

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043730

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.16

(21) Номер заявки
202190854

(22) Дата подачи заявки
2019.10.22

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

(31) 62/749,818

(32) 2018.10.24

(33) US

(43) 2021.08.17

(86) PCT/IB2019/059020

(87) WO 2020/084492 2020.04.30

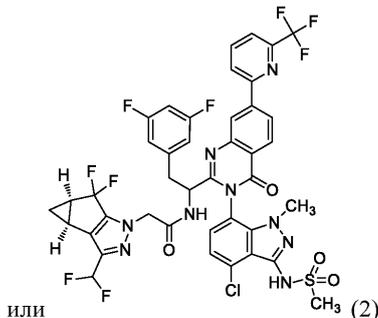
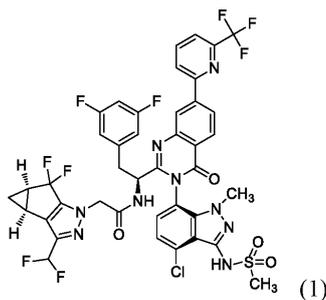
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАЙВ ХЕЛТКЕР ЮКЕЙ (№5)
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Джиллис Эрик П, Парселла Кайли И.,
Пател Манодж, Пиз Кевин М (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) WO-A1-2016033243
WO-A1-2019198024

(57) Представлены соединения формулы (1) или (2), включая их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции, применение и способ лечения ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-инфекции.



B1

043730

043730

B1

Область изобретения

Изобретение относится к соединениям, композициям и способам для лечения ВИЧ-инфекции. Более конкретно, согласно изобретению предложены новые ингибиторы капсида, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы использования этих соединений в лечении ВИЧ-инфекции. Изобретение также относится к способам получения соединений, описанных ниже.

Предшествующий уровень техники

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) является результатом инфицирования ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). ВИЧ по-прежнему является одной из основных глобальных проблем здравоохранения. По оценкам, в 2015 году 36,7 миллионов людей жили с ВИЧ (в том числе 1,8 миллионов детей), то есть распространенность ВИЧ в мире составляет 0,8%. Подавляющее большинство из них живет в странах с низким и средним уровнем дохода. В том же году 1,1 миллиона людей умерло от связанных со СПИД заболеваниями.

В настоящее время терапия ВИЧ-инфицированных индивидуумов состоит из комбинации разрешенных к применению антиретровирусных агентов. В настоящее время одобрено около четырех десятков препаратов против ВИЧ-инфекции, либо в виде единственных агентов, либо в виде комбинаций фиксированных доз или схем лечения с однократным приемом, при этом последние две содержат 2-4 разрешенных к применению агентов. Эти агенты относятся к ряду разных классов, направленно воздействующих либо на вирусный фермент, либо на функцию вирусного белка во время цикла репликации вируса. Таким образом, агенты классифицируются либо как нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), нунуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы (PI), ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI), либо как ингибиторы проникновения в клетку (один из них, маравирик, направленно воздействует на белок CCR5 (хемокиновый рецептор 5) хозяина, а другой, энфувиртид, представляет собой пептид, который направленно воздействует на область gp41 вирусного белка gp160). Кроме того, фармакокинетический энхансер (кобицистат или ритонавир) может быть использован в комбинациях с антиретровирусными агентами (ARV), которым требуется стимулирование.

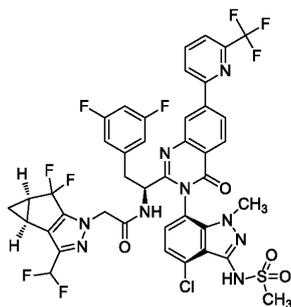
Несмотря на арсенал агентов и лекарственных комбинаций, сохраняется медицинская потребность в новых антиретровирусных агентах. Высокая вирусная гетерогенность, ассоциированная с лекарственными средствами токсичность, проблемы с переносимостью и плохое соблюдение режима могут привести к отказу от лечения и могут привести к селекции вирусов с мутациями, которые дают устойчивость к одному или более чем одному антиретровирусному агенту или даже к множеству лекарственных средств целого класса (Beyrer, C, Pozniak A. HIV drug resistance-emerging threat to epidemic control. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1605-1607; Gupta, R. K., Gregson J, et al., HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017, 18, 346-355; Zazzi, M, Hu, H., Prosperi, M. Global burden of HIV-1 drug resistance in past 20 years. *Peer J.* 2018, DOI 10.7717/peerj.4848). В результате, необходимы новые лекарственные средства, которые легче принимать, которые имеют высокие генетические барьеры для развития устойчивости и которые имеют улучшенную безопасность по сравнению с существующими в настоящее время агентами. В этом арсенале вариантов новые механизмы действия (MOA), которые могут быть использованы как часть предпочтительной антиретровирусной терапии (АРТ), все еще могут играть важную роль, поскольку они должны быть эффективными против вирусов, устойчивых к применяющимся в настоящее время агентам.

