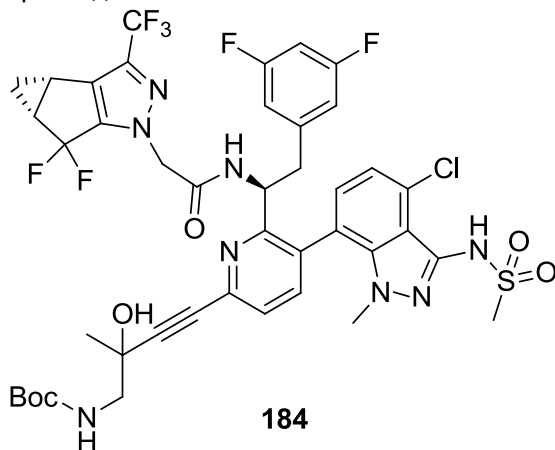
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-(диметиламіно)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (183E):

30 Титульну сполуку (183E) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 105C з Прикладу 105, із застосуванням сполуки 183D. MS (m/z) 617,09 [M+H] $^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-(диметиламіно)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (183F):

35 Титульну сполуку (183F) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 37E з Прикладу 37, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти та сполуки 183E. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,26 – 7,10 (m), 7,03 (d), 6,76 (t), 6,69 (t), 6,60 (t), 6,52 – 6,33 (m), 6,32 (d), 4,85 – 4,78 (m), 4,78 – 4,60 (m), 3,37 (s), 3,23 (d), 3,10 (dd), 2,99 (d), 2,98 – 2,74 (m), 2,45 (ddd), 1,66 (s), 1,48 – 1,30 (m), 1,17 – 0,92 (m). MS(m/z): 863,19 [M+H] $^+$.

Приклад 184.



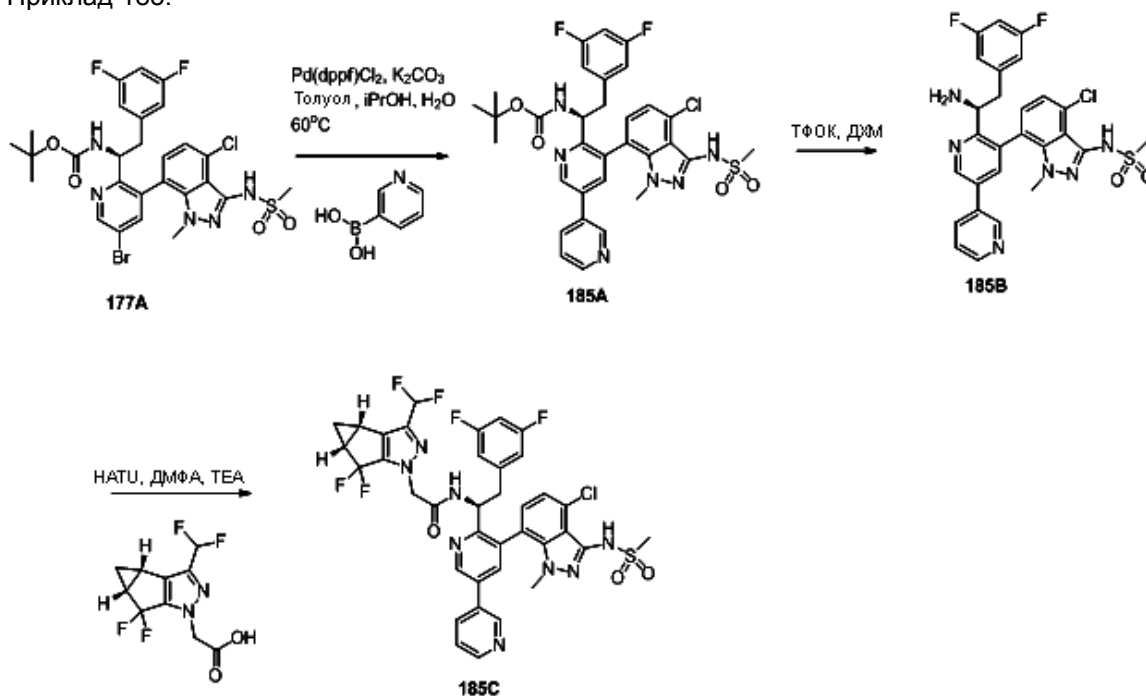
45

Синтез трет-бутил-(4-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-

циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)піридин-2-іл)-2-гідрокси-2-метилбут-3-ин-1-іл)карбамату (184):

- 5 Титульну сполуку (184) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 145 з Прикладу 145, із застосуванням трет-бутил-(2-гідрокси-2-метилбут-3-ин-1-іл)карбамату. МС (m/z) 953,9 [M+H]⁺. Час утримання ВЕРХ 7,54 хвил. та 7,69 хвил. (2-98 % ацетонітрил: вода з 0,1 % трифтороцтової кислоти, 8,5 хвил. градієнт на колонці Phenomenex Kinetex C18).

Приклад 185.



- 10 Синтез (S)-трет-бутил-(1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-[3,3'-біпіридин]-6-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (185A):

Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (185A) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177B з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 177A та 3-піридинборонової кислоти. МС (m/z) 669 [M+H]⁺.

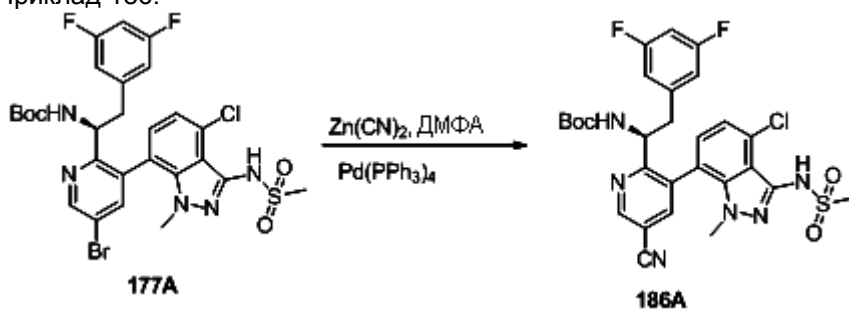
- 15 Синтез (S)-N-(7-(6-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-[3,3'-біпіридин]-5-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (185B):

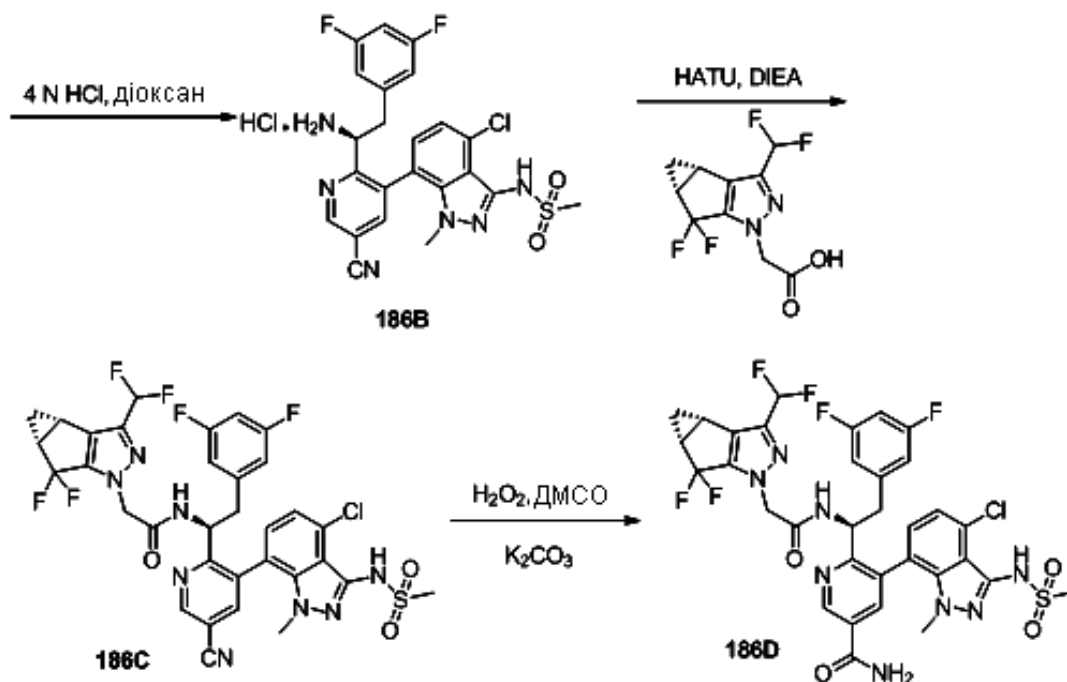
Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (185B) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177C з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 185A. МС (m/z) 569 [M+H]⁺.

- 20 Синтез N-((S)-1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-[3,3'-біпіридин]-6-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (185C):

- 25 Титульну сполуку у вигляді суміші атропоізомерів (185C) отримували у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 177D з Прикладу 177, із застосуванням сполуки 185B. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонітрил-d₃) δ 9,07 (t), 8,96 (dd), 8,66 (dd), 8,15 – 8,06 (m), 8,03 (dd), 7,56 – 7,44 (m), 7,35 (d), 7,28 (d), 7,22 (d), 7,16 (dd), 6,93 – 6,87 (m), 6,86 – 6,72 (m), 6,69 – 6,57 (m), 6,48 – 6,34 (m), 5,37 – 5,29 (q), 4,98 (q), 4,78 – 4,59 (m), 3,36 – 2,91 (m), 2,49 (dtd), 1,41 (p), 1,05 (t). МС (m/z) 815 [M+H]⁺.

Приклад 186.





Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (186A):

Суспензію 177A (140 мг, 0,21 ммоль) у безводному/дегазованому ДМФА (1,5 мл) піддавали впливу Zn(CN)₂ (14,7 мг, 0,125 ммоль) та тетракis(трифенілфосфін)паладію(0) (24,1 мг, 0,021 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С впродовж 16 годин у атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали для охолодження до температури повітря та виливали у EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄) та концентрували під зниженим тиском. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 617 [M+H]⁺.

Синтез гідрохлориду (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-5-ціанопіридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (186B):

Титульну сполуку (186B) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 21E з Прикладу 21, із застосуванням сполуки 186A. МС (m/z) 517 [M+H]⁺.

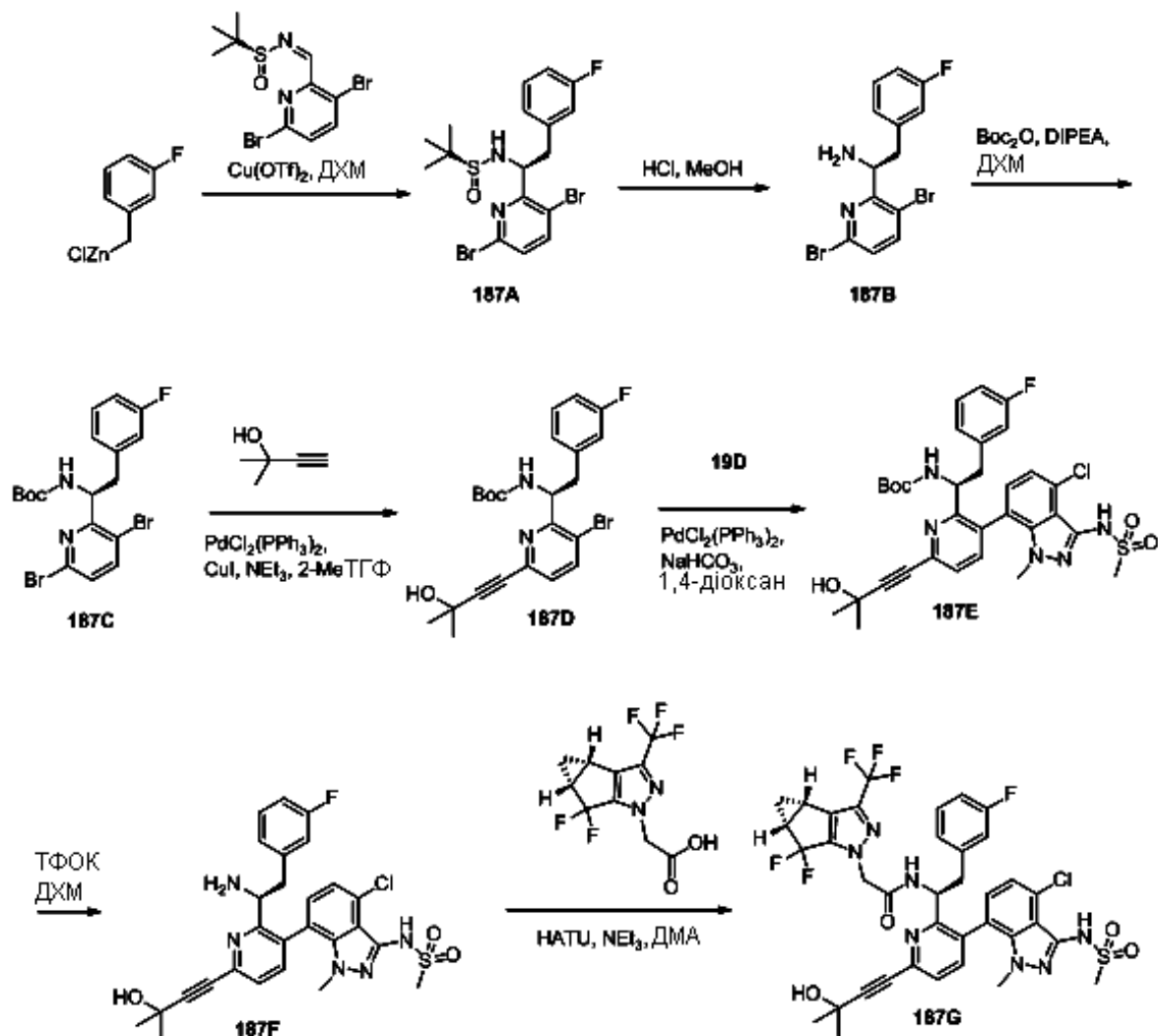
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (186C):

Титульну сполуку (186C) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 186B та 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. МС (m/z) 763 [M+H]⁺.

Синтез 5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамідо)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-нікотинаміду (186D):

До суспензії сполуки 186C (21 мг, 0,028 ммоль) та K₂CO₃ (38 мг, 0,28 ммоль) у ДМСО повільно додавали H₂O₂ (30 % мас. у H₂O, 0,028 мл, 0,28 ммоль). Через 10 хвилин суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки у вигляді суміші атропоізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,26 (t), 8,73 (t), 8,14 (dd), 7,31 – 7,14 (m), 7,09 (d), 6,77 (tt), 6,72 (t), 6,68 – 6,59 (m), 6,49 – 6,30 (m), 5,35–5,25 (m), 5,08 – 5,00 (m), 4,78 – 4,68 (m), 3,25 (d), 3,18 – 3,09 (m), 3,05 – 2,93 (m), 2,65 (s), 2,44 (ddd), 1,39 (dq), 1,01 (h). МС (m/z) 781 [M+H]⁺.

Приклад 187.



Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (187A):

До розчину (S, Z)-N-((3,6-дибромпіридин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,0 г, 2,717 ммоль) та $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (49,1 мг, 0,136 ммоль) у ДХМ (10 мл) по краплям додавали хлорид 3-фторбензилцинку (0,5М у ТГФ, 7,6 мл, 3,803 ммоль) впродовж 7 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 години, потім гасили насиченим водним NH_4Cl та розводили EtOAc . Органічний шар збирали, та водний шар додатковий раз екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 187A. МС (m/z) 476,93, 478,84, 480,79 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етанаміну (187B):

До розчину (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (187A, 714,2 мг, 1,493 ммоль) у MeOH (3,7 мл) додавали HCl (4М у 1,4-діоксані, 3,7 мл, 14,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після завершення реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки 187B, яку використовували без очищення. МС (m/z) 373,08, 374,92, 376,86 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)карбамату (187C):

До розчину (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етанаміну (187B, 558,62 мг, 1,493 ммоль) у ДХМ додавали DIPEA (0,52 мл, 2,987 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім додавали Boc_2O (358,6 мг, 1,643 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Після завершення реакційну суміш концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 187C. МС (m/z) 472,71, 474,68, 476,68 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-

фторфеніл)етил)карбамату (187D):

Розчин (S)-трет-бутил-(1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)карбамату (187C, 200,0 мг, 0,422 ммоль) у 2-МеТГФ дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 60 секунд. До дегазованого розчину додавали NEt_3 (0,18 мл, 1,268 ммоль) та 2-метил-3-бутин-2-ол (62 мкл, 0,633 ммоль), та потім CuI (2,4 мг, 0,013 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8,9 мг, 0,013 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після завершення реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 187D. МС (m/z) 476,91, 478,83 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)карбамату (187E):

(S)-трет-бутил-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)карбамат (187D, 189,7 мг, 0,397 ммоль), N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (19D, 214,6 мг, 0,556 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (27,9 мг, 0,04 ммоль) поміщали у 1,4-діоксан (10 мл) та NaHCO_3 (1 М у воді, 1,19 мл, 1,19 ммоль). Отриманий розчин дегазували аргоном, що бурлить, впродовж 5 хвилин, потім реакційну колбу герметично закривали, та реакційну суміш нагрівали при 150 °C впродовж 20 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням титульної сполуки 187E у вигляді суміші атропоізомерів. МС (m/z) 655,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

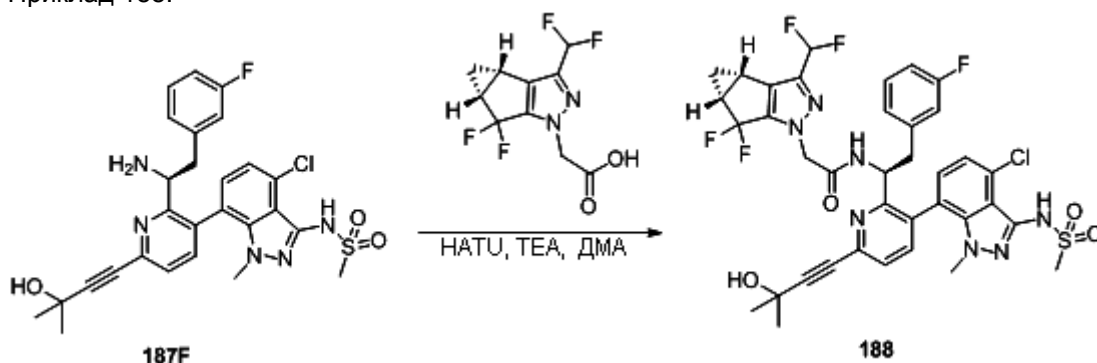
Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3-фторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонамиду (187F):

До розчину (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)карбамату (187E, 257,3 мг, 0,392 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години 15 хвилин. Після завершення, реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням титульної сполуки 187F у вигляді суміші атропоізомерів, яку використовували без подальшого очищення. МС (m/z) 556,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (187G):

До розчину (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3-фторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонамиду (187F, 218,0 мг, 0,392 ммоль) у ДМА (3 мл) додавали NEt_3 (0,16 мл, 1,176 ммоль), 2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтову кислоту (77,5 мг, 0,274 ммоль), потім HATU (104,4 мг, 0,274 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Після завершення реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням титульної сполуки 187G у вигляді суміші атропоізомерів. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,80 – 8,70 (m), 7,65 (dd), 7,51 (dd), 7,22 – 7,11 (m), 6,99 (d), 6,96 – 6,89 (m), 6,77 (t), 6,60 – 6,46 (m), 6,15 – 6,07 (m), 5,37 – 5,25 (m), 5,02 – 4,93 (m), 4,84 (s), 4,80 (s), 4,78 (s), 4,74 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,21 – 3,11 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,82 (s), 2,61 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,50 – 1,35 (m), 1,19 – 1,12 (m), 1,11 – 1,02 (m). МС (m/z) 820,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

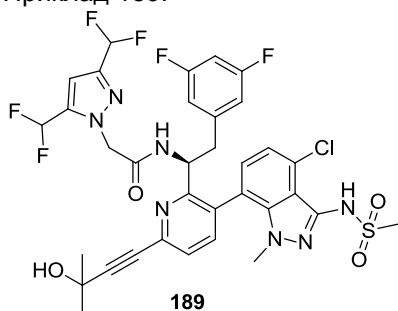
Приклад 188.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (188):

Титульну сполуку (188) отримували у вигляді суміші атропоізомерів у відповідності зі способом, описаним для синтезу сполуки 187G з Прикладу 187, із застосуванням 2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 – 8,62 (m), 7,65 (dd), 7,57 – 7,44 (m), 7,33 (dd), 7,22 – 7,11 (m), 6,99 (d), 6,98 – 6,65 (m), 6,61 – 6,46 (m), 6,14 (d), 6,13 (d), 5,31 (dd), 4,96 (dd), 4,79 (s), 4,74 (s), 4,72 (s), 4,68 (s), 3,26 (s), 3,22 (s), 3,20 – 3,11 (m), 3,04 – 2,92 (m), 2,83 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,45 – 1,32 (m), 1,15 – 1,07 (m), 1,07 – 0,98 (m). МС (m/z) 802,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

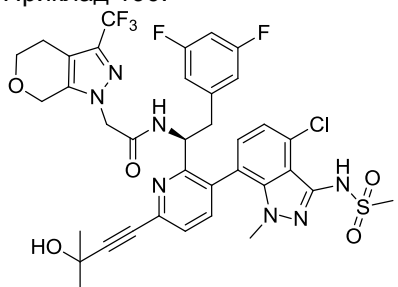
Приклад 189.



Синтез (S)-2-(3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)ацетаміду (189):

Титульну сполуку (189) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (q), 7,07 (d), 7,01 – 6,56 (m), 6,42 (d), 6,40 – 6,31 (m), 5,26 (dd), 5,04 – 4,86 (m), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,15 (dd), 3,04 – 2,93 (m), 1,64 (s). МС (m/z) 783,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

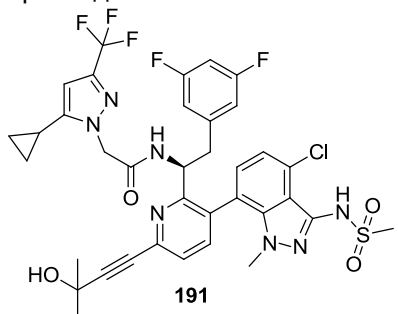
Приклад 190.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(трифторметил)-4,5-дигідропірано[3,4-с]піразол-1(7H)-іл)ацетаміду (190):

Титульну сполуку (190) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(3-(трифторметил)-4,5-дигідропірано[3,4-с]піразол-1(7H)-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,17 (q), 7,09 (d), 6,82 – 6,69 (m), 6,68 – 6,59 (m), 6,42 (dd), 5,28 – 5,19 (m), 5,01 – 4,92 (m), 4,69 (t), 4,52 (s), 3,92 – 3,78 (m), 3,25 (d), 3,20 – 3,09 (m), 3,01 (s), 2,96 (dd), 2,73 – 2,59 (m), 1,64 (s). МС (m/z) 807,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

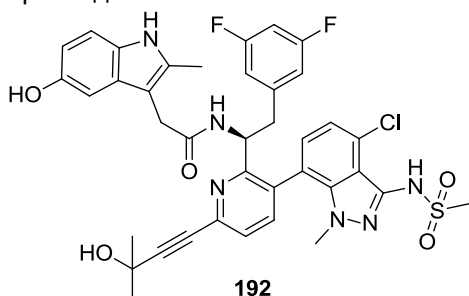
Приклад 191.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(5-циклопропіл-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ацетаміду (191):

Титульну сполуку (191) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(5-циклопропіл-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 (d), 7,17 (d), 7,10 (d), 6,80 – 6,72 (m), 6,67 – 6,58 (m), 6,52 (d), 6,45 – 6,33 (m), 6,24 (s), 6,19 (s), 5,37 – 5,22 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,90 (d), 3,23 (d), 3,21 – 3,08 (m), 3,05 (s), 3,03 – 2,93 (m), 1,64 (s), 1,59 – 1,47 (m), 1,04 – 0,90 (m), 0,69 – 0,55 (m). МС (m/z) 791,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

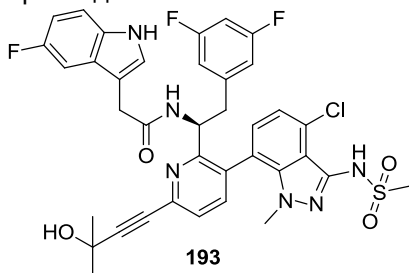
Приклад 192.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(5-гідрокси-2-метил-1H-індол-3-іл)ацетаміду (192):

Титульну сполуку (192) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(5-гідрокси-2-метил-1H-індол-3-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,63 (dd), 7,46 (dd), 7,13 – 7,03 (m), 7,03 – 6,92 (m), 6,74 – 6,54 (m), 6,46 (d), 6,35 (d), 6,26 (d), 5,29 – 5,18 (m), 5,04 – 4,89 (m), 3,47 (d), 3,43 (s), 3,22 (d), 3,18 – 3,08 (m), 2,97 (s), 2,95 – 2,75 (m), 2,31 (s), 2,28 (s), 1,65 (s). МС (m/z) 761,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

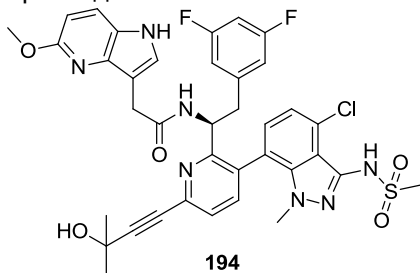
Приклад 193.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)ацетаміду (193):

Титульну сполуку (193) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10A з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,63 (d), 7,53 – 7,43 (m), 7,34 – 7,24 (m), 7,18 – 7,06 (m), 7,02 (dd), 6,91 – 6,77 (m), 6,74 – 6,64 (m), 6,64 – 6,56 (m), 6,49 (d), 6,43 – 6,30 (m), 5,26 – 5,16 (m), 5,05 – 4,95 (m), 3,64 – 3,39 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 3,14 – 2,80 (m), 1,64 (s). МС (m/z) 749,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 194.

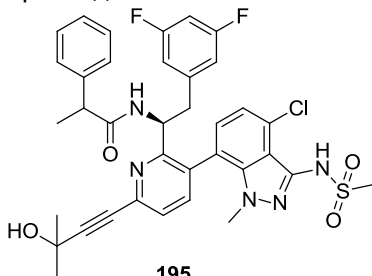


Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-

метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(5-метокси-1Н-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)ацетаміду (194):

Титульну сполуку (194) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(5-метокси-1Н-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,32 – 8,20 (m), 7,77 – 7,59 (m), 7,56 – 7,49 (m), 7,17 (dd), 7,09 – 6,97 (m), 6,94 (d), 6,72 (d), 6,57 – 6,48 (m), 6,38 (d), 6,29 (d), 5,29 – 5,17 (m), 5,12 – 5,00 (m), 4,18 – 4,14 (m), 4,03 (d), 3,69 – 3,45 (m), 3,29 – 3,18 (m), 3,20 – 3,03 (m), 3,03 – 2,90 (m), 1,65 (s). МС (m/z) 762,3 [M+H] $^+$.

Приклад 195.

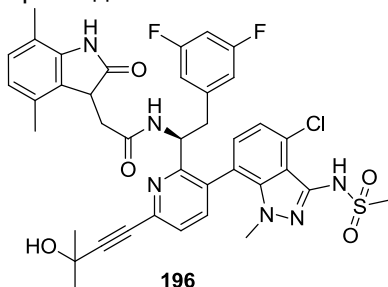


195

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-феніл-пропанаміду (195):

Титульну сполуку (195) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-фенілпропанової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,71 (dd), 7,63 – 7,42 (m), 7,37 – 7,05 (m), 6,81 – 6,72 (m), 6,69 (d), 6,67 – 6,52 (m), 6,49 (d), 6,47 – 6,39 (m), 6,35 – 6,24 (m), 5,28 – 5,22 (m), 5,08 – 5,00 (m), 5,00 – 4,95 (m), 3,72 – 3,49 (m), 3,39 (s), 3,29 – 3,22 (m), 3,18 – 2,95 (m), 2,91 (s), 2,88 – 2,84 (m), 2,81 (s), 1,64 (s), 1,35 (dd), 1,32 – 1,19 (m). МС (m/z) 706,8 [M+H] $^+$.

Приклад 196.

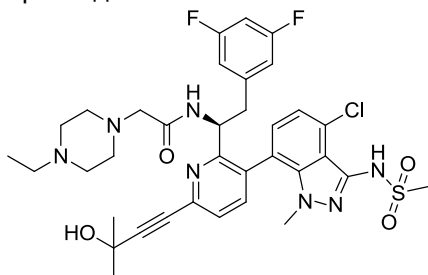


196

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(4,7-диметил-2-оксоіндолін-3-іл)ацетаміду (196):

Титульну сполуку (196) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(4,7-диметил-2-оксоіндолін-3-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69 – 7,61 (m), 7,61 – 7,41 (m), 7,16 (d), 7,12 – 7,06 (m), 7,03 (d), 6,89 – 6,76 (m), 6,76 – 6,68 (m), 6,67 (d), 6,64 – 6,54 (m), 6,49 (d), 6,43 – 6,36 (m), 6,34 (d), 5,18 (s), 5,14 – 5,06 (m), 4,83 – 4,75 (m), 3,67 – 3,57 (m), 3,57 – 3,43 (m), 3,36 (s), 3,25 (dd), 3,21 – 3,11 (m), 3,10 – 2,97 (m), 2,97 – 2,68 (m), 2,35 – 2,06 (m), 1,71 – 1,59 (m). МС (m/z) 776,1 [M+H] $^+$.

Приклад 197.

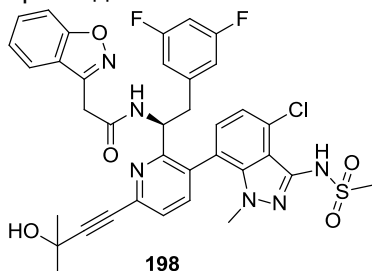


197

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(4-етил-піперазин-1-іл)ацетаміду (197):

Титульну сполуку (197) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(4-етилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,75 (dd), 7,54 (dd), 7,35 (d), 7,27 (d), 7,20 (d), 6,82 (d), 6,80 – 6,73 (m), 6,69 – 6,62 (m), 6,50 – 6,37 (m), 5,47 – 5,39 (m), 5,07 (dd), 3,40 (s), 3,27 (s), 3,23 – 2,87 (m), 1,63 (s), 1,35 (td). МС (m/z) 729,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 198.

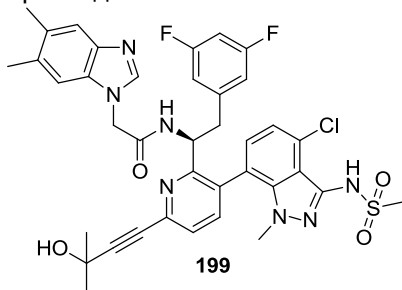


198

Синтез (S)-2-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)ацетаміду (198):

Титульну сполуку (198) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,72 – 7,63 (m), 7,60 (d), 7,59 – 7,49 (m), 7,37 – 7,30 (m), 7,31 – 7,24 (m), 7,16 (d), 7,11 (d), 7,00 (d), 6,74 – 6,66 (m), 6,58 (d), 6,47 – 6,38 (m), 5,30 – 5,22 (m), 5,07 – 4,95 (m), 3,93 – 3,76 (m), 3,24 (s), 3,21 – 3,10 (m), 3,08 – 2,93 (m), 1,65 (s). МС (m/z) 733,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 199.

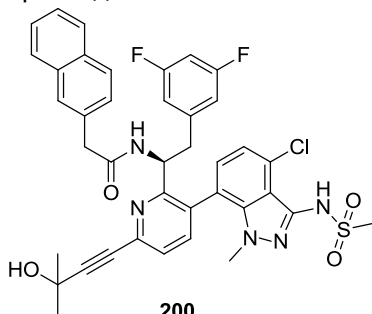


199

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(5,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)ацетаміду (199):

Титульну сполуку (199) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(5,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,19 (s), 9,07 (s), 7,74 (dd), 7,63 – 7,50 (m), 7,49 – 7,33 (m), 7,27 (s), 7,24 – 6,99 (m), 6,74 – 6,56 (m), 6,47 – 6,34 (m), 5,38 – 5,29 (m), 5,22 – 4,91 (m), 4,03 (s), 3,25 (d), 3,23 – 3,19 (m), 3,14 (s), 3,09 – 2,95 (m), 2,52 – 2,38 (m), 1,65 (s). МС (m/z) 761,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 200.



200

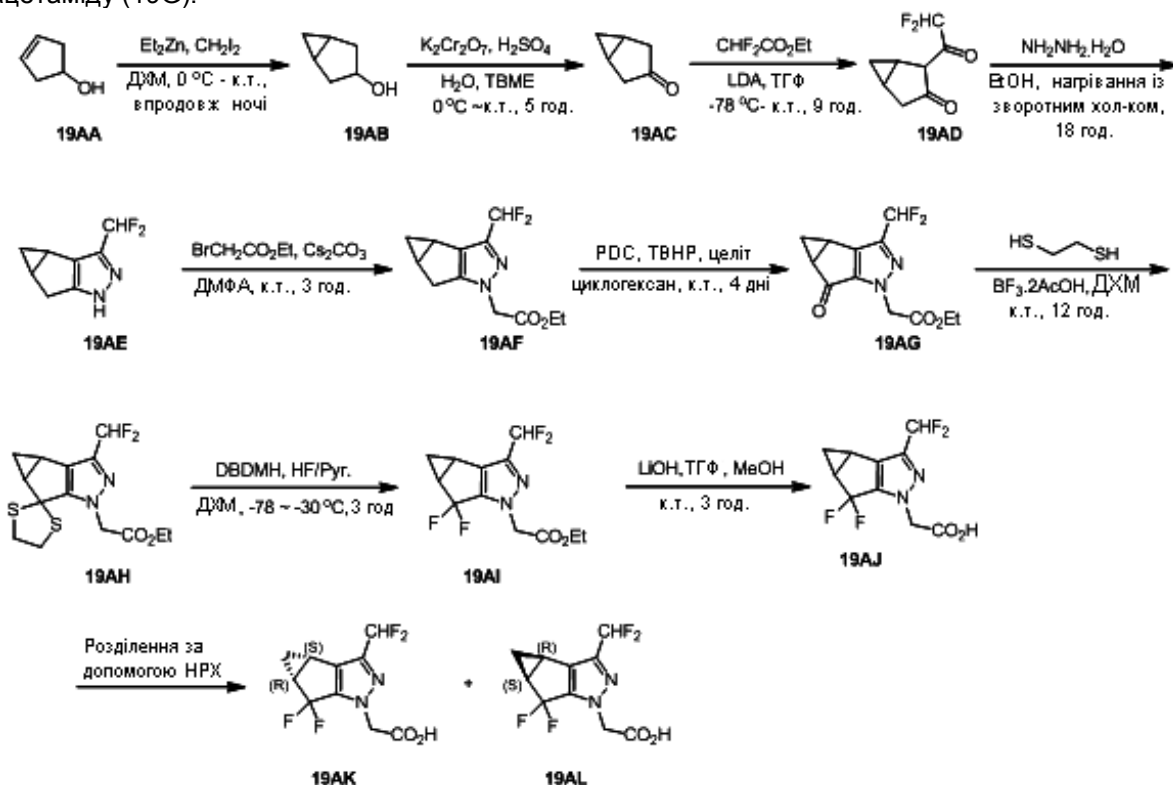
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(нафталін-2-іл)ацетаміду (200):

Титульну сполуку (200) отримували у вигляді суміші атропоізомерів згідно із способом, представленим для синтезу сполуки 10А з Прикладу 10, із застосуванням сполуки 19F та 2-(нафталін-2-іл)оцтової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,86 – 7,69 (m), 7,69 – 7,62 (m),

7,59 (s), 7,55 – 7,49 (m), 7,50 – 7,37 (m), 7,34 (d), 7,25 – 7,19 (m), 7,10 (dd), 6,99 (d), 6,84 (d), 6,71 – 6,62 (m), 6,60 – 6,57 (m), 6,55 (dd), 6,47 – 6,34 (m), 5,24 – 5,16 (m), 5,02 (t), 3,64 – 3,44 (m), 3,24 (s), 3,20 (s), 3,18 – 3,11 (m), 3,10 (d), 3,03 – 2,93 (m), 1,64 (s). МС (m/z) 742,8 [M+H]⁺.

Приклад 201.

- 5 Препаративний Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (19G).



- 10 Синтез біцикло[3,1,0]гексан-3-олу (19AB):

Et_2Zn (1M у гексані, 2,37 л, 2,37 моль) по краплям додавали до розчину сполуки 19AA (100 г, 1,19 моль) у ДХМ (800 мл) у атмосфері N_2 при 0-5 °C. Суміш перемішували при 0-5 °C впродовж 30 хвилин, потім по краплям додавали CH_2I_2 (636 г, 2,37 моль) у ДХМ (200 мл) впродовж 1 год. при 0-5 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш повільно додавали до льодяного вод. NH_4Cl (1,5 л). Суміш фільтрували. Водну фазу екстрагували ДХМ (2 л x 3). Об'єднаний органічний шар висушували над MgSO_4 , концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного осаду, який очищали за допомогою дистиляції (20 мм рт.ст., 80 °C-82 °C) з одержанням сполуки 19AB. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 4,35 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,70 (d, J=14,0 Гц, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 0,52-0,47 (m, 2H).

- 20 Синтез біцикло[3,1,0]гексан-3-ону (19AC):

До розчину $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (240 г, 0,82 моль) у H_2O (2 л) по краплям додавали H_2SO_4 (240 г, 2,45 моль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Систему охолоджували до 0 °C, по краплям додавали сполуку 19AB (100 г, 1,02 моль) у TBME (2 л). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували TBME (1 л x 3). Об'єднаний органічний шар висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою дистиляції (20 мм рт.ст., 60 °C-62 °C) з одержанням сполуки 19AC. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,57-2,52 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,08-0,01 (m, 1H).

- 30 Синтез 2-(2,2-дифторацетил)біцикло[3,1,0]гексан-3-ону (19AD):

До розчину сполуки 19AC (100 г, 1,04 моль) у ТГФ (1 л) по краплям додавали LDA (700 мл, 1,05 моль, 1,5M у ТГФ) додавали у атмосфері N_2 впродовж 2 год. Отриману суміш перемішували 1 год. при -78 °C. По краплям додавали етилдифторацетат (142 г, 1,14 моль) у ТГФ (500 мл) додавали впродовж 1 год., та реакційну суміш перемішували 1 год. при -78 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 год. Реакційну суміш гасили водною 1 н. HCl (1,5 л) та потім розділяли між EA (1,0 л) та водною

лимонною кислотою (300 мл). Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином. Розчинники видаляли під вакуумом з одержанням сполуки 19AD, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,17 (t, J=53,6 Гц, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

Синтез 3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразолу (19AE):

$\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (104 г, 2,08 моль) по краплям додавали впродовж 30 хвил. до розчину сполуки 19AD (380 г, 2,08 моль) у EtOH (4 л) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж ночі. Суміш концентрували під вакуумом, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (PE: EA=10:1-5:1) з одержанням сполуки 19AE. МС (m/z): 171,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,74 (t, J=55,6 Гц, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 1H).

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетату (19AF):

До розчину сполуки 19AE (201 г, 1,18 моль) у ДМФА (2 л) додавали етилбромацетат (207 г, 1,24 моль) та Cs_2CO_3 (404 г, 1,24 моль) однією порцією при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Суміш виливали у H_2O (4 л) та потім екстрагували EA (2 л x 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (2 л x 3), висушували над MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (PE: EA=20:1-8:1) з одержанням суміші ізомерів алкілювання N1 та N2. Додаткове очищення від PE/EA (10/1) дозволяло отримати сполуку 19AF. МС (m/z): 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,61 (t, J=55,2 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=17,2, 11,2 Гц, 2H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,91 (dd, J=16,0, 6,0 Гц, 1H), 2,72 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 1H).

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетату (19AG):

Сполуку 19AF (102 г, 0,39 моль) та целіт 545 (390 г) додавали до циклогексану (3,5 л), та суміш перемішували при 10 °C. Однією порцією додавали PDC (599 г, 1,59 моль) та потім по краплям ТВНР (289 мл, 1,59 моль) впродовж 30 хвил. при 10 °C. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 днів. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та відфільтрований осад промивали EtOAc (600 мл). Об'єднаний органічний шар перемішували з насиченим водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1000 мл) впродовж 1 год. Органічний шар відділяли та піддавали впливу напівнасиченого FeSO_4 (300 мл), промивали сольовим розчином та висушували над Na_2SO_4 . Розчинники видаляли під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який додатково очищали від PE (300 мл) з одержанням сполуки 19AG. МС (m/z): 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,67 (t, J=54,8 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,79-2,78 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,28 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-1(3bH)-іл)ацетату (19AH):

До сполуки 19AG (148,5 г, 0,55 моль) у ДХМ (2,0 л) однією порцією додавали етан-1,2-дитіол (88,0 г, 0,94 моль), та розчин перемішували при кімнатній температурі. До зазначеного розчину додавали $\text{BF}_3\cdot 2\text{AcOH}$ (175,8 г, 0,94 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Систему охолоджували до 0 °C та гасили насиченим водним NaHCO_3 (1000 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином (500 мл) та висушували над Na_2SO_4 . Розчинники видаляли під вакуумом, та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (PE: EtOAc=30:1-10:1) з одержанням сполуки 19AH. МС (m/z): 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,61 (t, J=55,0 Гц, 1H), 4,90 (dd, J=17,2, 10,8 Гц, 2H), 4,21 (q, J=4,8 Гц, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,63-0,61 (m, 1H).

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетату (19AI):

Розчин DBDMH (99 г, 0,35 моль) у сухому ДХМ (120 мл) охолоджували до -78 °C у тефлоновій посудині. По краплям додавали HF/Py (120 мл) впродовж 30 хвил. Реакційну суміш перемішували при -78 °C впродовж 30 хвилин. Потім по краплям додавали розчин сполуки 19AH (40 г, 0,12 моль) у сухому ДХМ (80 мл) впродовж 15 хвил. при -78 °C. Отриману суміш перемішували впродовж 30 хвилин при зазначеній температурі, потім повільно нагрівали до -30 °C та перемішували впродовж 1,5 год. Реакційну суміш повільно виливали у вод. NaHCO_3 (500 мл) та екстрагували EA (500 млx3). Об'єднаний органічний шар промивали 10 % вод.

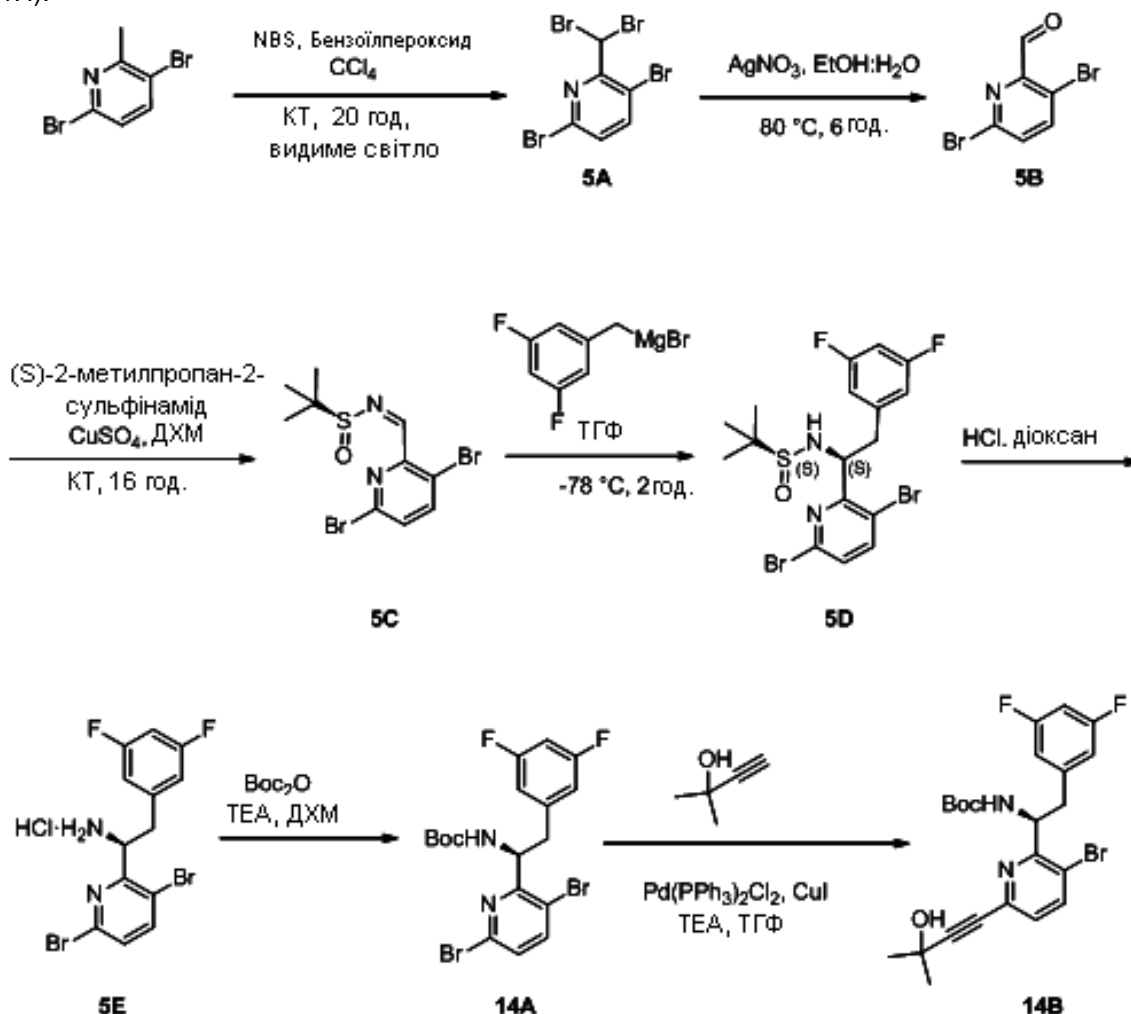
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 мл), сольовим розчином (500 мл) та висушували над Na_2SO_4 . Розчинники видаляли під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії (PE: EA=80: 1 до 50: 1) з одержанням сполуки 19AI. МС (m/z): 293,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,63 (t, J=54,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,13-1,12 (m, 1H).

Синтез 2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (19AJ):

До розчину сполуки 19AI (50 г, 171 ммоль) у ТГФ (87,5 мл) та MeOH (350 мл) додавали розчин LiOH (6,2 г, 257 ммоль) у H_2O (350 мл). Суміш перемішували при 20 °C впродовж 3 год. Суміш концентрували для видалення більшої частини ТГФ та MeOH, водний шар підкисляли 1N HCl до досягнення pH 2-3, потім екстрагували EA (600 млх2). Органічну фазу розділяли та об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 19AJ.

2-((3bS, 4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтова кислота (19AK) та 2-((3bR, 4aS)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтова кислота (19AL):

Сполуку 19AJ відділяли за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (HPX) (ChiralPak IC-10 u, 300x50mm I.D., рухома фаза: CO_2 / ізопропанол (0,1 % $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 35 % градієнт, швидкість потоку 200 мл / хвил., температура колонки 38 °C, детектування при 220 нм) з одержанням сполуки 19AK (79,3 г) та сполуки 19AL (80,8 г). 19AK: МС (m/z): 265,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,43 (br, 1H), 7,04 (t, J=54,0 Гц, 1H), 4,99-4,87 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,96 (s, 1H). 19AL: МС (m/z): 265,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (br, 1H), 7,04 (t, J=54,0 Гц, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,97 (s, 1H).