Некоторые потенциально терапевтические соединения были описаны в данной области и представлены в Blair, Wade S. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2009), 53(12), 5080-5087, Blair, Wade S. et al., *PLoS Pathogens* (2010), 6(12), e1001220, затем в Houssier, Suzie; Valente, Susana T. *Current HIV Research*, 2016, 14, 270-282, и патентных заявках РСТ со следующими номерами: WO 2012065062, WO 2013006738, WO 2013006792, WO 2014110296, WO 2014110297, WO 2014110298, WO 2014134566, WO 2015130964, WO 2015130966, WO 2016033243, WO 2018035359, WO 2018203235, WO 2019161017 и WO 2019161280.

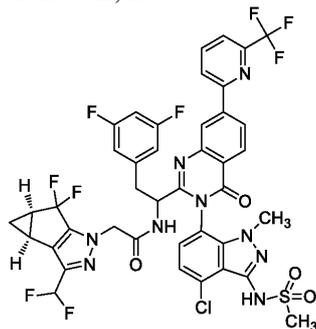
То, что сейчас нужно в данной области, это дополнительные соединения, которые являются новыми и полезными в лечении ВИЧ. Дополнительно, эти соединения должны иметь преимущества для фармацевтического применения, например в том, что касается одного или более механизмов действия, связывания, эффективности ингибирования, селективности к мишени, растворимости, профилей безопасности, биодоступности или снижения частоты введения доз. Также необходимы новые композиции и способы лечения с использованием этих соединений.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемой соли; и



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по изобретению.

В одном воплощении способа по изобретению указанное введение является пероральным или включает в себя введение посредством подкожной инъекции или внутримышечно.

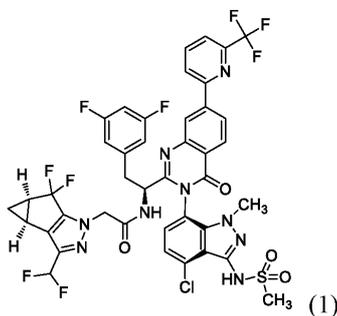
В еще одном воплощении способ по изобретению дополнительно включает введение по меньшей мере одного другого агента, применяемого для лечения ВИЧ-инфекции, выбранного из группы, состоящей из долутегравира, ламивудина, фостемсавира и каботегравира.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению для лечения ВИЧ-инфекции.

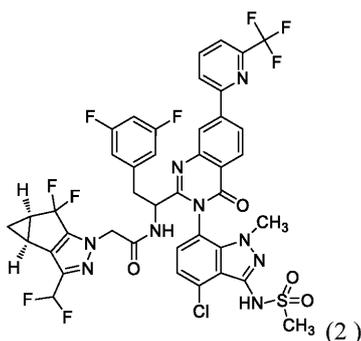
В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

Подробное описание изобретения

В одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемой соли; и



или его фармацевтически приемлемой соли.

Соли соединений формулы 1 и формулы 2 являются фармацевтически приемлемыми. Такие соли могут представлять собой соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. Обзор подходящих фармацевтически приемлемых солей см. в Berge et al., J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977. В воплощении соли присоединения кислоты выбраны из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, бисульфата, нитрата, фосфата, гидрофосфата, ацетата, бензоата, сукцината, сахарата, фумарата, малеата, лактата, цитрата, тартрата, глюконата, камсилата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, пара-толуолсульфоната и памоата. В воплощении соли присоединения основания включают соли металлов (таких как натрий, калий, алюминий, кальций, магний и цинк) и аммониевые соли (такие как соли присоединения изопропиламина, диэтиламина, диэтаноламина). Другие соли (такие как трифторацетаты, оксалаты и холиновые соли) могут быть использованы в производстве соединений формулы 1 и формулы 2 и их фармацевтически приемлемых солей, и они входят в объем изобретения. Все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы 1 и формулы 2 входят в объем изобретения. Соли присоединения кислоты и основания могут быть получены квалифицированным химиком путем обработки соединения формулы 1 и формулы 2 соответствующей кислотой или соответствующим основанием в подходящем растворителе с последующей кристаллизацией и фильтрацией.