Синтез 3,6-дибром-2-(дибромметил)піридину (5A):

До перемішаного розчину 3,6-дибром-2-метилпіридину (200,0 г, 797,06 ммоль) у CCl_4

(4000 мл) додавали бензоїлпероксид (192,89 г, 797,06 ммоль) та потім NBS (565,0 г, 3188,0 ммоль) при кімнатній температурі. Після завершення додавання отриману реакційну суміш перемішували у присутності лампи білого світла потужністю 400 ватт при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год., фільтрували та промивали CCl_4 (2 × 800 мл). Фільтрат випарювали під зниженим тиском та додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням 0-5 % ЕА у гексані як елюенту з одержанням сполуки 5А. МС (m/z): 409,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3,6-дибромпіколінальдегіду (5В):

До розчину сполуки 5А (100,0 г, 244,67 ммоль) у EtOH (1000 мл) при 80 °С, по краплям додавали водний нітрат срібла (103,9 г, 611,6 ммоль, у 300 мл води) впродовж 1 год. при тій же температурі. Після завершення додавання отриману реакційну суміш перемішували із зворотним холодильником впродовж ще 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат випарювали під зниженим тиском, та отримане неочищену речовину розводили водою (1000 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 400 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 × 400 мл), висушували над сульфатом натрію та відганяли під зниженим тиском з одержанням сполуки 5В. МС (m/z): 265,96. $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез (S, Z)-N-((3,6-дибромпіридин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5С):

До перемішаного розчину сполуки 5В (68,0 г, 256,7 ммоль) у ДХМ (1400 мл), додавали безводний сульфат міді (II) (102,3 г, 641,75 ммоль) та потім (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (37,3 г, 308,0 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали ДХМ (100 мл). Елюент випарювали під зниженим тиском. Отриману неочищену сполуку перекристалізовували з діетилового ефіру (300 мл) з одержанням сполуки 5С. МС (m/z) 368,86 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5D):

До перемішаного розчину сполуки 5С (20,0 г, 54,33 ммоль) у сухому ТГФ (300 мл) при -78 °С по краплям додавали розчин броміду 3,5-дифторбензилмагнію (260,8 мл, 0,2М у простому ефірі, 65,20 ммоль) впродовж 1 год. при -78 °С. Після завершення додавання отриману реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш гасили водним NH_4Cl (200 мл) при тій же температурі. Органічний шар відділяли, та водний шар екстрагували EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 × 200 мл) та сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 . Розчинник відганяли під зниженим тиском, та отриману неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням 0-18 % ЕА у гексані як елюенту з одержанням сполуки 5D. МС (m/z) 496,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез гідрохлориду (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етанаміну (5Е):

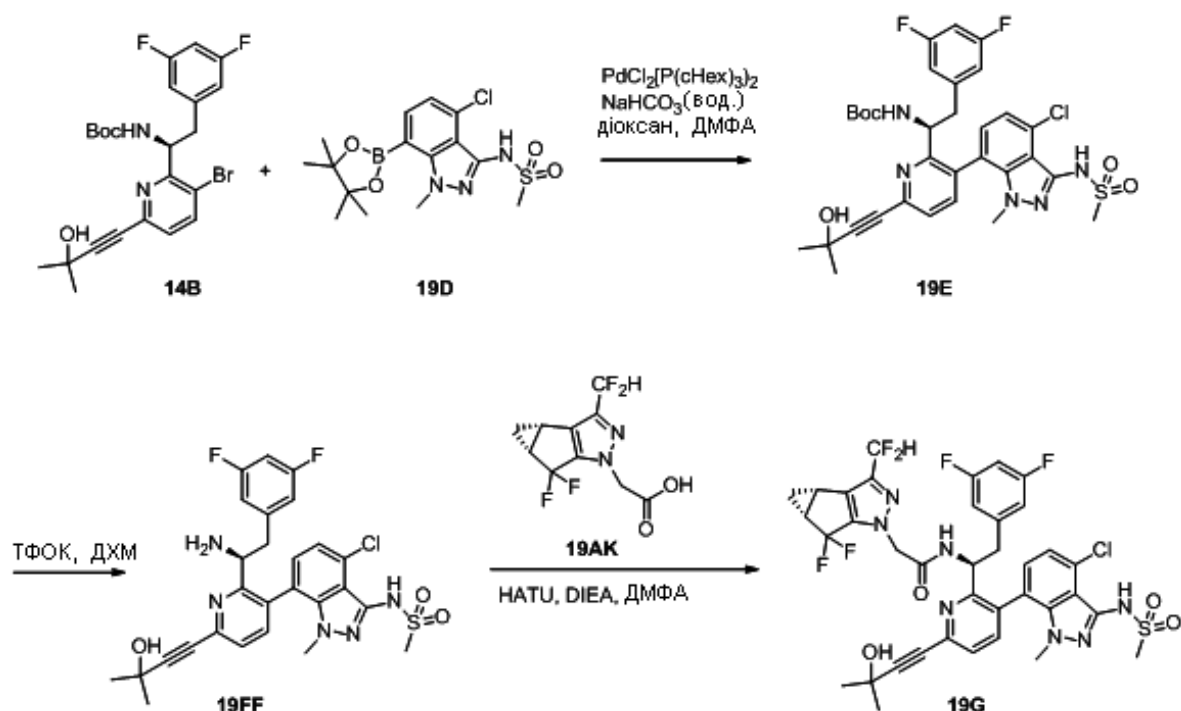
До розчину сполуки 5D (53 г, 107 ммоль) у метанолі (100 мл) повільно додавали 4 н. HCl у діоксані (30 мл) при кімнатній температурі. Після завершення реакції леткі речовини видаляли під вакуумом. Отриману тверду речовину суспендували у ефірі (200 мл) та збирали шляхом фільтрації з одержанням сполуки 5Е. МС (m/z) 393,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (14А):

До суспензії сполуки 5Е (5 г, 11,7 ммоль) у ДХМ (50 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,1 г, 14 ммоль) та триетиламін (2,4 г, 23 ммоль) при кімнатній температурі. Після завершення реакції, леткі речовини видаляли під вакуумом. Отриманий осад розчиняли у EtOAc та промивали насиченим водним хлоридом амонію та сольовим розчином. Органічний шар висушували над сульфатом натрію. Розчинник відганяли під зниженим тиском, та отриману неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням етилацетату у гексані як елюенту з одержанням сполуки 14А. МС (m/z) 492,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез (S)-трет-бутил-1-(1-(3-бром-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (14В):

Розчин сполуки 14А (570 мг, 1,16 ммоль), 3-метилбутинолу (179 мкл, 1,74 ммоль), CuI (6 мг, 0,03 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль) та триетиламіну (0,5 мл) у ТГФ (2 мл) дегазували аргонном впродовж 15 хвилин. Отриманий розчин потім нагрівали при 35 °С впродовж 2 год. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар целіту та промивали етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним NH_4Cl , водою та сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 . Розчинник відганяли під зниженим тиском, та отриману неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням етилацетату у гексані як елюенту з одержанням сполуки 14В. МС (m/z) 496,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (19E):

У колбу зі сполукою 14B (4000 мг, 8,075 ммоль) у діоксані (150 мл) та ДМФА (75 мл) додавали N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл)метансульфонамід (3114 мг, 8,075 ммоль), 1H бікарбонат натрію (20,2 мл, 20,2 ммоль) та дихлорбіс(трициклогексилфосфін)паладій (II) (715,3 мг, 0,97 ммоль). Реакційну суміш дегазували N_2 впродовж 30 хвилин та потім переміщали у масляну ванну при 150 °C на 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували та розчиняли у EtOAc (300 мл), та двічі промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням 50-90 % EtOAc у гексані як елюенту з одержанням сполуки 19E. МС (m/z) 674,7 [M+H]⁺.

Синтез ТФОК солі (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-метил-1H-індазол-3-іл)метансульфонаміду (19FF):

У колбу зі сполукою 19E (1 г, 1,48 ммоль) додавали 10 мл 40 % ТФОК у дихлорметані. Суміш нейтралізували за допомогою $NaHCO_3$ (вод) та екстрагували EtOAc (200 мл двічі). Органічний шар концентрували та висушували з одержанням 0,85 г потрібного продукту 19FF, який використовували без подальшого очищення. МС (m/z) 574,4 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамідо)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS, 4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b, 4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду (19G):

У колбу зі сполукою 19FF (850 мг, 1,48 ммоль) та DIEA (0,5 мл, 2,96 ммоль) у 20 мл ДМФА повільно додавали сполуку 19AK (350 мг, 1,33 ммоль) та HATU (507 мг, 1,33 ммоль) у 10 мл ДМФА при 0 °C. Суміш розводили EtOAc (300 мл) та промивали $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням 50-80 % EtOAc у гексані як елюенту з одержанням сполуки 19G. МС (m/z) 820,8 [M+H]⁺.

Приклад 202

Нижче проілюстровані типові фармацевтичні лікарські форми, які містять сполуку формули I ("Сполука X"), для терапевтичного або профілактичного застосування у людини.

(i) Таблетка 1	мг/таблетку
Сполука	X=100,0
Лактоза	77,5
Повідон	15,0
Кроскармелоза натрію	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	92,5
Стеарат магнію	3,0
	300,0
(ii) Таблетка 2	мг/таблетку
Сполука	X=20,0
Мікрокристалічна целюлоза	410,0
Крохмаль	50,0
Карбоксиметилкрохмаль натрію	15,0
Стеарат магнію	5,0
	500,0
(iii) Капсула	мг/капсулу
Сполука	X=10,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5
Лактоза	465,5
Желатинізований крохмаль	120,0
Стеарат магнію	3,0
	600,0
iv) Ін'єкція 1 (1 мг/мл)	мг/мл
Сполука X= (форма вільної кислоти)	1,0
Двоосновний фосфат натрію	12,0
Одноосновний фосфат натрію	0,7
Хлорид натрію	4,5
1,0Н розчин гідроксиду натрію	
(рН доведений до 7,0-7,5)	у достатній кількості
Вода для ін'єкцій	у достатній кількості на 1 мл
(v) Ін'єкція 2 (10 мг/мл)	мг/мл
Сполука X= (форма вільної кислоти)	10,0
Одноосновний фосфат натрію	0,3
Двоосновний фосфат натрію	1,1
Поліетиленгліколь 400	200,0
1,0Н розчин гідроксиду натрію	
(рН доведений до 7,0-7,5)	у достатній кількості
Вода для ін'єкцій	у достатній кількості на 1 мл
(vi) Аерозоль	мг/упакування
Сполука	X=20,0
Масляна кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5000,0
Дихлордифторметан	10000,0
Дихлортетрафторетан	5000,0

Наведені вище склади можуть бути отримані за допомогою загальноприйнятих способів, добре відомих у галузі фармацевтики.

5 Усі посилання, включаючи публікації, патенти та патентні документи, включені у даний опис за допомогою посилання, так якщо б кожен з них був окремо включений за допомогою посилання. Даний винахід описаний на прикладі різних конкретних та кращих варіантів реалізації та способів. Проте, слід розуміти, що можна робити багато змін та модифікацій у межах сутності та обсягу даного винаходу.

10 Використання форми однини та подібних форм у контексті даного опису (особливо у контексті нижченаведеної формули винаходу) слід розглядати як таке, що включає форми однини та множини, якщо у даному описі не зазначено інше або контекст явно не суперечить

цьому. Усі способи, описані у даній заявці, можуть бути застосовані у будь-якому підходящому порядку, якщо не зазначене інше або контекст явно не суперечить цьому. Передбачається, що застосування будь-якого та всіх прикладів або формулювань, використовуваних для приведення прикладів (наприклад, такий як, кращий, переважно), приведених у даній заявці, слугує винятково для додаткового ілюстрування змісту заявки та не являє собою обмеження обсягу формули винаходу. Ніякі формулювання у даному описі не слід розглядати як такі, що позначають який-небудь незаявлений елемент як ключовий для застосування на практиці даного опису.

Альтернативні варіанти реалізації винаходу, описаного у наведеній формулі винаходу, описані у даній заявці, включаючи кращий спосіб здійснення винаходу, відомий авторам даного винаходу. Серед них середньому спеціалісту у даній галузі стануть очевидні варіації розкритих варіантів реалізації після прочитання вищевикладеного опису. Автори даного винаходу припускають, що спеціалісти у даній галузі застосують такі варіації згідно з обставинами (наприклад, шляхом зміни або комбінування ознак або варіантів реалізації); також авторами даного винаходу передбачається застосування винаходу, відмінне від конкретно описаного у даній заявці.

Відповідно, даний винахід включає всі модифікації та еквіваленти об'єкту даного винаходу, наведені у прикладеній формулі винаходу, у встановлених відповідним законом межах. Більше того, будь-яка комбінація описаних вище елементів у всіх можливих варіаціях входить у обсяг даного винаходу, якщо у описі не зазначено інше або якщо контекст явно не суперечить цьому.

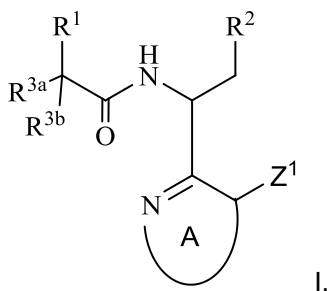
Застосування окремих числових значень приймається за наближені значення, так якщо б перед зазначеними значеннями знаходилося слово "приблизно" або "близько". Подібним чином, числові значення у різних діапазонах, зазначених у даній заявці, якщо окремо не зазначено інше, приймаються за наближені значення, так якщо б перед мінімальними та максимальними значеннями у зазначених діапазонах знаходилося слово "приблизно" або "близько". Таким чином, для досягнення по суті тих же результатів, як при значеннях усередині діапазонів, можуть бути використані варіації вище та нижче зазначених діапазонів. У даній заявці терміни "приблизно" та "близько" у відношенні числового значення мають звичайні значення для середнього спеціаліста у галузі, до якої предмет винаходу, що розкривається, найбільш близький, або у області, що відноситься до розглянутого діапазону та елементу. Ступінь розширення відносно строгих числових границь залежить від багатьох факторів. Наприклад, деякі з розглянутих факторів включають критичність елементу та/або ефекту, який дана величина мінливості зробить на втілення заявленого об'єкта винаходу, а також інші фактори, які необхідно враховувати, відомі спеціалістам у даній галузі. У даній заявці застосування кількостей значущих цифр, що різняться, для різних числових значень не передбачається як обмеження того, як використання слів "приблизно" та "близько" послугує для розширення конкретного числового значення або діапазону. Також передбачається, що опис діапазонів являє собою безперервний діапазон значень, що включає будь-яке значення між мінімальним та максимальним значеннями, а також розширення діапазону за допомогою використання терміну "приблизно" або "близько". Таким чином, передбачається, що перерахування діапазонів значень у даній заявці слугує лише як скорочений спосіб окремого згадування кожного окремого значення, що входить у діапазон, якщо у даній заявці не зазначено інше, та що кожне окреме значення включене у даний опис, так якщо б воно було згадано окремо. Згідно з одним аспектом, приблизне значення включає та має на увазі зазначене значення по суті. Наприклад, приблизно x включає та має на увазі x по суті.

Слід розуміти, що будь-які діапазони, співвідношення та діапазони співвідношень, які можуть бути сформовані будь-якими зі значень або даних, приведених у даному документі, або отримані з них, представляють додаткові варіанти реалізації даного винаходу та включені як частина опису, як якщо б вони були викладені напряду. Сюди входять діапазони, які можуть бути сформовані із включенням або без включення кінцевого верхнього та/або нижнього значення. Відповідно, середньому спеціалісту у області, найбільш близькій до конкретного діапазону, співвідношення та діапазону співвідношень, буде зрозуміло, що багато таких значень однозначно можуть бути отримані із представлених у даному описі даних.

Варіанти реалізації

Нижче представлені конкретні варіанти реалізації.

Варіант реалізації I-1. Сполука формули I:



I,

у якій:

А являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, причому зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) Z³-групами;

R¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁴-групами;

R² являє собою феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл, де будь-який феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл R² необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁵-групами;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з Н, галогену, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу або R^{3a} вибраний з Н, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу, та R^{3b} вибраний з -ОН та -CN;

Z¹ вибраний з 6-12-членного арилу, 5-14-членного гетероарила та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b};

кожен Z^{1a} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, NO₂, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d}-групами;

кожен Z^{1b} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу та (C₂-C₈)алкінілу, де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл Z^{1b} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c}-групами;

кожен Z^{1c} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила, 3-7-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ², -OC(O)R^{p2}, -OC(O)NR^{q2}R^{r2}, -SRⁿ², -S(O)R^{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p2}, -S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, -NR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²COR^{p2}, -NRⁿ²CO₂R^{p2}, -NRⁿ²CONR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²S(O)₂R^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂OR^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, NO₂, -C(O)Rⁿ², -C(O)ORⁿ², -C(O)NR^{q2}R^{r2}, галогенфенілу, 5-6-членного галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероциклу та (C₁-C₈)гетероалкілу;

кожен Z^{1d} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу та (C₁-C₈)галогеналкілу;

кожен Rⁿ¹ незалежно вибраний з Н, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила та фенілу, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл Rⁿ¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d}-групами, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл Rⁿ¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c}-групами;

кожен R^{p1} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила та фенілу, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d}-групами, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c}-групами;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно вибраний з Н, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила та фенілу, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний

- гетероарил та феніл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d} -групами;
- кожен R^{n2} незалежно вибраний з H, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;
- кожен R^{p2} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;
- кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно вибраний з H, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;
- Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного C-зв'язаного гетероарилу, 3-12-членного C-зв'язаного гетероциклу, $-C(O)R^{n3}$ та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами;
- кожен Z^{2a} незалежно вибраний з (C_3-C_7) карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{2a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами;
- кожен Z^{2b} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу;
- кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.
- кожен R^{n3} незалежно вибраний з H, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл та (C_2-C_4) алкініл R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a} -групами;
- кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно вибраний з H, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_1-C_4) алкіл та (C_2-C_4) алкеніл R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a} -групами, або R^{q3} та R^{r3} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або гетероарил, причому зазначений гетероцикл або гетероарил необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами;
- кожен R^{n4} незалежно вибраний з H, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;
- кожен R^{p4} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;
- кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно вибраний з H, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;
- кожен Z^3 незалежно вибраний з галогену, (C_1-C_4) алкілу, $-OH$, $-CN$, (C_1-C_4) гетероалкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу;

кожен Z^4 незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, галогену, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2 , $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ та $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл Z^4 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a} або Z^{4b} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл Z^4 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a} -групами;

кожен Z^{4a} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2 , $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ та $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$.

кожен Z^{4b} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкеніл (C_2-C_4) алкінілу та (C_1-C_4) галогеналкілу;

кожен R^{n5} незалежно вибраний з H , (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R^{p5} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R^{q5} та R^{r5} незалежно вибраний з H , (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R^{n6} незалежно вибраний з H , (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

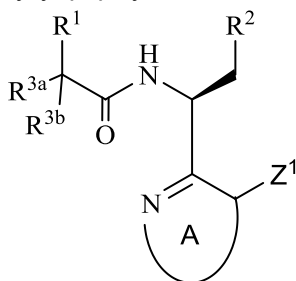
кожен R^{p6} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен R^{q6} та R^{r6} незалежно вибраний з H , (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галогеналкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу, (C_2-C_4) алкенілу та (C_2-C_4) алкінілу;

кожен Z^5 незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, галогену, $-CN$ та $-OR^{n7}$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^5 необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену; та

кожен R^{n7} незалежно вибраний з H , (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) галогеналкілу та (C_3-C_7) карбоциклу; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації I-2. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1, яка являє собою сполуку формули Ia:



Ia,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації I-3. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1 або Варіантом реалізації I-1-2, у якій кожен R^{3a} та R^{3b} являє собою H .

Варіант реалізації I-4. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-3, у якій R^2 являє собою феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил, причому будь-який феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил R^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^5 -групами.

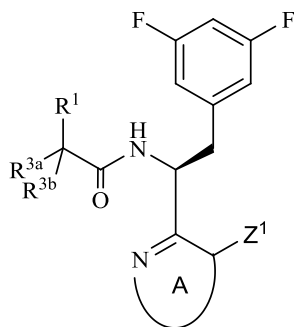
Варіант реалізації I-5. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-3, у якій R^2 являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше Z^5 -групами.

Варіант реалізації I-6. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-5, у якій кожен Z^5 являє собою галоген.

Варіант реалізації I-7. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-5, у якій кожен Z^5 являє собою фтор.

Варіант реалізації I-8. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1 або Варіанту реалізації I-2, у якій R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл.

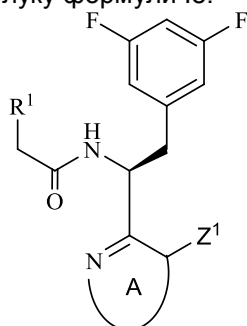
Варіант реалізації I-9. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1, що являє собою сполуку формули Ig:



Ig

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації I-10. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1, що являє собою сполуку формули Ie:



Ie

5

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації I-11. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл А заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений однією або більше Z³-групами.

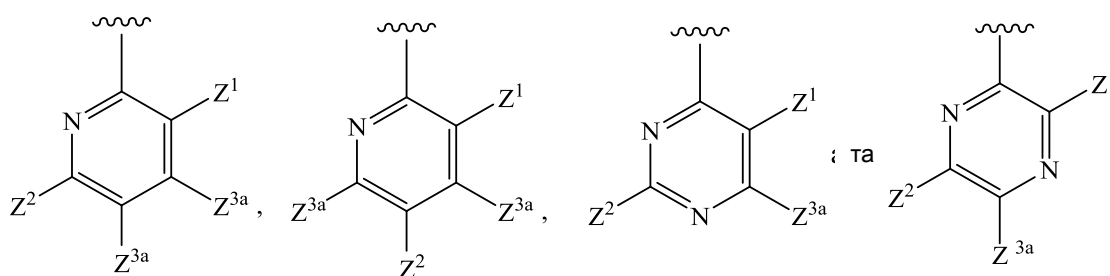
10

Варіант реалізації I-12. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій А являє собою піридиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений однією або більше Z³-групами.

15

Варіант реалізації I-13. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-12, у якій А заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні та однією Z²-групою.

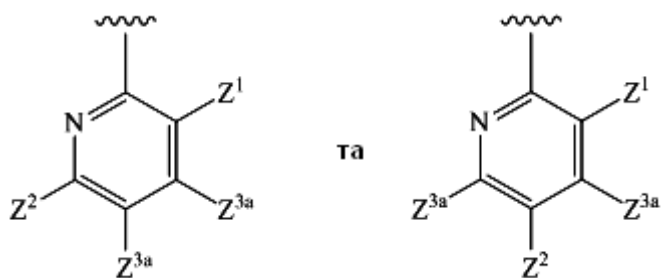
Варіант реалізації I-14. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій А-Z¹ вибраний з:



20

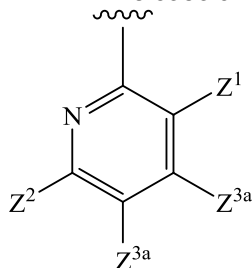
де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z³.

Варіант реалізації I-15. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій А-Z¹ вибраний з:



де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

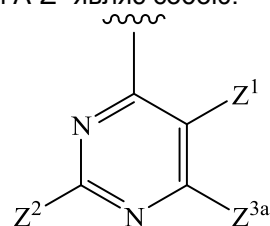
Варіант реалізації I-16. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



5

де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

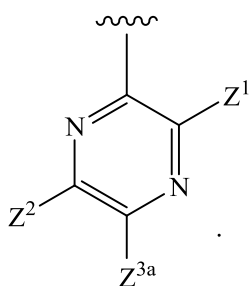
Варіант реалізації I-17. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



10

де Z^{3a} вибраний з Н та Z^3 .

Варіант реалізації I-18. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



де Z^{3a} вибраний з Н та Z^3 .

15

Варіант реалізації I-19. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-14-I-18, у якій кожен Z^{3a} являє собою Н.