Некоторые соединения по изобретению существуют в стереоизомерных формах. Изобретение охватывает все стереоизомерные формы соединений, включая энантиомеры и диастереомеры, в том числе атропизомеры. Термин "гомохиральный" используется в качестве дескриптора, в соответствии с принятой конвенцией, для описания структуры, которая представляет собой единственный стереоизомер. Во всех случаях абсолютная стереохимия не присвоена. Так, соединение изображено по хиральному центру как точно не определенное, но помечено как гомохиральное, и в методиках оно идентифицируется по его свойствам, таким как, например, первое элюирование из нормальной или хиральной колонки согласно договоренностям химиков. Следует отметить, что приведенные экспериментальные методики содержат сведения о том, как получить точное соединение, даже если абсолютная конфигурация не изображена. Способы получения и разделения стереоизомеров известны в данной области. Изобретение охватывает все таутомерные формы соединений. Изобретение охватывает атропизомеры и ротационные изомеры.

Для соединений формулы 1 и формулы 2 область охвата любого частного случая переменного заместителя может быть использована независимо от области охвата любого другого частного случая переменного заместителя. Как таковое, изобретение охватывает комбинации разных воплощений. В некоторых Примерах можно наблюдать атропизомеры, и понятно, что атропизомеры превращаются с низкой или высокой скоростью или даже вовсе независимо от условий обработки соединения. Атропизомеры упоминаются как смесь атропизомеров, если они взаимопревращаются при температуре окружающей среды, или как атропизомер 1 и атропизомер 2, если они были выделены. Поскольку соединения идентифицируют по их свойствам, а не по присвоению точной структуры исходя из кристаллической структуры, понятно в данной области, что если конкретно не указано, то атропизомеры охвачены и подразумеваются как охваченные химической структурой.

В способе по данному изобретению предпочтительными путями введения являются пероральный путь и введение посредством инъекции для доставки подкожно. Таким образом, предпочтительные фармацевтическая композиции включают композицию, подходящую для перорального введения (например, таблетки), и композиции, подходящие для инъекций, включая внутримышечные инъекции.

Соединения и соли по данному изобретению, как полагают, имеют в качестве их биологической мишени капсид ВИЧ, и поэтому их механизм действия заключается в модифицировании функции капсида ВИЧ одним или более путями.

Соединения по настоящему изобретению и их соли, сольваты или другие их фармацевтически приемлемые производные можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Соединения и соли по настоящему изобретению и любой(ые) другой(ые) фармацевтически активный(ые) агент(ы) можно вводить вместе или по отдельности, и при введении по отдельности введение можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке. Количества соединений и солей по настоящему изобретению и другого(их) фармацевтически активного(ых) агента(ов) и относи-

тельные времена введения будут выбраны для достижения желаемого совместного терапевтического эффекта. Введение в комбинации соединения по настоящему изобретению и его солей, сольватов или других фармацевтически приемлемых производных с другими терапевтическими агентами можно выполнять в комбинации путем одновременного введения в: (1) единой фармацевтической композиции, содержащей множество соединений; или (2) отдельных фармацевтических композициях, каждая из которых содержит одно из соединений. Альтернативно, комбинацию можно вводить по отдельности последовательно, когда один терапевтический агент вводят первым, а другой вторым или наоборот, и разные агенты можно вводить по разным схемам, если это целесообразно. Такое последовательное введение может быть близким по времени или отдаленным по времени. Количества соединения(й) формулы 1 или II или их солей и другого(их) фармацевтически активного(ых) агента(ов) и относительные временные интервалы введения будут выбраны для достижения желаемого совместного терапевтического эффекта.

Как таковые, соединения и соли по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более агентами, полезными в предупреждении или лечении ВИЧ.

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыто соединение формулы 1 или формулы 2 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ВИЧ-инфекции, где указанный способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного другого агента, применяемого для лечения СПИД или ВИЧ-инфекции, выбранного из группы, состоящей из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов прикрепления ВИЧ, ингибиторов CCR5, ингибиторов CXCR4 (С-Х-С хемокиновый рецептор 4 типа), ингибиторов почкования или созревания ВИЧ и ингибиторов интегразы ВИЧ.

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыто соединение формулы 1 или формулы 2 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ВИЧ-инфекции, где указанный способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного другого агента, выбранного из группы, состоящей из долутегравира, ламивудина, фостемсавира, каботегравира, маравирока, рилпиверина, реатаза, тенофовира, афенамида, EfDA, доравирина и презисты.

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыто соединение формулы 1 или формулы 2 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ВИЧ-инфекции, где указанный способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного другого агента, выбранного из группы, состоящей из долутегравира, ламивудина, фостемсавира и каботегравира.

Примеры

Общие способы синтеза.

Общая методика D.