Варіант реалізації I-20. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

20

Варіант реалізації I-21. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

25

Варіант реалізації I-22. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, причому зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містить 1-11 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації I-23. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де будь-який з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації I-24. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл містять 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації I-25. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, 1H-2-оксопіридинілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолінілу, де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, 1H-2-оксопіридиніл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

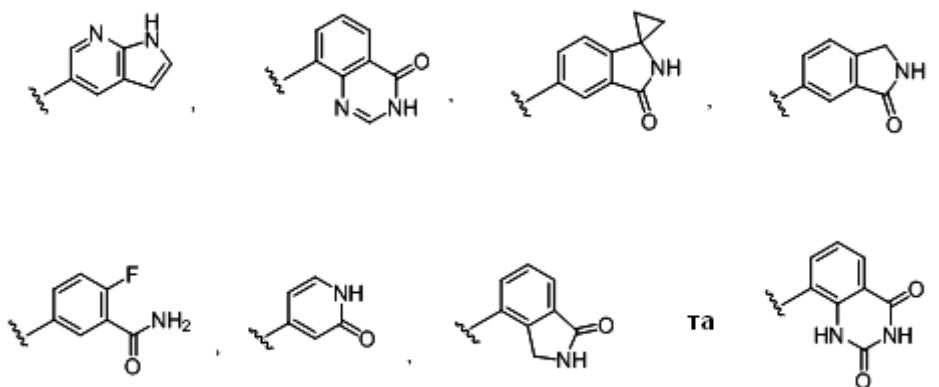
Варіант реалізації I-26. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-8-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, 1H-2-оксо-піридин-4-ілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-8-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, 1H-2-оксо-піридин-4-іл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації I-27. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-26, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, $-OR^{n1}$, $NR^{q1}R^{r1}$, та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Варіант реалізації I-28. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-26, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Варіант реалізації I-29. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-26, у якій кожен R^{n1} , R^{q1} та R^{r1} являє собою H.

Варіант реалізації I-30. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-19, у якій Z^1 вибраний з:



Варіант реалізації I-31. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного C-зв'язаного гетероарилу, 3-12-членного C-зв'язаного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл

Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації I-32. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, фенілу, 5-6-членного С-зв'язаного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил та 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації I-33. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, фенілу, 5-6-членного С-зв'язаного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, причому зазначений 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил та 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероцикл містять 1-9 атомів вуглецю та 1-4 гетероатоми у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10 членний та С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації I-34. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з 4-метилпентинілу, фенілу, піридинілу, 1Н-2-оксопіридинілу, триазолілу, 1-оксоізоіндолінілу, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридинілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридиніл, 2-оксопіридиніл, триазоліл, 1-оксоізоіндолініл та 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентиніл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації I-35. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з 4-метилпентин-1-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, 1Н-2-оксо-піридин-2-ілу, триазол-4-ілу, 1-оксоізоіндолін-6-ілу, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридин-4-іл, 2-гідроксипіридин-2-іл, триазол-4-іл, 1-оксоізоіндолін-6-іл та 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентин-1-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

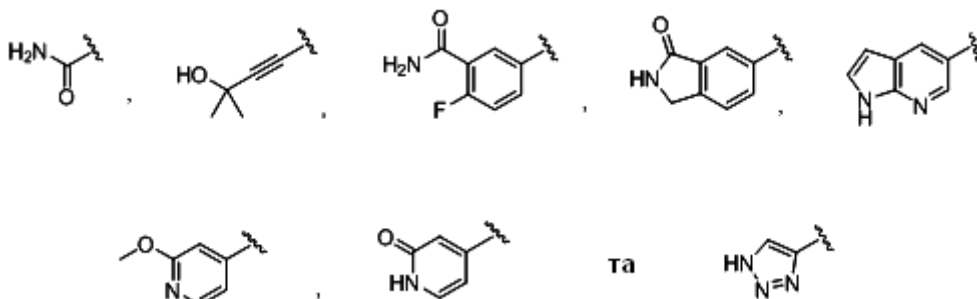
Варіант реалізації I-36. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-35, у якій Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації I-37. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-36, у якій кожен R^{q3} та R^{r3} являє собою Н.

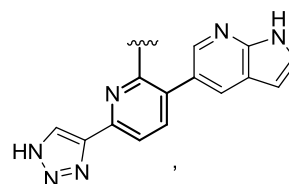
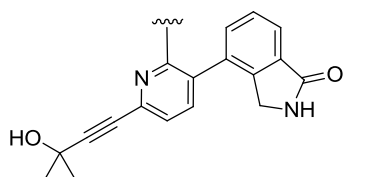
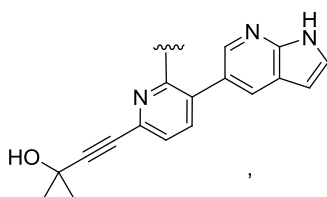
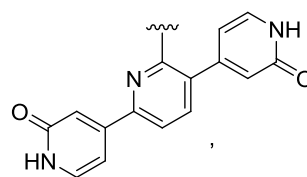
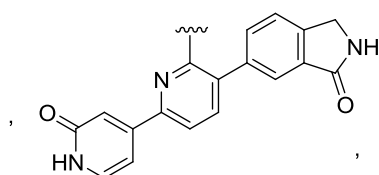
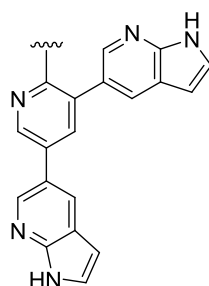
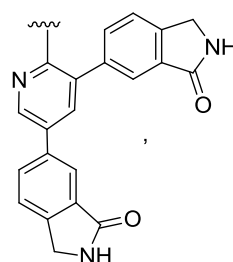
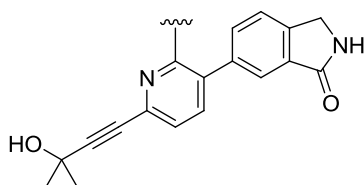
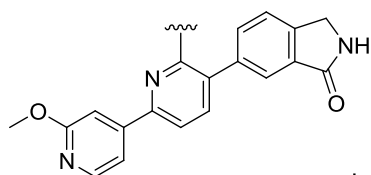
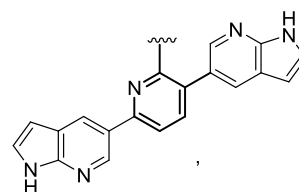
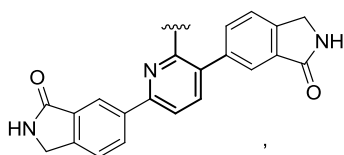
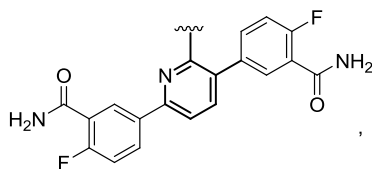
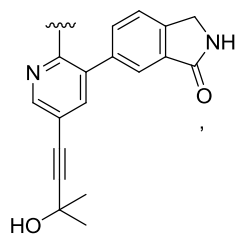
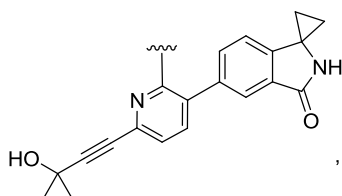
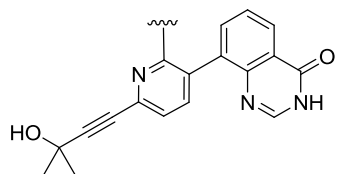
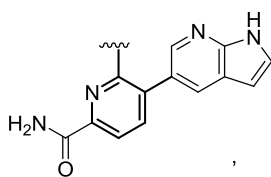
Варіант реалізації I-38. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-37, у якій кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, $-OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

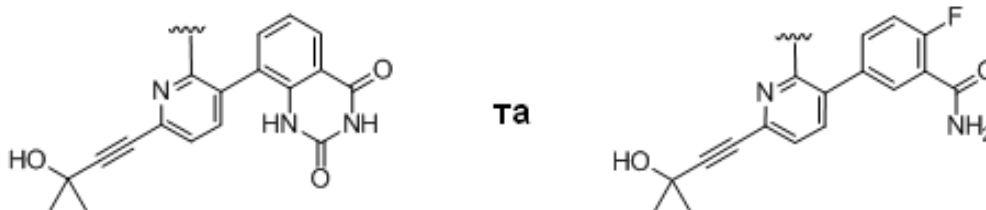
Варіант реалізації I-39. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-38, у якій R^{n4} являє собою Н або метил, та кожен R^{q4} та R^{r4} являє собою Н.

Варіант реалізації I-40. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-30, у якій Z^2 вибраний з:



Варіант реалізації I-41. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-10, у якій $A-Z^1$ вибраний з:





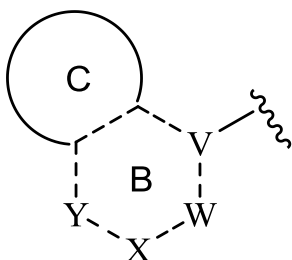
Варіант реалізації I-42. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 являє собою 5-12-членний гетероарил, де будь-який 5-12-членний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

5 Варіант реалізації I-43. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

10 Варіант реалізації I-44. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить 4-10 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

15 Варіант реалізації I-45. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить щонайменше одне частково ненасичене кільце, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

20 Варіант реалізації I-46. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 має наступну формулу IIb:



IIb,

де:

25 С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

30 В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою $C^{Z^{4c}}$, $N^{Z^{4c}}$ або N;

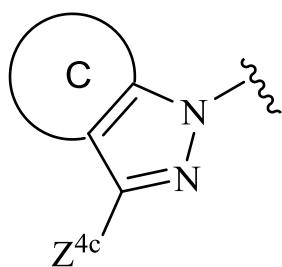
35 X являє собою $C^{Z^{4c}}$, $N^{Z^{4c}}$ або N;

Y являє собою $C^{Z^{4c}}$, N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

40 кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 .

Варіант реалізації I-47. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 має наступну формулу IIc:



IId,

де:

С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

кожен Z^4c незалежно вибраний з Н або Z^4 .

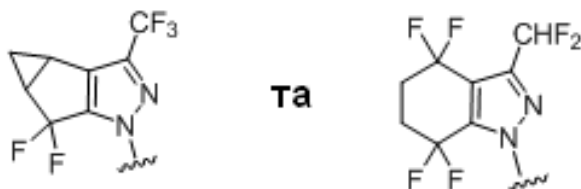
Варіант реалізації I-48. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 вибраний з 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразолілу та 4,5,6,7-тетрагідроіндазолілу, де будь-який 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразоліл та 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

Варіант реалізації I-49. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 вибраний з 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-ілу та 4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-ілу, де будь-який 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл та 4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

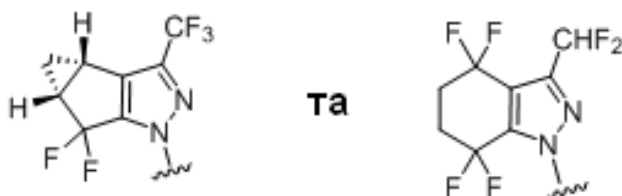
Варіант реалізації I-50. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-49, у якій кожен Z^4 незалежно вибраний з (C_1 - C_6)алкілу та галогену, де будь-який (C_1 - C_6)алкіл Z^4 необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену.

Варіант реалізації I-51. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-49, у якій кожен Z^4 незалежно вибраний з фтору, трифторметилу та дифторметилу.

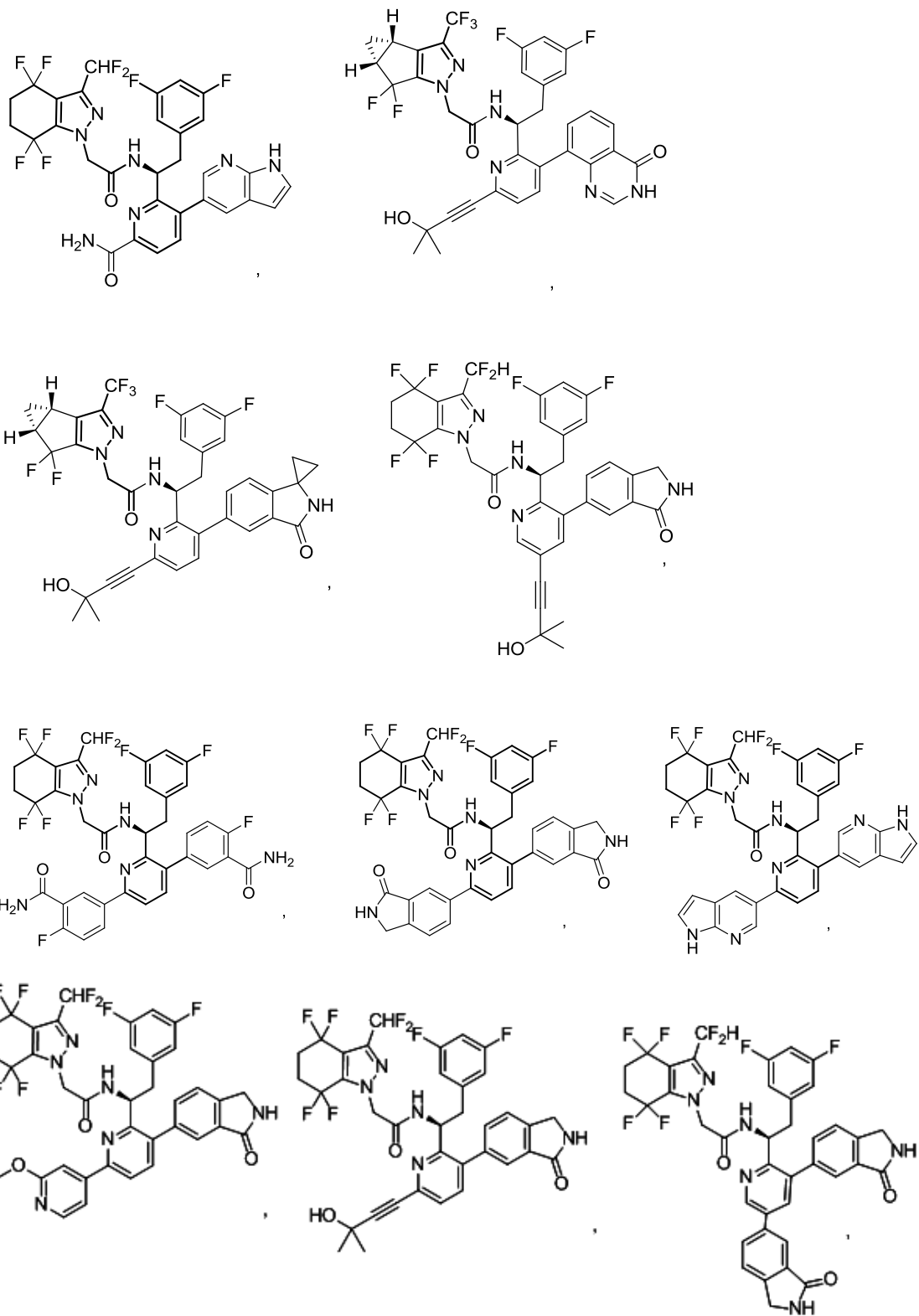
Варіант реалізації I-52. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 вибраний з:

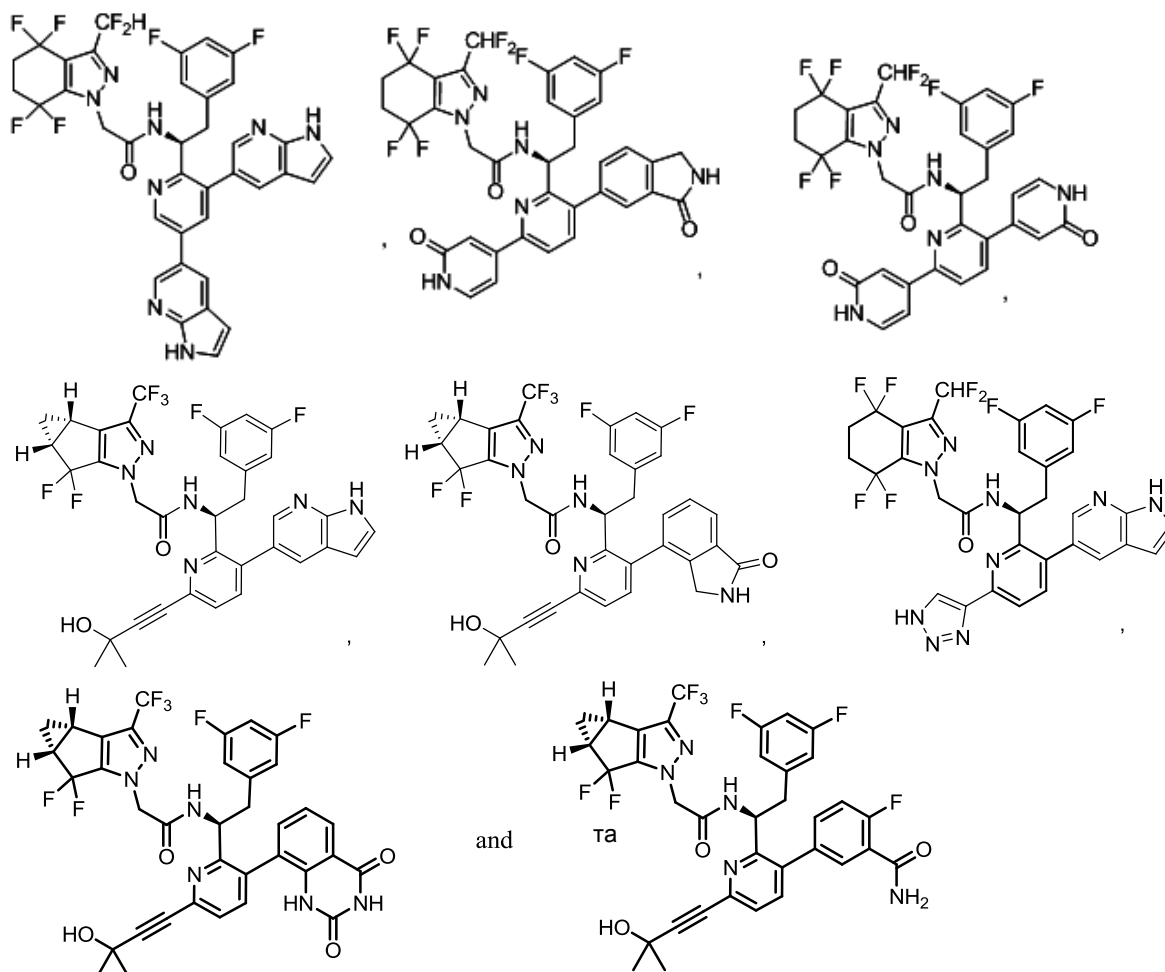


Варіант реалізації I-53. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-41, у якій R^1 вибраний з:



Варіант реалізації I-54. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації I-1, вибрана з:





та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

5 Варіант реалізації I-55. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I, описану у будь-якому з варіантів реалізації I-1-I-54, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, та фармацевтично прийнятний носій.

Варіант реалізації I-56. Спосіб лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-I-54 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Варіант реалізації I-57. Спосіб за п. 56, у якому вірусна інфекція, викликана Retroviridae, являє собою інфекцію, викликану ВІЛ.

15 Варіант реалізації I-58. Спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, описаної у будь-якому з варіантів реалізації I-1-I-54, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається з сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, та їх комбінацій.

20 Варіант реалізації I-59. Сполука формули I, описана у будь-якому з варіантів реалізації I-1-I-54, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у лікарській терапії.

Варіант реалізації I-60. Сполука формули I, описана у будь-якому з варіантів реалізації I-1-I-54, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, для профілактичного або терапевтичного лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, або вірусної інфекції, викликаной ВІЛ.

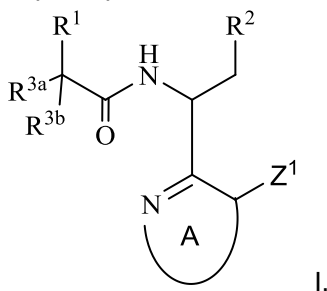
30 Варіант реалізації I-61. Застосування сполуки, описаної у будь-якому з варіантів реалізації I-1-I-54, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки, для застосування у виробництві

лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, або вірусної інфекції, викликаной ВІЛ.

Варіант реалізації I-62. Сполука або спосіб, описані у даній заявці.

Також нижче представлені конкретні варіанти реалізації.

5 Варіант реалізації II-1. Сполука формули I:



у якій:

А являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить один або два атоми азоту, причому зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією Z¹-групою у показаному положенні, однією Z²-групою, та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) Z³-групами;

R¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁴-групами;

R² являє собою феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл, де будь-який феніл, 5-членний моноциклічний гетероарил, 6-членний моноциклічний гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл R² необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁵-групами;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H, галогену, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу або R^{3a} вибраний з H, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу, та R^{3b} вибраний з -OH та -CN;

Z¹ вибраний з 6-12-членного арилу, 5-14-членного гетероарила та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b};

кожен Z^{1a} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, NO₂, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d}-групами;

кожен Z^{1b} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу та (C₂-C₈)алкінілу, де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл Z^{1b} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c}-групами;

кожен Z^{1c} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила, 3-7-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ², -OC(O)R^{p2}, -OC(O)NR^{q2}R^{r2}, -SRⁿ², -S(O)R^{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p2}, -S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, -NR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²COR^{p2}, -NRⁿ²CO₂R^{p2}, -NRⁿ²CONR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²S(O)₂R^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂OR^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, NO₂, -C(O)Rⁿ², -C(O)ORⁿ², -C(O)NR^{q2}R^{r2}, галогенфенілу, 5-6-членного галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероциклу та (C₁-C₈)гетероалкілу;

кожен Z^{1d} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу та (C₁-C₈)галогеналкілу;

кожен Rⁿ¹ незалежно вибраний з H, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила та фенілу, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл Rⁿ¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d}-групами, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл Rⁿ¹ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c}-групами;

кожен R^{p1} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила та фенілу, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або

5) Z^{1c} або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{p1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил та феніл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d} -групами, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} -групами, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c} або Z^{1d} -групами;

кожен R^{n2} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;

кожен R^{p2} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галогенфенілу, 5-6-членного моноциклічного галогенгетероарилу, 3-7-членного галогенгетероциклу, (C_1-C_8) галогеналкілу та (C_1-C_8) гетероалкілу, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного С-зв'язаного гетероарилу, 3-12-членного С-зв'язаного гетероциклу, $-C(O)R^{n3}$ та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкеніл та (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2c} -групами;

кожен Z^{2a} незалежно вибраний з (C_3-C_7) карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{2a} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами;

кожен Z^{2b} незалежно вибраний з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) гетероалкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу; кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

кожен R^{n3} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл та (C_2-C_4) алкініл R^{n3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a} -групами;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_1-C_4) алкіл та (C_2-C_4) алкеніл R^{q3} або R^{r3} необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2a} -групами, або R^{q3} та R^{r3} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або гетероарил, причому зазначений гетероцикл або гетероарил необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{2b} або Z^{2c} -групами;

кожен R^{n4} незалежно вибраний з Н, (C_1-C_4) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_1-C_4) галогеналкілу та (C_1-C_4) гетероалкілу;

кожен R^{p4} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_4) алкенілу, (C_2-C_4) алкінілу, $(C_1-$

C₄)галогеналкілу та (C₁-C₄)гетероалкілу;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₄)алкінілу, (C₁-C₄)галогеналкілу та (C₁-C₄)гетероалкілу;

кожен Z³ незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, -OH, -CN, (C₁-C₄)гетероалкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Z⁴ незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, галогену, -CN, -ORⁿ⁵, -OC(O)R^{p5}, -OC(O)NR^{q5}R^{r5}, -SRⁿ⁵, -S(O)R^{p5}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p5}, -S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -NRⁿ⁵CONR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵S(O)₂R^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂OR^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵ та -C(O)NR^{q5}R^{r5}, де будь-який (C₃-C₇)карбоцикл Z⁴ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a} або Z^{4b}-групами, та де будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл Z⁴ необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{4a}-групами;

кожен Z^{4a} незалежно вибраний з галогену, -CN, -ORⁿ⁶, -OC(O)R^{p6}, -OC(O)NR^{q6}R^{r6}, -SRⁿ⁶, -S(O)R^{p6}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p6}, -S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶R^{r6}, -NRⁿ⁶COR^{p6}, -NRⁿ⁶CO₂R^{p6}, -NRⁿ⁶CONR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶S(O)₂R^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂OR^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁶, -C(O)ORⁿ⁶ та -C(O)NR^{q6}R^{r6}.

кожен Z^{4b} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу (C₂-C₄)алкінілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Rⁿ⁵ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R^{p5} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R^{q5} та R^{r5} незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен Rⁿ⁶ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

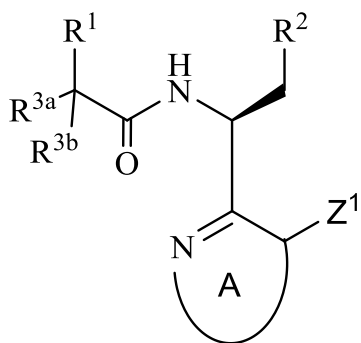
кожен R^{p6} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

R^{q6} та R^{r6} незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен Z⁵ незалежно вибраний з (C₁-C₆)алкілу, галогену, -CN та -ORⁿ⁷, де будь-який (C₁-C₆)алкіл Z⁵ необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогену; та

кожен Rⁿ⁷ незалежно вибраний з H, (C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)галогеналкілу та (C₃-C₇)карбоциклу; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації II-2. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1, яка являє собою сполуку формули Ia:



Ia

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації II-3. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1 або Варіанту реалізації II-2, у якій кожен R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

Варіант реалізації II-4. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-3, у якій R² являє собою феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який феніл або 5-членний моноциклічний гетероарил R² необов'язково заміщений однією або більше Z⁵-групами.

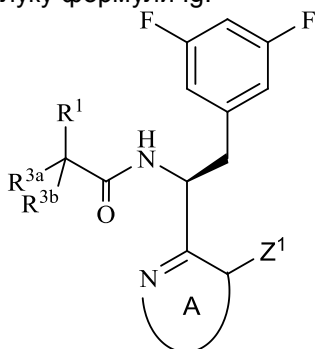
Варіант реалізації II-5. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-3, у якій R² являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше Z⁵-групами.

Варіант реалізації II-6. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-5, у якій кожен Z⁵ являє собою галоген.

Варіант реалізації II-7. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-5, у якій кожен Z⁵ являє собою фтор.

Варіант реалізації II-8. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1 або Варіанту реалізації II-2, у якій R^2 являє собою 3,5-дифторфеніл.

Варіант реалізації II-9. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1, яка являє собою сполуку формули Ig:

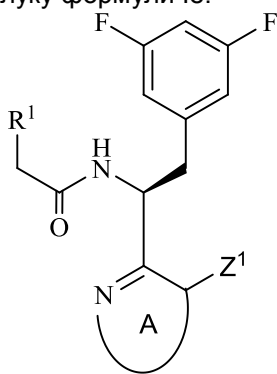


5

Ig

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації II-10. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1, яка являє собою сполуку формули Ie:



Ie

10

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Варіант реалізації II-11. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де будь-який піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою, та необов'язково заміщений однією або більше Z^3 -групами.

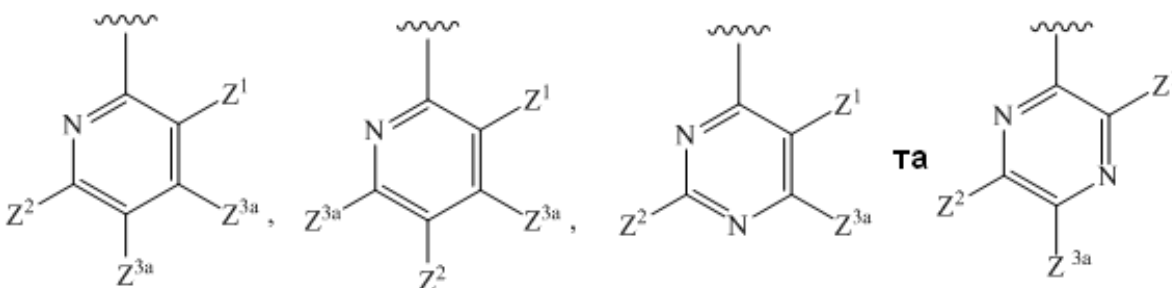
15

Варіант реалізації II-12. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій А являє собою піридиніл, де будь-який піридиніл А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні, однією Z^2 -групою, та необов'язково заміщений однією або більше Z^3 -групами.

20

Варіант реалізації II-13. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-12, у якій А заміщений однією Z^1 -групою у показаному положенні та однією Z^2 -групою.

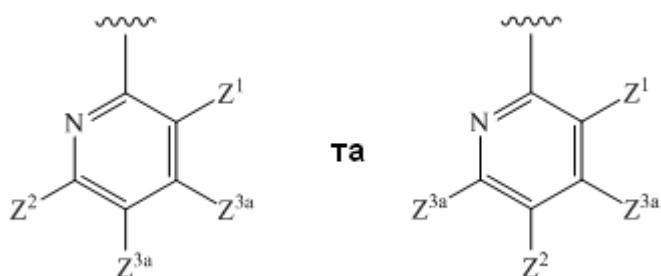
Варіант реалізації II-14. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій А- Z^1 вибраний з:



25

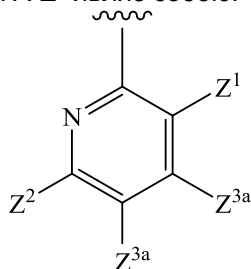
де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

Варіант реалізації II-15. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій А- Z^1 вибраний з:



де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

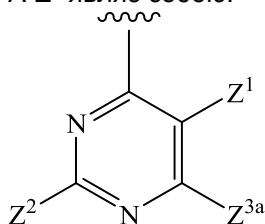
Варіант реалізації II-16. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



5

де кожен Z^{3a} незалежно вибраний з Н та Z^3 .

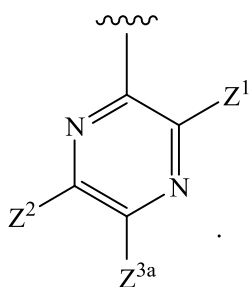
Варіант реалізації II-17. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



10

де Z^{3a} вибраний з Н та Z^3 .

Варіант реалізації II-18. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій $A-Z^1$ являє собою:



де Z^{3a} вибраний з Н та Z^3 .

15

Варіант реалізації II-19. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-14-II-18, у якій кожен Z^{3a} являє собою Н.

Варіант реалізації II-20. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

20

Варіант реалізації II-21. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

25

Варіант реалізації II-22. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 9-12-членного трициклічного гетероциклу, де зазначений 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл містить 1-11 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл та 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-23. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де будь-який з 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-24. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з 8-10-членного біциклічного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероциклу, де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл містять 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил та 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-25. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридинілу, 1-оксоізоіндолінілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінілу, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-ілу, 1Н-2-оксопіридинілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолінілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 1-оксоізоіндолініл, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолініл, 3-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-іл, 1Н-2-оксопіридиніл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолініл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-26. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з фенілу, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-5-ілу, 1-оксоізоіндолін-4-ілу, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-8-ілу, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-ілу, 1Н-2-оксо-піридин-4-ілу та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-8-ілу, де будь-який феніл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл, 1-оксоізоіндолін-4-іл, 4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-8-іл, 3'-оксоспіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-5'-іл, 1Н-2-оксо-піридин-4-іл та 2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-8-іл Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-27. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 являє собою 1Н-індазол-7-іл, причому Z^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} або Z^{1b} -групами.

Варіант реалізації II-28. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, $-OR^{n1}$, $NR^{q1}R^{r1}$ та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Варіант реалізації II-29. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену та $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$.

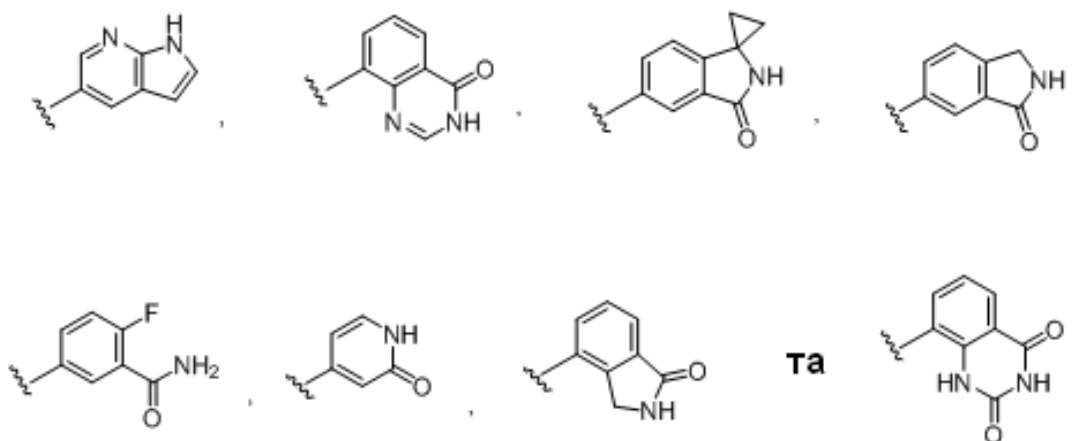
Варіант реалізації II-30. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен Z^{1b} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу.

Варіант реалізації II-31. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену та $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, та кожен Z^{1b} незалежно вибраний з (C_1-C_8) алкілу.

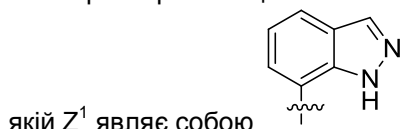
Варіант реалізації II-32. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен Z^{1a} незалежно вибраний з галогену та $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Варіант реалізації II-33. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-27, у якій кожен R^{n1} , R^{q1} та R^{r1} являють собою Н.

Варіант реалізації II-34. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у якій Z^1 вибраний з:

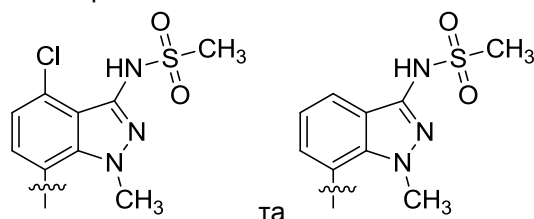


Варіант реалізації II-35. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у



якій Z^1 являє собою

Варіант реалізації II-36. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-19, у
якій Z^1 вибраний з



Варіант реалізації II-37. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у
якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного С-зв'язаного
гетероарилу, 3-12-членного С-зв'язаного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який 6-12-
членний арил, 5-12-членний С-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний С-зв'язаний гетероцикл Z^2
необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл
 Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації II-38. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у
якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, фенілу, 5-6-членного С-зв'язаного моноциклічного
гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного
біциклічного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний
моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил та 8-10-членний
С-зв'язаний біциклічний гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -
групами, та де будь-який (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -
групами.

Варіант реалізації II-39. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у
якій Z^2 вибраний з (C_2-C_8) алкінілу, фенілу, 5-6-членного С-зв'язаного моноциклічного
гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного біциклічного гетероарилу, 8-10-членного С-зв'язаного
біциклічного гетероциклу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де зазначений 5-6-членний С-зв'язаний
моноциклічний гетероарил, 8-10-членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил та 8-10-членний
С-зв'язаний біциклічний гетероцикл містять 1-9 атомів вуглецю та 1-4 гетероатома у системі
кілець, та де будь-який феніл, 5-6-членний С-зв'язаний моноциклічний гетероарил, 8-10-
членний С-зв'язаний біциклічний гетероарил, 8-10-членний та С-зв'язаний біциклічний
гетероцикл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який
 (C_2-C_8) алкініл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації II-40. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у
якій Z^2 вибраний з 4-метилпентинілу, фенілу, піридинілу, 1Н-2-оксопіридинілу, триазолілу, 1-
оксоізоіндолінілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридинілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридиніл, 2-
оксопіридиніл, триазоліл, 1-оксоізоіндолініл та 1Н-піроло[2,3-б]піридиніл Z^2 необов'язково
заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентиніл Z^2
необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації II-41. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у

якій Z^2 вибраний з 4-метилпентин-1-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, 1H-2-оксо-піридин-2-ілу, триазол-4-ілу, 1-оксоізоіндолін-6-ілу, 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу та $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, де будь-який феніл, піридин-4-іл, 2-гідроксипіридин-2-іл, триазол-4-іл, 1-оксоізоіндолін-6-іл та 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2b} або Z^{2c} -групами, та де будь-який 4-метилпентин-1-іл Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

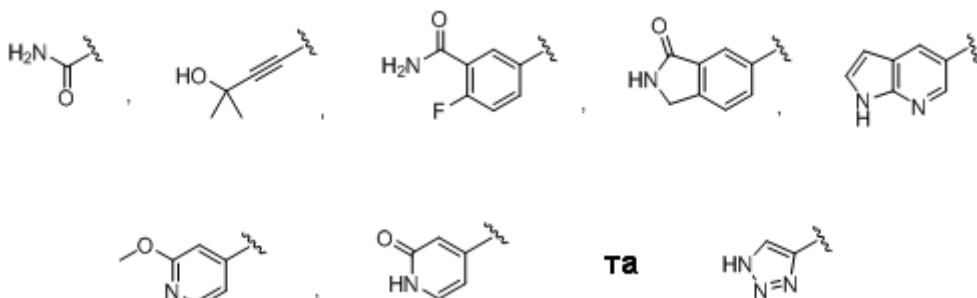
Варіант реалізації II-42. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-41, у якій Z^2 необов'язково заміщений однією або більше Z^{2c} -групами.

Варіант реалізації II-43. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-42, у якій кожен R^{q3} та R^{r3} являє собою H.

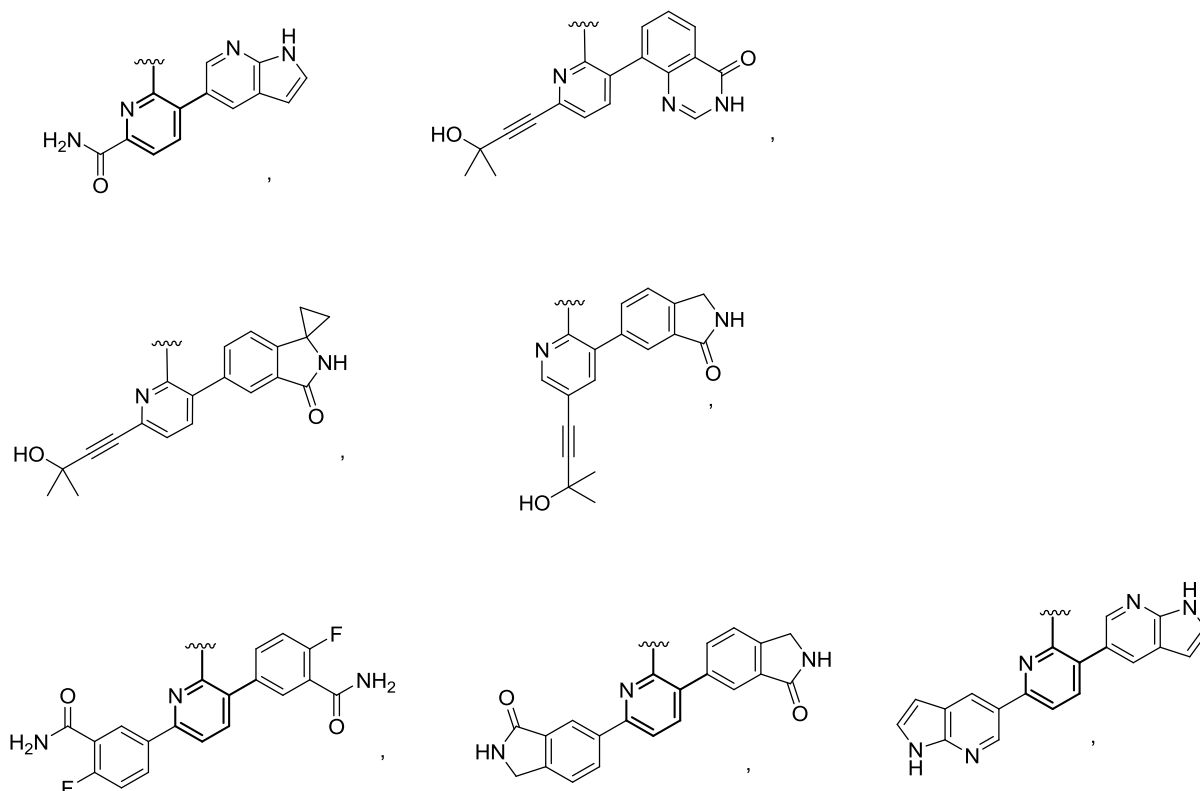
Варіант реалізації II-44. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-43, у якій кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, $-OR^{n4}$ та $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

Варіант реалізації II-45. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-44, у якій R^{n4} являє собою H або метил, та кожен R^{q4} та R^{r4} являє собою H.

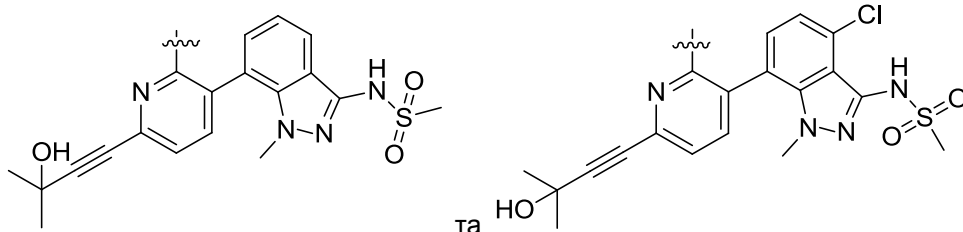
Варіант реалізації II-46. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації I-1-II-36, у якій Z^2 вибраний з:



Варіант реалізації II-47. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-10, у якій A- Z^1 вибраний з:



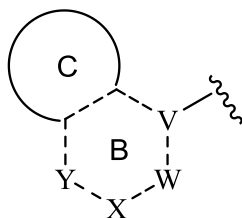
5



Варіант реалізації II-52. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний

гетероарил, де зазначений 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил містить щонайменше одне частково ненасичене кільце, та де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами.

- 5 Варіант реалізації II-53. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 має наступну формулу IIb:



IIb,

де:

- 10 С разом з двома атомами вуглецю кільця В, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-8-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-8-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

- 15 В являє собою 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту;

V являє собою С або N;

W являє собою $C^{Z^{4c}}$, $N^{Z^{4c}}$ або N;

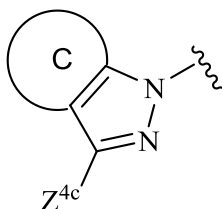
X являє собою $C^{Z^{4c}}$, $N^{Z^{4c}}$ або N;

- 20 Y являє собою $C^{Z^{4c}}$, N або відсутній;

зв'язки, позначені штрихами, вибрані з простих зв'язків та подвійних зв'язків, причому зв'язки, позначені штрихами, V, W, X та Y вибрані таким чином, щоб 5 або 6-членний моноциклічний гетероарил В був ароматичним; та

кожен Z^{4c} незалежно вибраний з Н або Z^4 .

- 25 Варіант реалізації II-54. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 має наступну формулу IId:



IIId,

де:

- 30 С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений однією або більше (наприклад 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 -групами; та

- 35 кожен Z^{4c} незалежно вибраний з Н або Z^4 .

- Варіант реалізації II-55. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 вибраний з 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразолілу та 4,5,6,7-тетрагідроіндазолілу, де будь-який 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразоліл та 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

- 40 Варіант реалізації 56. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 вибраний з 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-ілу та 4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-ілу, де будь-який 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл та 4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл R^1 необов'язково заміщений однією або більше Z^4 -групами.

- 45 Варіант реалізації II-57. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-56, у

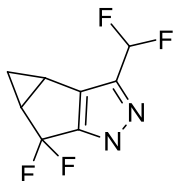
якій кожен Z^4 незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу та галогену, де будь-який (C_1-C_6) алкіл Z^4 необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену.

Варіант реалізації II-58. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-56, у якій кожен Z^4 незалежно вибраний з фтору, трифторметилу та дифторметилу.

5 Варіант реалізації II-59. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 вибраний з:

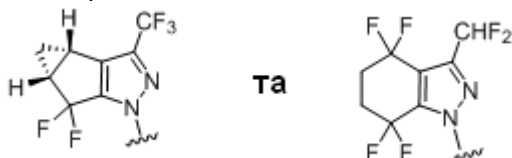


Варіант реалізації II-60. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у

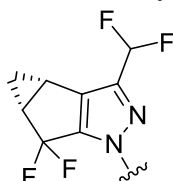


якій R^1 являє собою

10 Варіант реалізації II-61. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у якій R^1 вибраний з:

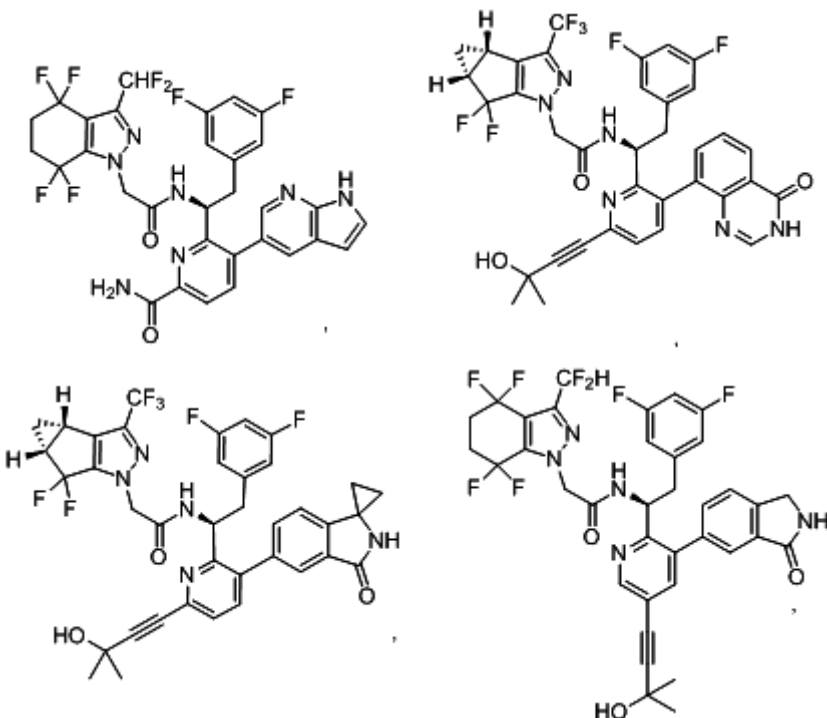


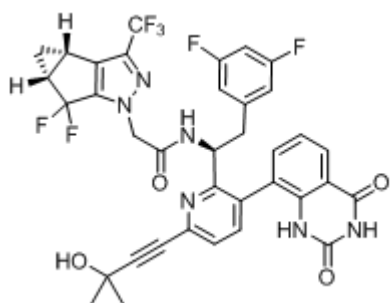
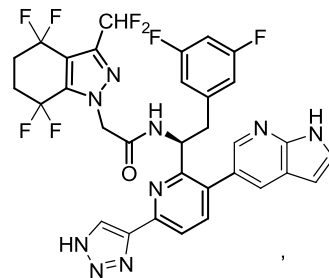
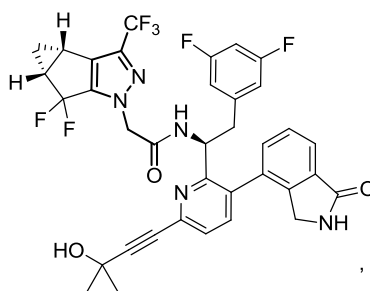
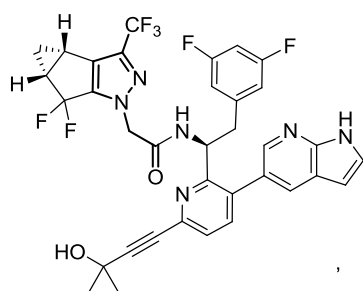
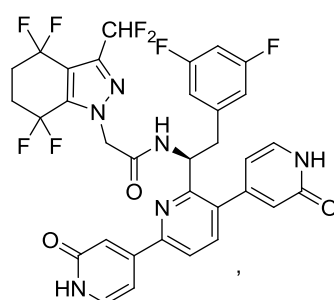
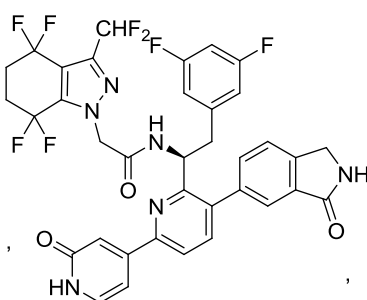
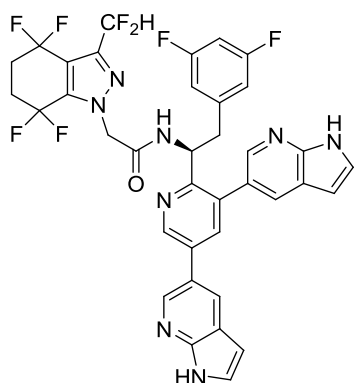
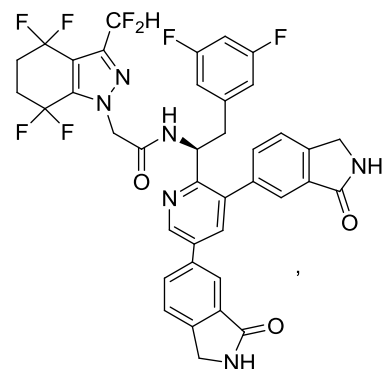
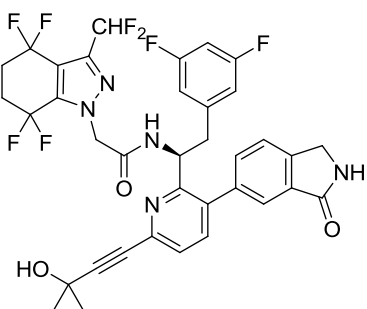
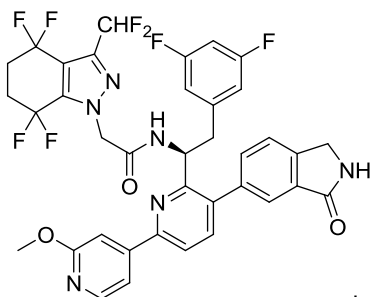
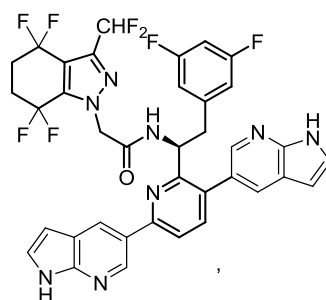
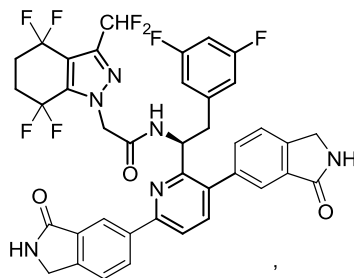
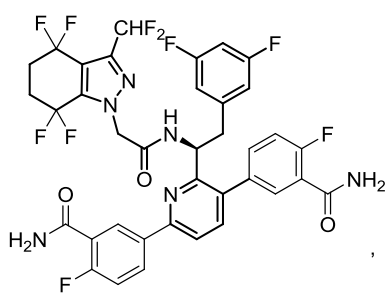
Варіант реалізації II-62. Сполука у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-48, у



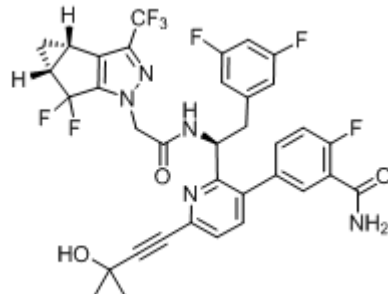
якій R^1 являє собою

15 Варіант реалізації II-63. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1, вибрана з:



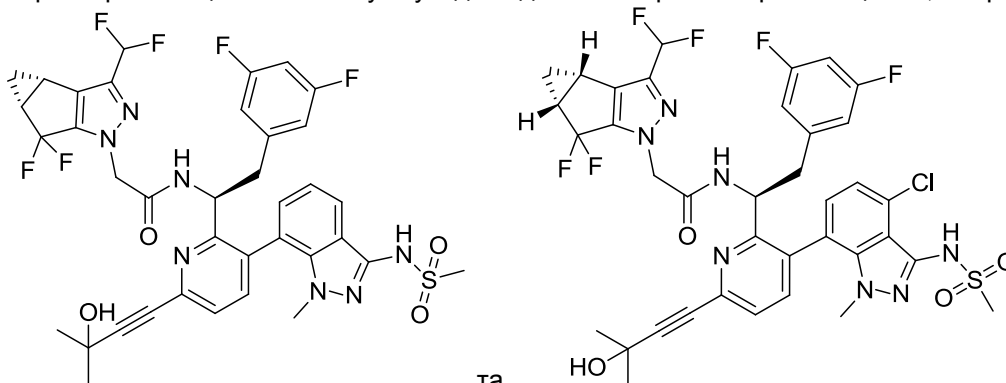


Ta



та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Варіант реалізації II-64. Сполука у відповідності з Варіантом реалізації II-1, вибрана з:



та

та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

- 5 Варіант реалізації II-65. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I, описану у будь-якому з варіантів реалізації II-1-II-64, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, та фармацевтично прийнятний носій.

- 10 Варіант реалізації II-66. Спосіб лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки у відповідності з будь-яким з Варіантів реалізації II-1-II-64 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Варіант реалізації II-67. Спосіб у відповідності з Варіантом реалізації II-66, де вірусна інфекція, викликана Retroviridae, являє собою вірусну інфекцію, викликану ВІЛ.

- 15 Варіант реалізації II-68. Спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, описаної у будь-якому з варіантів реалізації II-1-II-64, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, та їх комбінацій.

- 20 Варіант реалізації II-69. Сполука формули I, описана у будь-якому з варіантів реалізації II-1-II-44, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у лікарській терапії.

Варіант реалізації II-70. Сполука формули I, описана у будь-якому з варіантів реалізації II-1-II-44, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, для профілактичного або терапевтичного лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, або вірусної інфекції, викликаной ВІЛ.

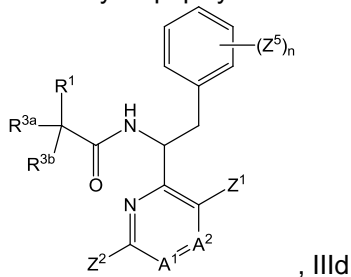
- 30 Варіант реалізації II-71. Застосування сполуки, описаної у будь-якому з варіантів реалізації II-1-II-44, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной Retroviridae, або вірусної інфекції, викликаной ВІЛ.

Варіант реалізації II-72. Сполука або спосіб, описані у даній заявці.

35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули IIIId:



, IIIId

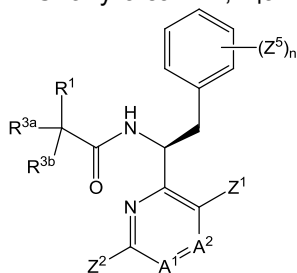
40

у якій

A¹ являє собою CH, C-Z³ або азот;

- A^2 являє собою СН або азот;
 R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, де
 будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл R^1
 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими
 5 або різними;
 кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою Н або (C_1-C_3) алкіл;
 Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, де
 будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл Z^1
 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} , причому групи Z^{1a} та Z^{1b} є однаковими або
 10 різними;
 кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний
 гетероцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$,
 $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,
 $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ та $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, де
 15 будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл Z^{1a}
 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d}
 є однаковими або різними;
 кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами
 галогену, які є однаковими або різними;
 20 кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ або (C_1-C_8) гетероалкіл;
 кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) галогеналкіл;
 кожен R^{n1} незалежно являє собою Н, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл
 або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний
 гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4
 25 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де
 будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{n1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому
 зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними;
 кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або
 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл
 30 або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або
 Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними, та де будь-який $(C_1-$
 $C_8)$ алкіл R^{p1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є
 однаковими або різними;
 кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою Н, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний
 35 гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-
 членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил R^{q1} або R^{r1} необов'язково
 заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими
 або різними, та де будь-який (C_1-C_8) алкіл R^{q1} або R^{r1} необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5
 Z^{1c} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} є однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з
 40 атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому
 зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1c} - або
 Z^{1d} -групами, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} є однаковими або різними;
 кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою Н, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, або R^{q2} та R^{r2} разом з
 атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;
 45 Z^2 являє собою (C_2-C_8) алкініл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 групами Z^{2c} , причому
 групи Z^{2c} є однаковими або різними;
 кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$,
 $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,
 $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$,
 50 кожен R^{n4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;
 кожен R^{p4} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або (C_1-C_4) гетероалкіл;
 кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою Н, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл або $(C_1-$
 $C_4)$ гетероалкіл;
 кожен Z^3 незалежно являє собою (C_1-C_4) гетероалкіл;
 55 кожен Z^4 незалежно являє собою оксо, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n5}$,
 $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ або $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, де будь-який $(C_3-$
 $C_7)$ карбоцикл або (C_1-C_8) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{4a} -групами, причому
 зазначені групи Z^{4a} є однаковими або різними;
 кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, $-CN$ або $-OR^{n6}$;
 60 кожен R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} та R^{n6} незалежно являє собою Н або (C_1-C_4) алкіл;

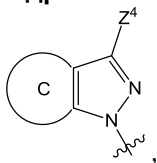
кожен Z^5 незалежно являє собою атом галогену, який може бути однаковим або різним; та n дорівнює 0, 1, 2 або 3;
або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.
2. Сполука за п. 1, що являє собою сполуку формули IIIe:



5 , IIIe

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

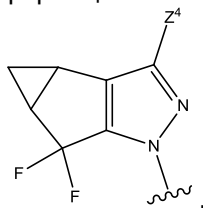
3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою



10 де

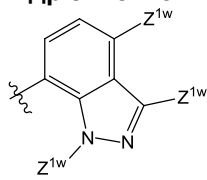
С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл або 5-9-членний біциклічний карбоцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними.

15 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка



відрізняється тим, що R^1 являє собою

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що Z^1 являє собою



20 де кожен Z^{1w} незалежно являє собою Z^{1a} , Z^{1b} або Н.

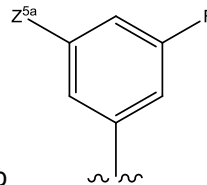
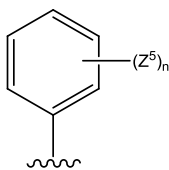
6. Сполука за п. 5 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що:

кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$ або $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$;

25 кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, причому зазначений (C_1-C_8) алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 атомами галогену, які є однаковими або різними; та щонайменше один з Z^{1w} являє собою Z^{1a} або Z^{1b} , де принаймні два з Z^{1w} незалежно являють собою Z^{1a} .

30 7. Сполука за п. 6 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка



відрізняється тим, що фрагмент являє собою , причому Z^{5a} являє собою H або галоген.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що A^1 являє собою CH або $C-Z^3$.

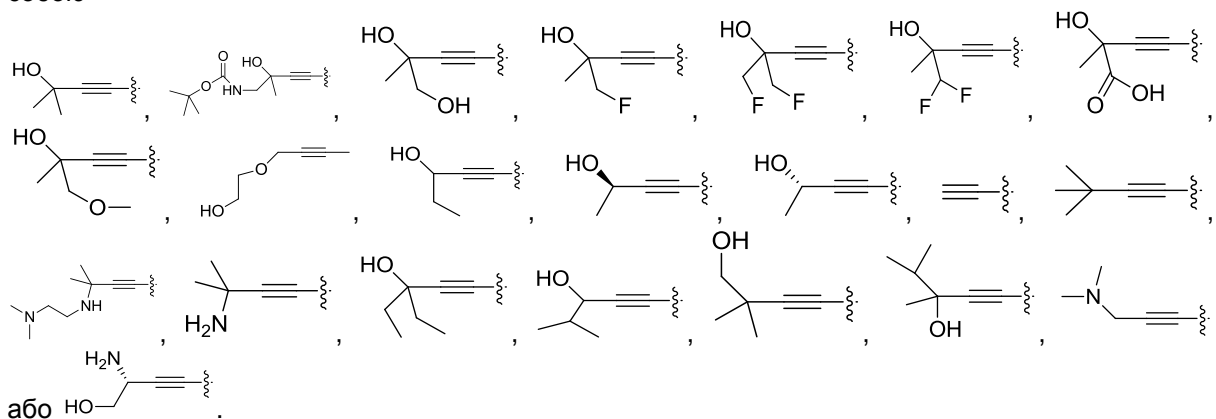
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що A^2 являє собою CH.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^3 , коли він присутній, незалежно являє собою метокси, диметиламіно або метиламіно.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{3a} та R^{3b} являє собою H, або R^{3a} являє собою метил та R^{3b} являє собою H.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^{2c} незалежно являє собою галоген, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-C(O)OR^{n4}$ або $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, причому кожен Z^{2c} незалежно являє собою галоген або $-OR^{n4}$.

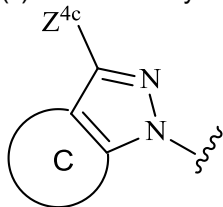
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що Z^2 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{2b} - або Z^{2c} -групами, являє собою



15. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 та 5-14 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що

(i) R^1 являє собою 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил, де будь-який 8-12-членний біциклічний гетероарил або 8-12-членний трициклічний гетероарил R^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами; або

(ii) R^1 має наступну формулу IId:



, IId

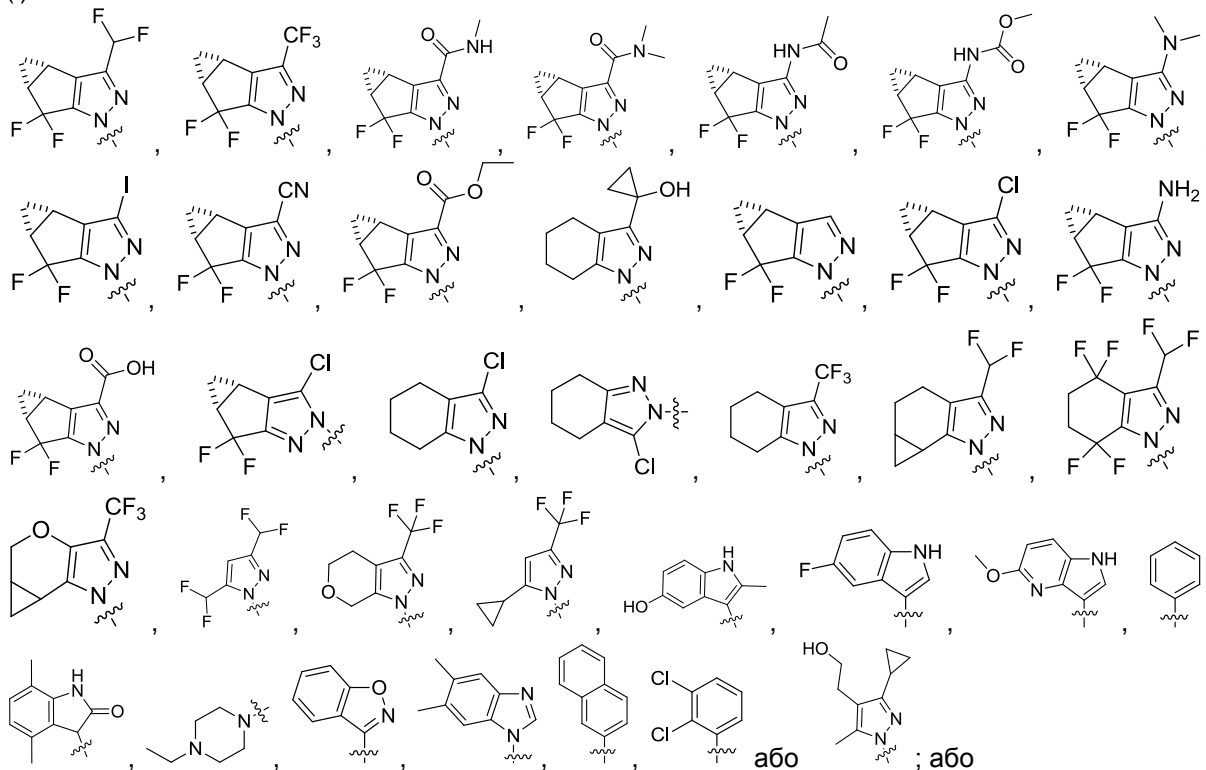
у якій:

С разом з двома атомами вуглецю, до яких він приєднаний, утворює 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний карбоцикл, 5-9-членний біциклічний карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 5-9-членний біциклічний гетероцикл С необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними; та кожен Z^{4c} незалежно вибраний з H або Z^4 , причому Z^4 -групи є однаковими або різними.

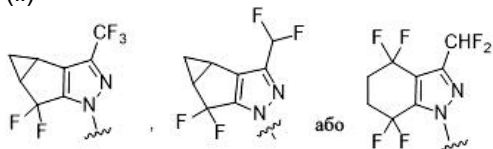
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^4 незалежно являє собою (C_1-C_4) алкіл або галоген, де будь-який (C_1-C_4) алкіл Z^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 та 5-14 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної 5 сполуки, у якій R^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^4 -групами, являє собою:

(i)



(ii)



18. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 та 8-17 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що Z^1 являє собою:

(i) феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членний трициклічний гетероцикл, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероарил, 8-10-членний біциклічний гетероцикл або 9-12-членний трициклічний гетероцикл Z^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} - або Z^{1b} -групами; або

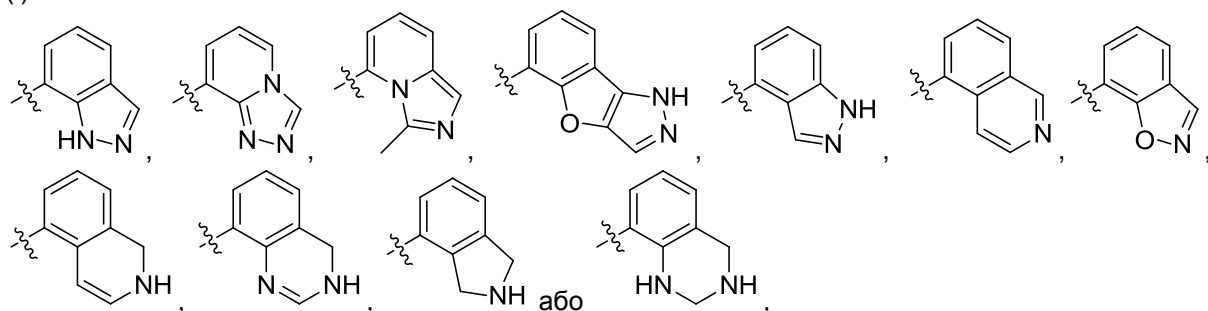
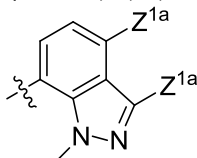
(ii) Z^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл містить 3-9 атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів у системі кілець, та де будь-який 8-10-членний біциклічний гетероарил або 8-10-членний біциклічний гетероцикл Z^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} - або Z^{1b} -групами.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 та 8-18 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^{1a} незалежно являє собою оксо-, (C₃-C₇)карбоцикл, галоген, -CN, -O-(C₁-C₈)алкіл, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1} або -C(O)NR^{q1}R^{r1}.

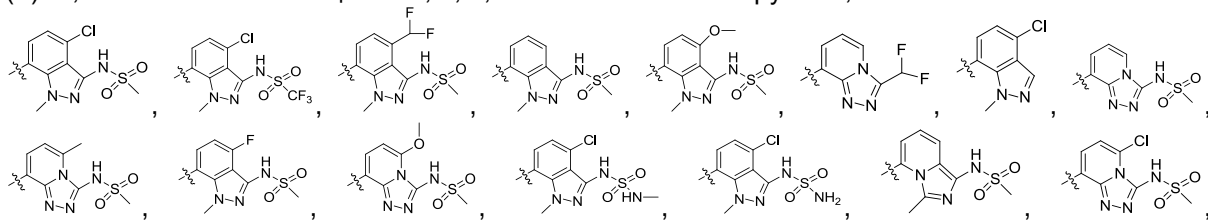
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що кожен Z^{1b} незалежно являє собою метил або диформетил.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що Z^1 заміщений 2 Z^{1a} -групами, де кожен Z^{1a} незалежно являє собою $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ або галоген.