В сосуд, оснащенный магнитной мешалкой и помещенный в атмосферу аргона, добавляли Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,2 экв.), трехосновный фосфат калия (3 экв.), N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамид (1 экв., типично 25-50 мг) и соответствующий арил/гетероарилгалогенид (3 экв.). Сосуд закрывали крышкой с прокладкой. В сосуд добавляли смесь THF:вода (4:1) до получения реакционного объема 0,05M в бороновом сложном эфире. Реакционную смесь дегазировали аргоном, затем реакционную смесь перемешивали либо при температуре окружающей среды, либо при 45°C в течение 16-48 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток подвергали очистке методом ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с получением указанного продукта.

Очистка методом ВЭЖХ.

Очистку методом ВЭЖХ осуществляли, используя одно из условий, указанных ниже, возможно с последующей второй очисткой методом ВЭЖХ в других условиях, указанных ниже. На основе аналитических данных ВЭЖХ, полученных на неочищенной реакционной смеси, условия очистки оптимизировали для каждого целевого соединения путем модифицирования начального соотношения Растворитель А:Растворитель В, времени градиента, конечного соотношения Растворитель А:Растворитель В и времени выдержки при конечной концентрации Растворитель А:Растворитель В.

ВЭЖХ, Условия А: Колонка: Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2×100 мм, частицы 5 мкм; растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в 100% воды. Растворитель В=ацетонитрил. Скорость потока=40 мл/мин. Длина волны=215 и 254 нм. ИЭР+ (ионизация электрораспылением с регистрацией положительных ионов) диапазон: от 150 до 1500 Дальтон.

ВЭЖХ, Условия В: Колонка: Sunfire prep C18 OBD, 30×100 мм, частицы 5 мкм; растворитель А: вода:MeCN 95:5 мас./0,1% TFA, Растворитель В: MeCN:вода 95:5 мас./0,1% TFA. Скорость потока=42 мл/мин. Длина волны=220 и 254 нм.

ВЭЖХ, Условия С: Колонка: Waters Xterra C18, 19×100 мм, частицы 10 мкм; растворитель А=0,1% NH₄OH в 100% воде. Растворитель В=ацетонитрил. Скорость потока=40 мл/мин. Длина волны=215 и 254

нм. ИЭР+ диапазон: от 150 до 1500 Дальтон.

Общие методы ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) анализа:

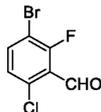
ЖХ/МС. Метод С:

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1×30 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в 100% воде. Растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в 100% ацетонитриле. Скорость потока=0,8 мл/мин. Начальный % В=5. Конечный % В=95. Время градиента =1,6 мин, затем выдержка 0,25 мин при 95% В. Длина волны=215 нм.

ЖХ/МС. Метод F:

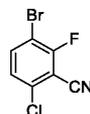
Колонка: Acquity BEH C18, 2,1×30 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в 100% воде. Растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в 100% ацетонитриле. Скорость потока=0,8 мл/мин. Начальный % В=5. Конечный % В=95. Время градиента=1,7 мин, затем выдержка 0,2 мин при 95% В. Длина волны=215 и 254 нм.

Получение 3-бром-6-хлор-2-фторбензальдегида



В перемешиваемый раствор 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (200 г, 0,955 моль, 1,0 экв.) в безводном THF (тетрагидрофуран) (2,0 л) добавляли раствор LDA (диизопропиламид лития) в THF (2,0 М, 620 мл, 1,24 моль, 1,3 экв.) при -50°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до -20°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -50°C, и в смесь медленно добавляли DMF (диметилформамид) (184,8 мл, 2,48 моль, 2,6 экв.), поддерживая температуру -50°C. Смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 30-45 мин при этой температуре (0°C). Смесь гасили медленным добавлением ледяной воды (2,0 л). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (2,0 л) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Органический слой отделяли и резервировали; водный слой экстрагировали этилацетатом (2×1,0 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×1,0 л); 1,0 н. HCl (1,0 л) и затем 15%-ным раствором NaCl (2,0 л). Органический раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное твердое вещество напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход неочищенного продукта: 210,0 г (93%).

Получение 3-бром-6-хлор-2-фторбензонитрила



В перемешиваемый раствор 3-бром-6-хлор-2-фторбензальдегида (210,0 г, 0,89 моль, 1,0 экв.) в воде (2,1 л) при комнатной температуре добавляли гидросиламин-О-сульфоновую кислоту (175,15 г, 1,55 моль, 1,75 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1-1,5 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой. Влажное твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C в течение 12-15 ч с получением 3-бром-6-хлор-2-фторбензальдегида, 190,0 г (91%).