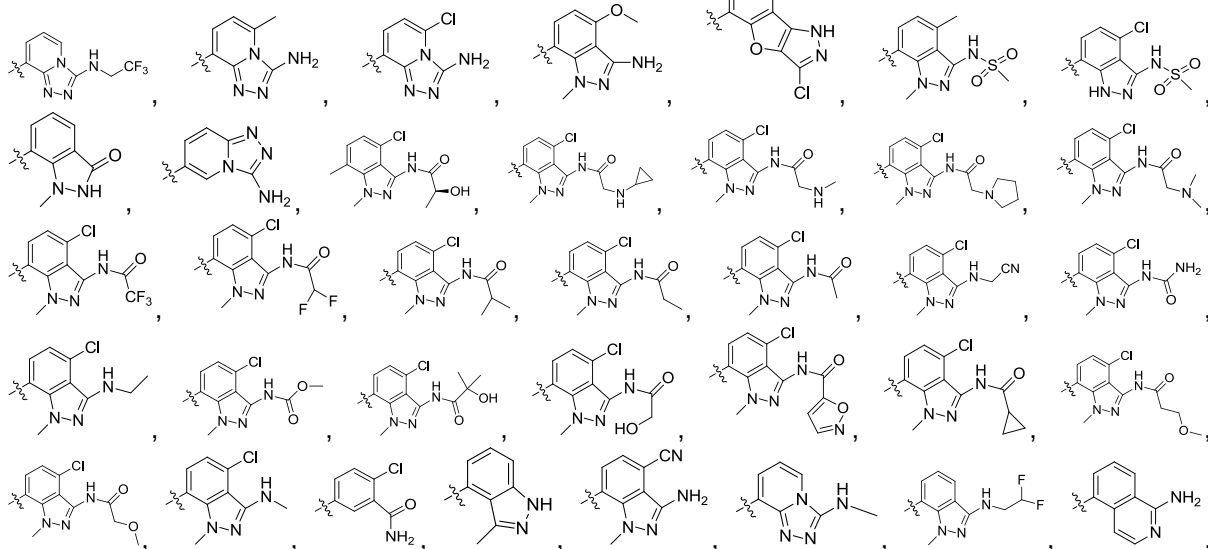
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що:

(i) Z^1 являє собоюнеобов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} або Z^{1b} ;

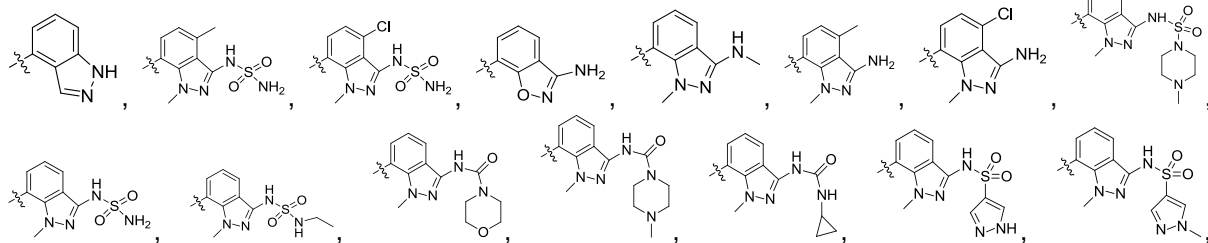
- 5 (ii) Z^1 являє собою , де кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ або $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$; або
(iii) Z^1 , необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 Z^{1a} - або Z^{1b} -групами, являє собою

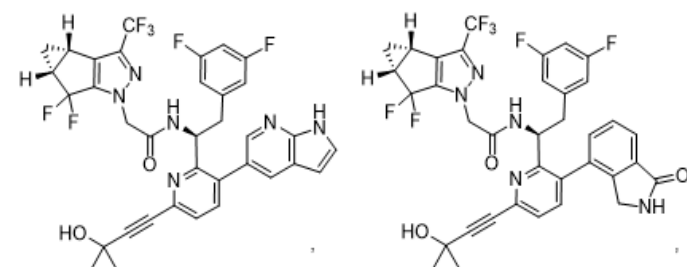
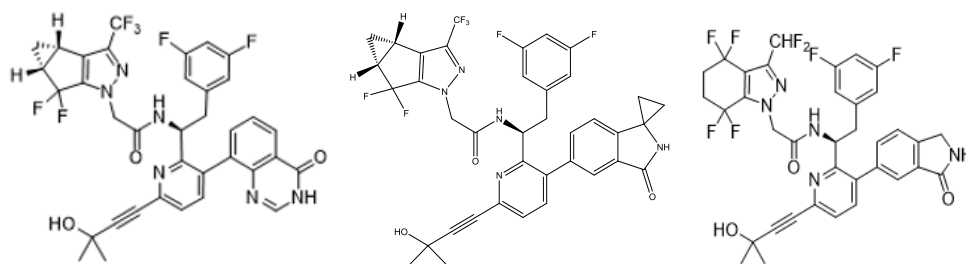
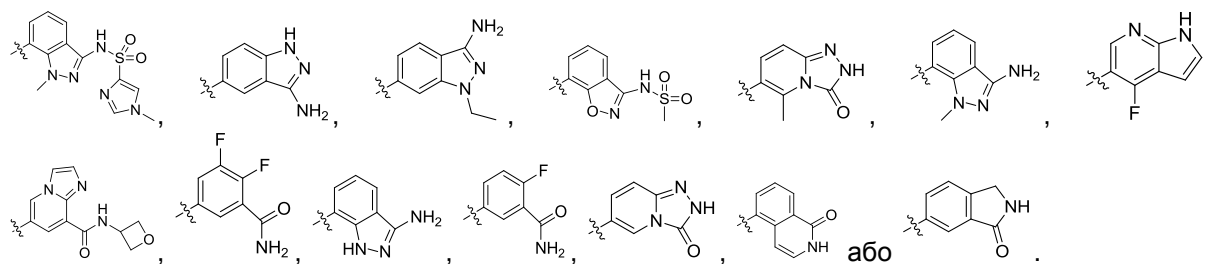


10

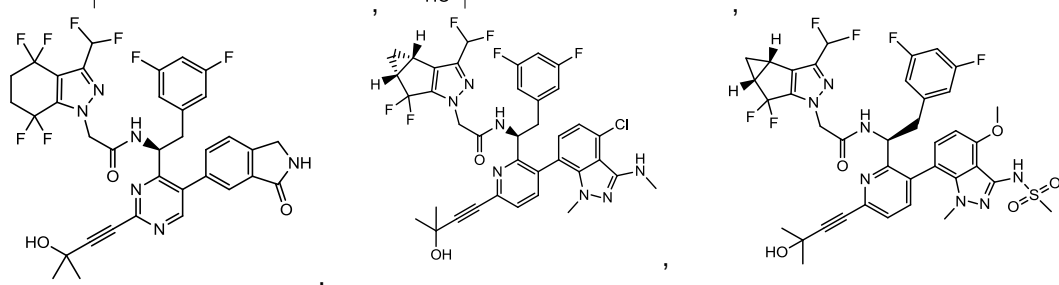
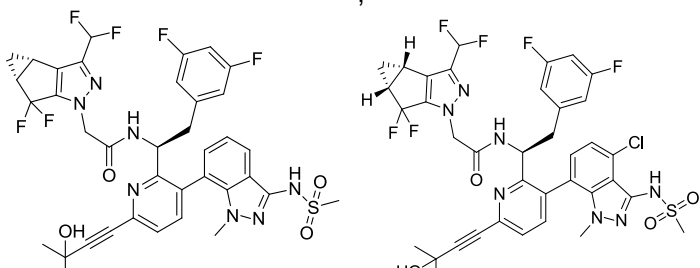
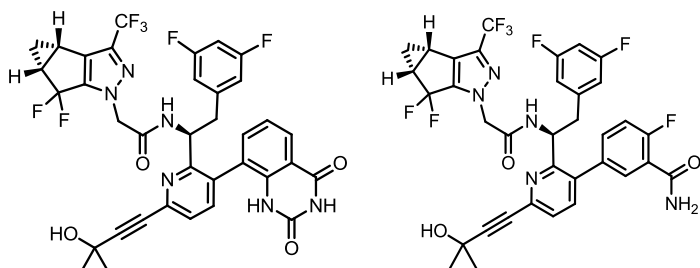


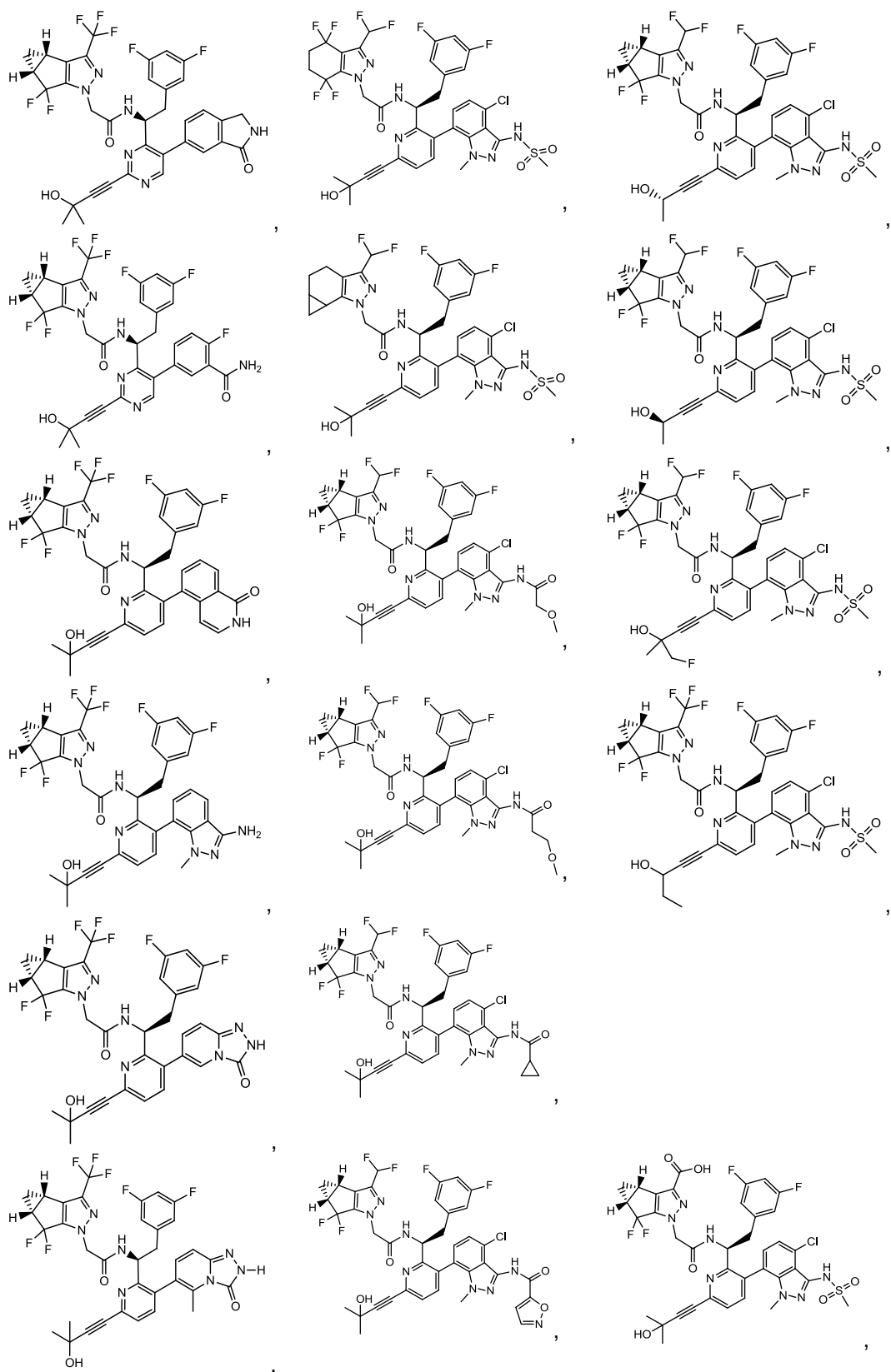
15

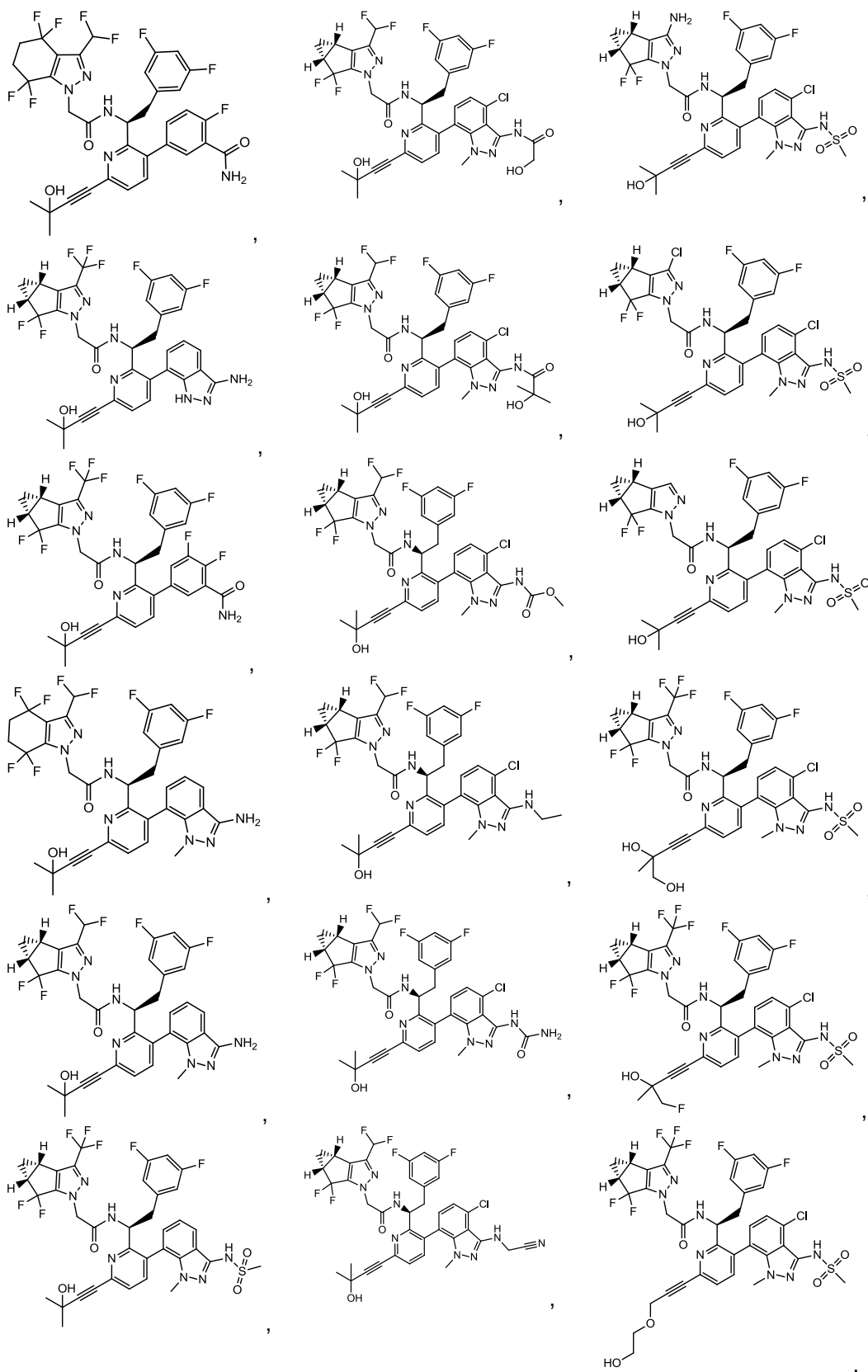


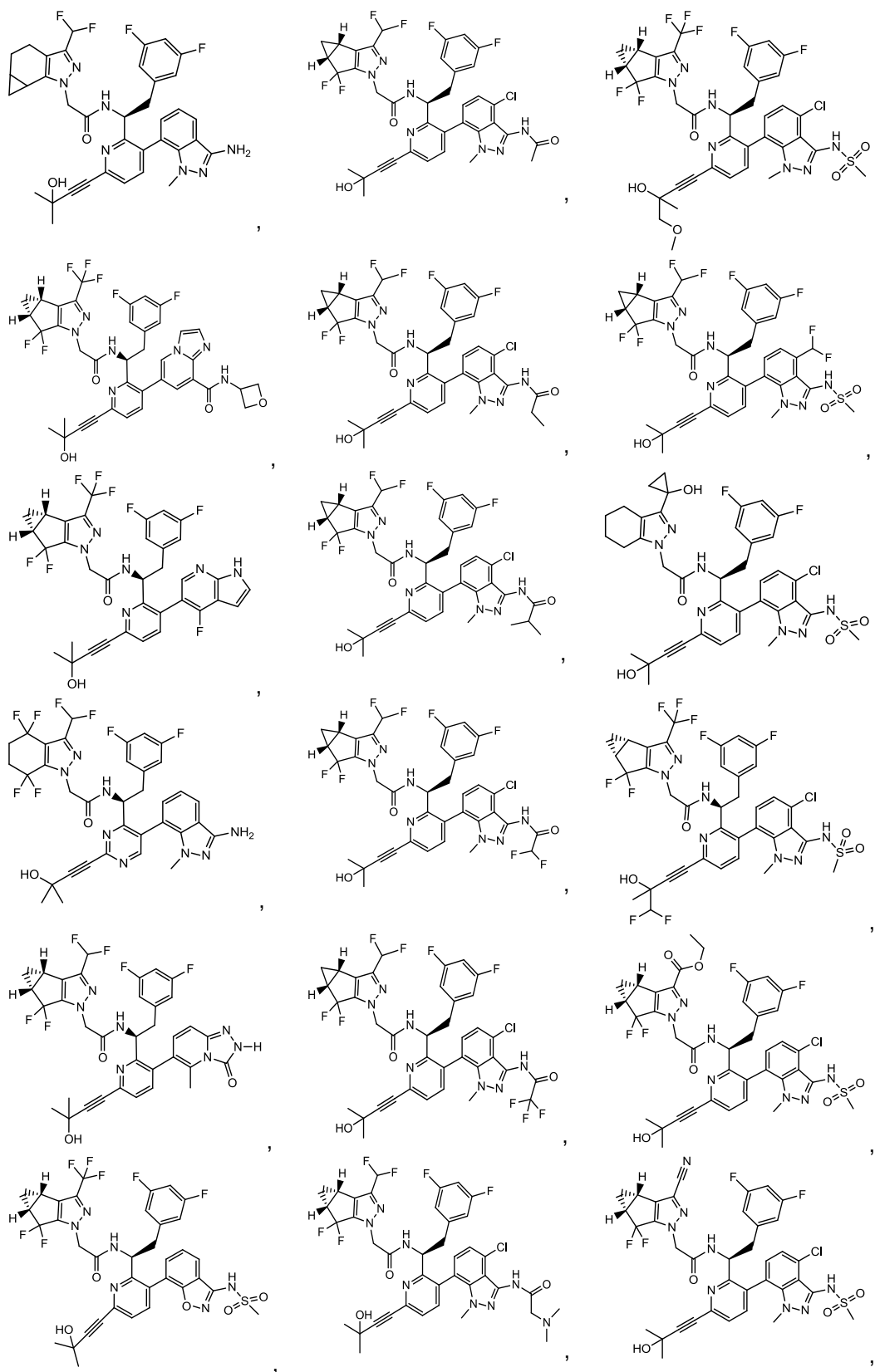


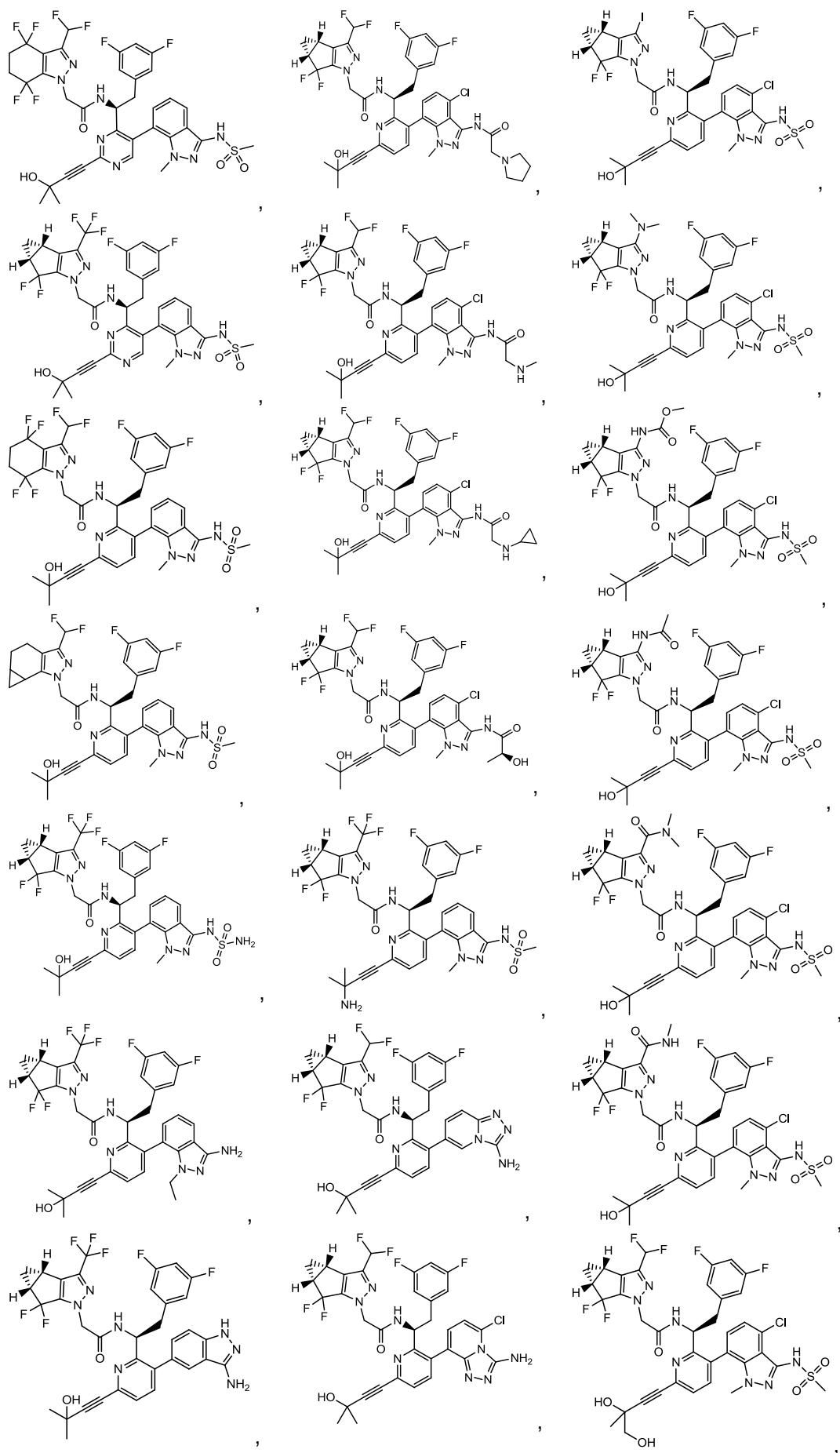
5

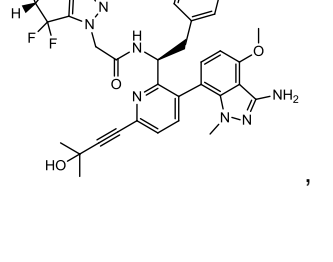
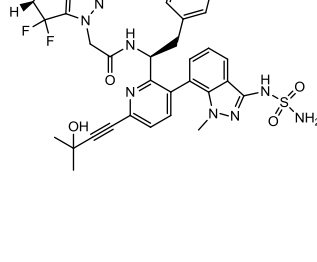
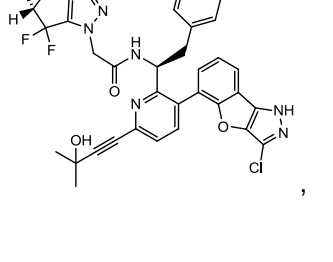
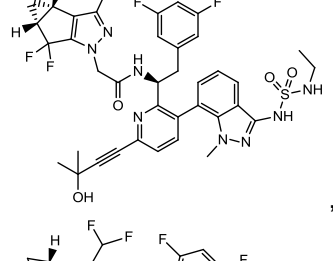
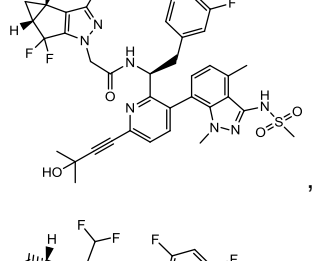
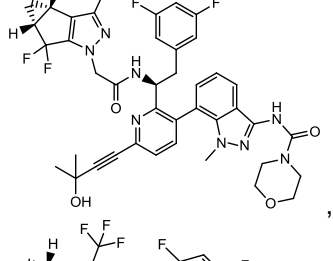
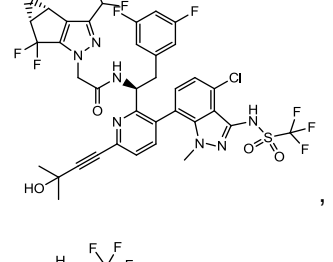
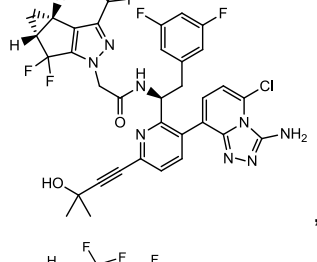
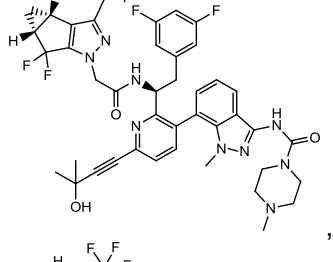
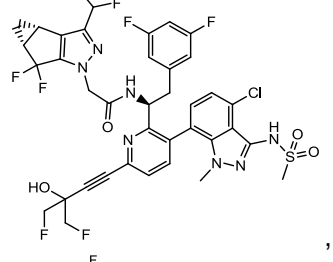
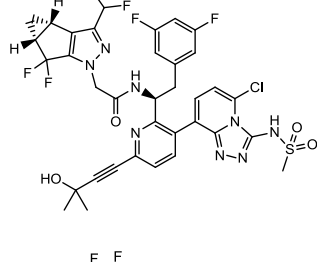
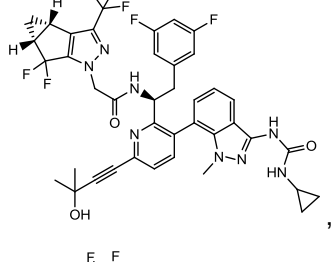
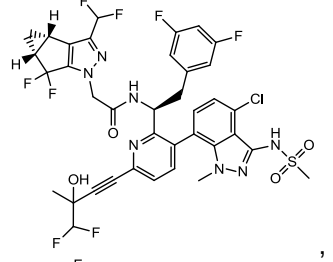
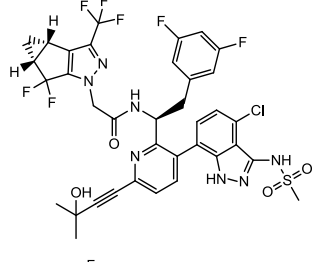
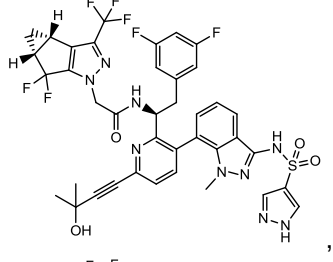
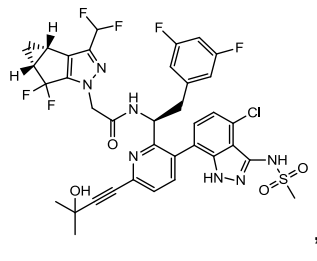
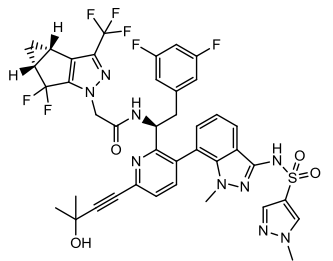
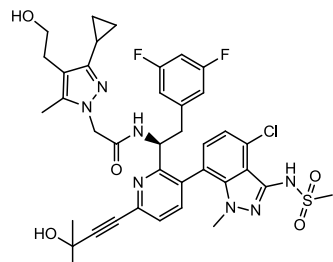
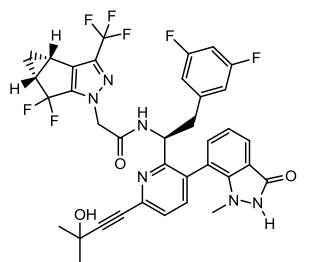
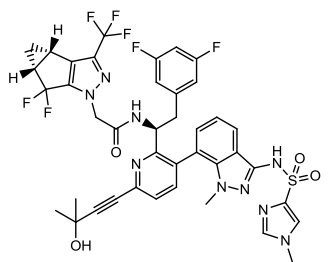


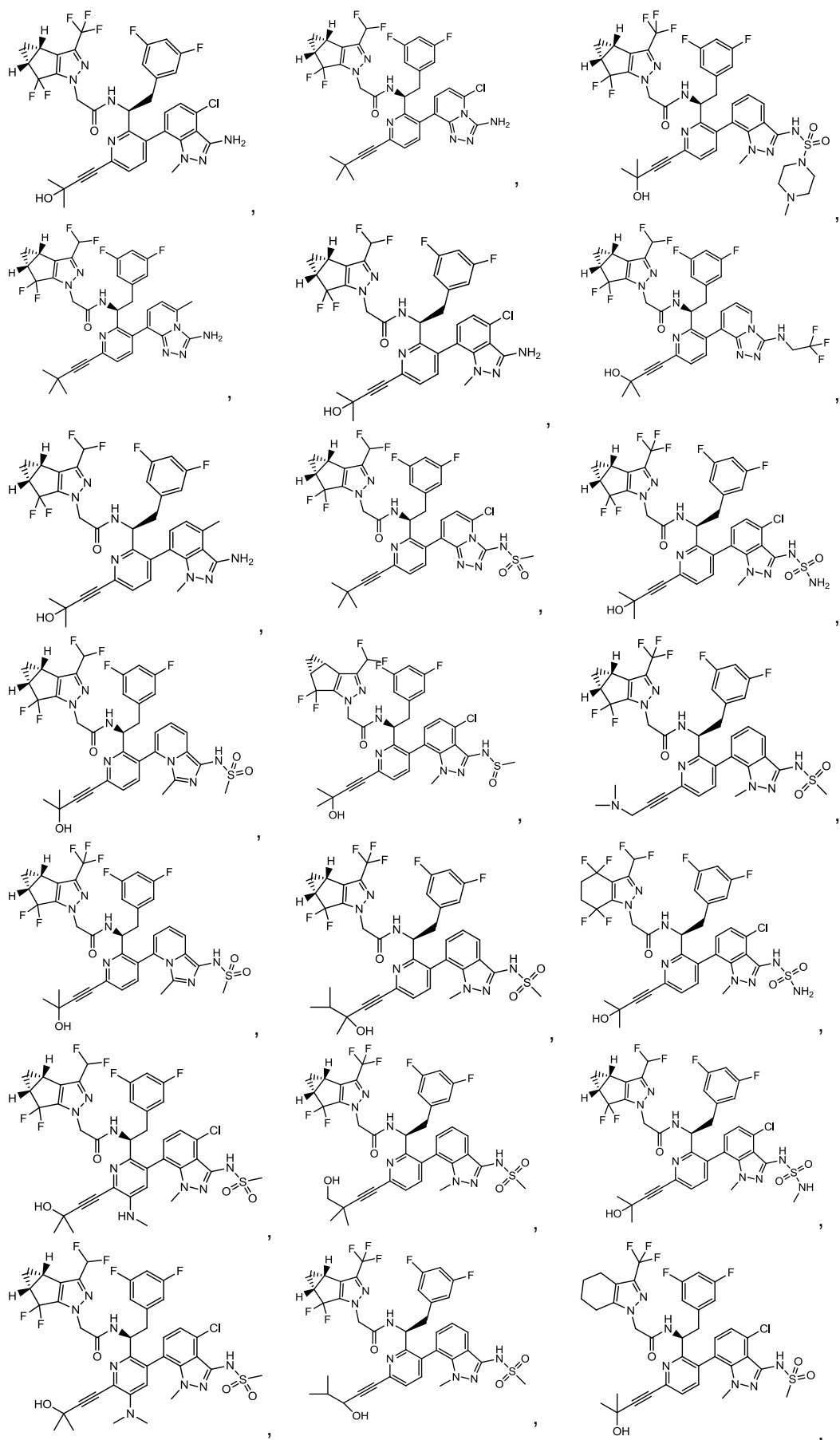


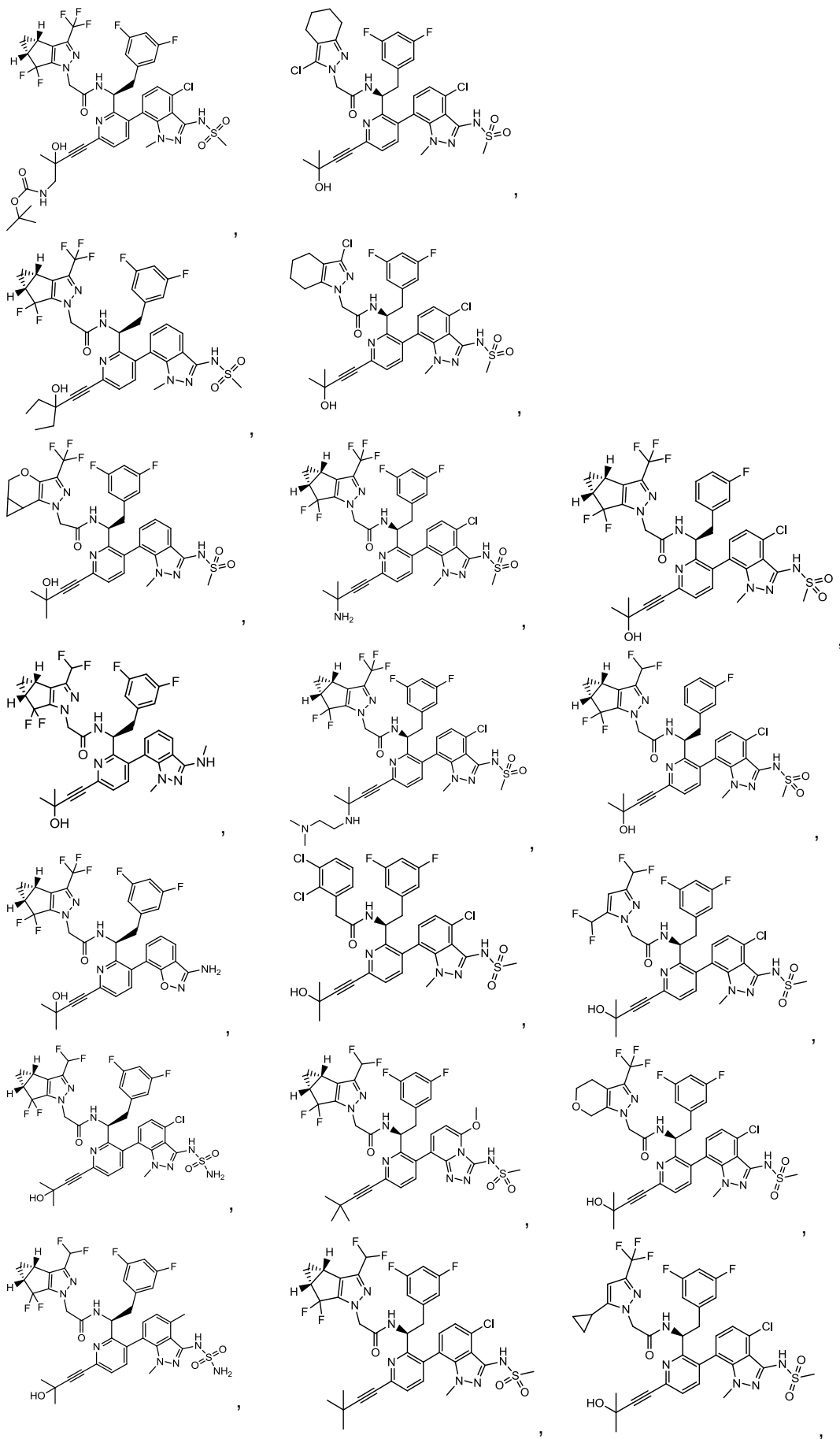


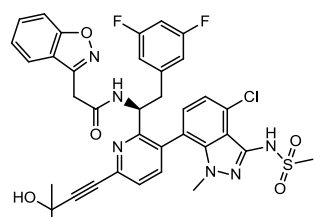
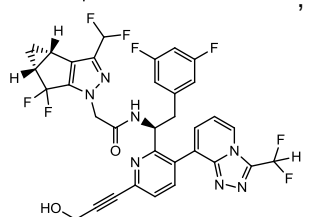
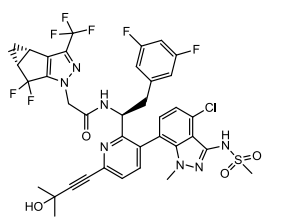
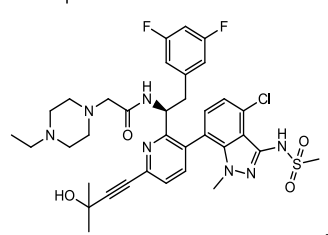
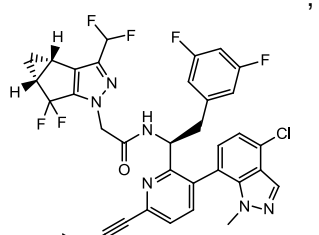
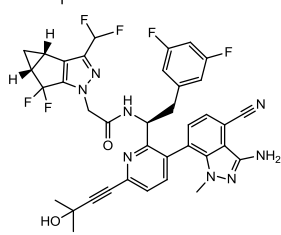
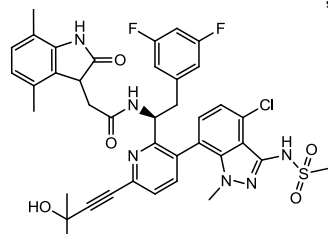
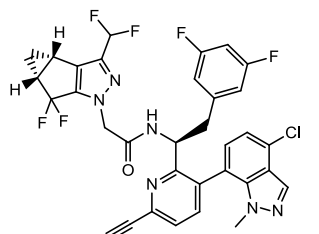
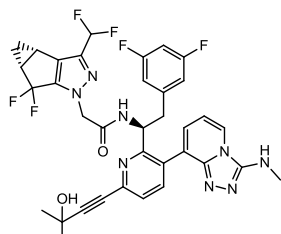
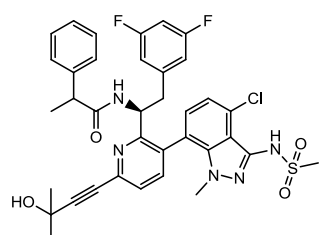
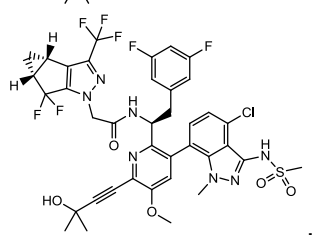
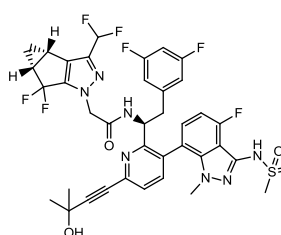
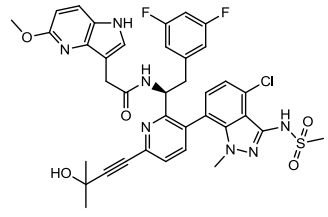
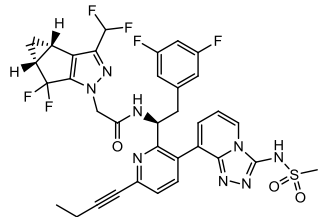
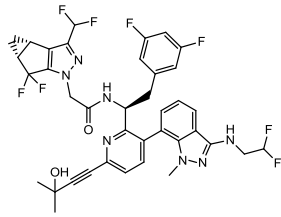
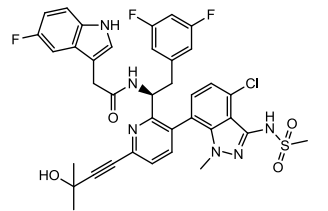
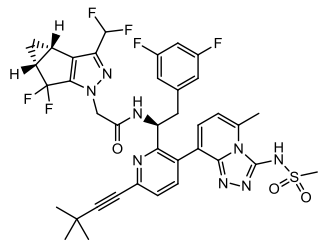
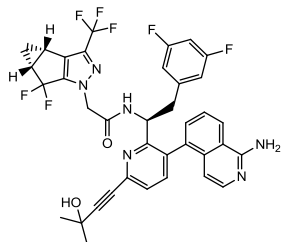
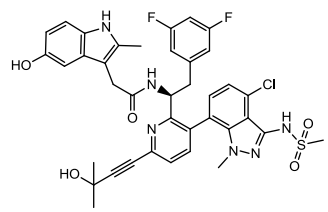
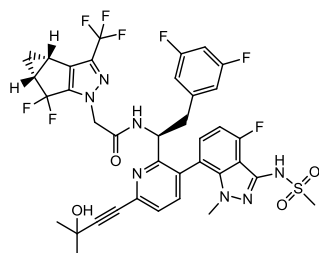
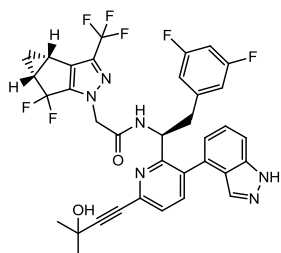


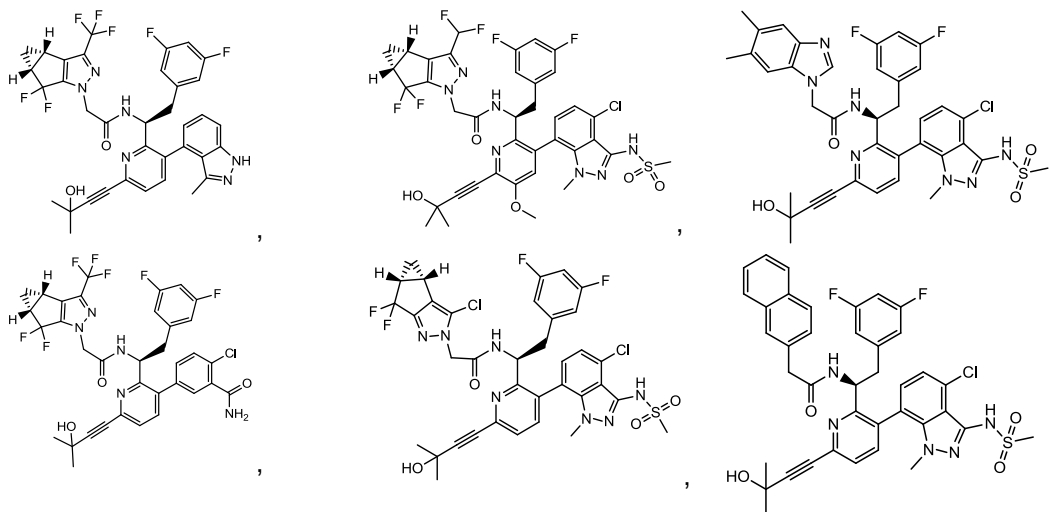






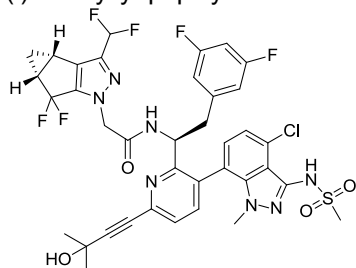






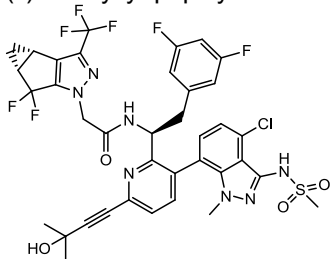
24. Сполука за п. 1, яка являє собою:

(i) сполуку формули



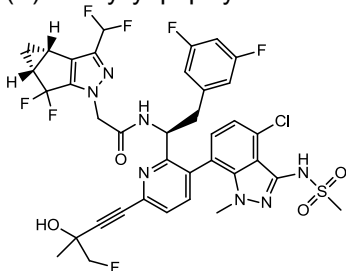
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки;

5 (ii) сполуку формули



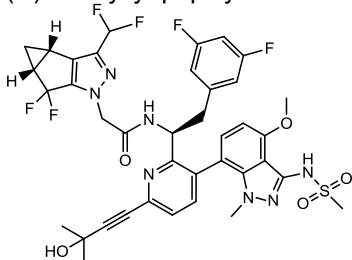
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки;

(iii) сполуку формули



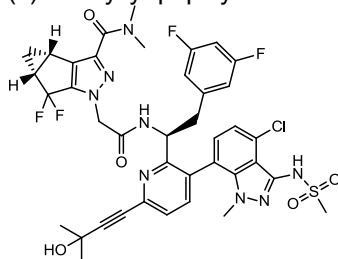
10 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки;

(iv) сполуку формули



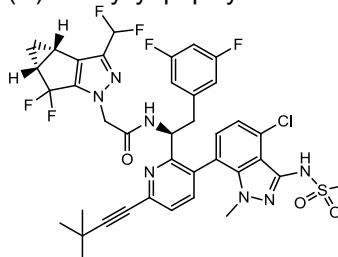
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки;

(v) сполуку формули



або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки; або

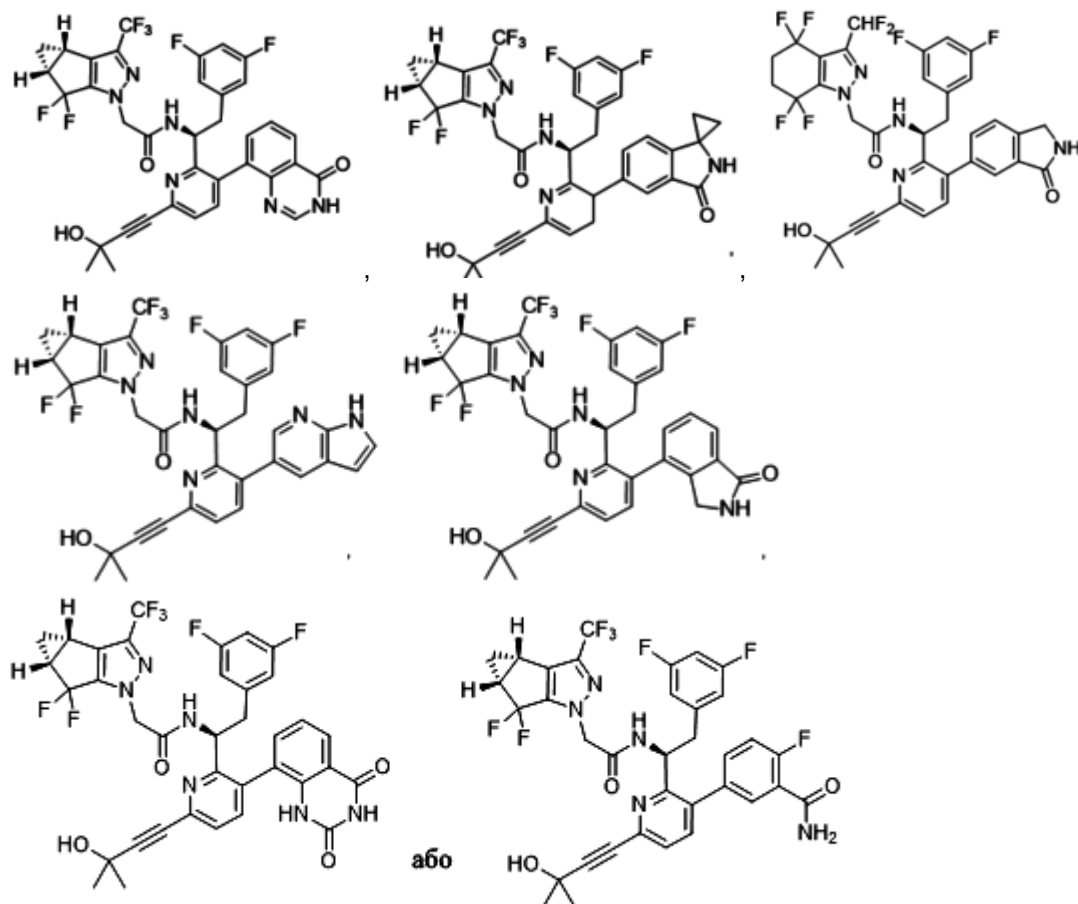
(vi) сполуку формули



5

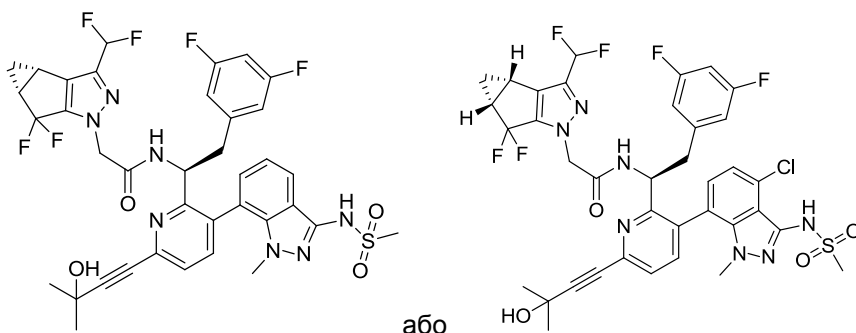
або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

25. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, що являє собою:



10

26. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, що являє собою:



27. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, а також фармацевтично прийнятний носій.

5 28. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, а також додатковий терапевтичний агент, яка **відрізняється** тим, що зазначений додатковий терапевтичний агент являє собою сполуку, яка інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази ВІЛ, інгібітор gp41, інгібітор CXCR4, інгібітор gp120, інгібітор CCR5, інгібітор полімеризації капсиду

10 або інгібітор некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ, а також їх комбінації.

29. Спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

15 30. Спосіб лікування інфекції, викликаной ВІЛ, у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки у комбінації з терапевтично ефективною кількістю додаткового терапевтичного агента, де зазначений додатковий терапевтичний агент являє собою сполуку, яка інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази ВІЛ, інгібітор gp41, інгібітор CXCR4,

20 інгібітор gp120, інгібітор CCR5, інгібітор полімеризації капсиду або інгібітор некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ, а також їх комбінації.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у лікарській терапії.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для профілактичного або терапевтичного лікування вірусної інфекції, викликаной ВІЛ.

33. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки у виробництві лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, викликаной ВІЛ, у ссавця.

30

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601