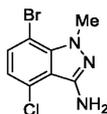
Получение 7-бром-4-хлор-1Н-индазол-3-амин



В трехгорлую круглодонную колбу на 3 л, оснащенную охлаждаемым водой конденсатором, термометром и механической мешалкой, добавляли 3-бром-6-хлор-2-фторбензонитрил (100 г, 427 ммоль) и этанол (500 мл). В этот раствор добавляли гидразингидрат (104 мл, 2133 ммоль) при комнатной температуре. Раствор нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, после чего смесь превращалась в гомогенный раствор, и ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Раствор оставляли охлаждаться до 45°C и затем медленно добавляли воду (1 л) до образования белого осадка в виде густой суспензии. После добавления смесь перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество промывали водой (1 л) и затем сушили под вакуумом при 45°C с получением 7-бром-4-хлор-1Н-индазол-3-амин в виде бледно-оранжевого твердого вещества, 103 г (98%).

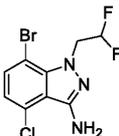
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.21 (bs, 1H), 7.41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.84 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.34 (bs, 2H) м.д.

Получение 7-бром-4-хлор-1-метил-1Н-индазол-3-амин



В раствор 3-бром-6-хлор-2-фторбензонитрила (360,0 г, 1,55 моль, 1,0 экв.) в этаноле (1,08 л) добавляли сульфат метилгидразина (1,11 кг, 7,73 моль, 5,0 экв.), затем добавляли триэтиламин (1,3 л, 9,3 моль, 6,0 экв.) при 25-35°C. Реакционную смесь нагревали до 110°C и выдерживали при этой температуре в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и в смесь добавляли воду (3,0 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой. Влажное твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C в течение 12-15 ч. Вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 90:10→60:40) с получением 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амина в виде бледно-желтого твердого вещества, 185,0 г (46%).

Получение 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-амина



В перемешиваемый раствор 7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-амина (128,0 г, 0,52 моль, 1,0 экв.) в сухом THF (1,92 л) при 0°C порциями добавляли ^tBuOK (76 г, 0,67 моль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем в раствор медленно добавляли 2,2-дифторэтил-трифторметансульфонат (122,5 г, 0,57 моль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (3,0 л) и МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир) (2×1,5 л). Органический слой отделяли, промывали водой (2×1,2 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество подвергали хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 95:5→90:10). Содержащие продукт фракции с примесью нецелевого региоизомера концентрировали и затем растирали с DCM (дихлорметан) (5 мл/г) с получением чистого целевого продукта, который затем объединяли с фракциями чистого вещества. Этот процесс привел к получению 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-амина в виде светлого желтого твердого вещества, 110 г (68%).

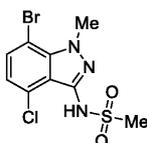
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) δ 7.55 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6.96 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6.1-6.5 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.94 (dt, 2H, J=3.8, 14,1 Гц).

Получение 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амина



В перемешиваемый раствор 7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-амина (70 г, 284 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMF (700 мл) при комнатной температуре добавляли порциями Cs₂CO₃ (184 г, 568 ммоль, 2 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. В реакционную смесь медленно добавляли при комнатной температуре 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (72,5 г, 312 ммоль, 1,10 экв.). После завершения реакции (контролировали методом ТСХ (тонкослойная хроматография)) смесь разбавляли ледяной водой (700 мл), в результате чего образовался осадок. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (500 мл). Влажный продукт растворяли в DMF (350 мл) и затем разбавляли водой (350 мл) при комнатной температуре. Массу перемешивали в течение 30 мин, затем твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (200 мл), затем гексанами (700 мл). Влажное твердое вещество сушили под вакуумом при 50-55°C в течение 18-20 ч с получением 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амина (4) в виде светлого желтого твердого вещества, 64,0 г (69%).

Получение N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида



В раствор 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амина (90 г, 0,34 моль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (900 мл) добавляли диизопропилэтиламин ("DIPEA", 180,4 мл, 1,04 моль, 3,0 экв.) и 4-диметиламинопиридин ("DMAP", 2,07 г, 0,017 моль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (67,7 мл, 0,87 моль, 2,5 экв.), что вызывало заметную экзотермию. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре 3 ч,

после чего образовался осадок. Смесь разбавляли дихлорметаном (1,0 л) и затем промывали водой (2,0 л), затем водн. HCl (1,0M, 1,0 л) и затем рассолом (1,5 л). Органический раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в EtOH (1,8 л). В раствор добавляли водн. NaOH (20%, 650 мл) при комнатной температуре, при этом отмечалась легкая экзотермия. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, при этом смесь превращалась в гомогенный раствор. Раствор разбавляли водой (2,0 л), и pH доводили до pH 2-3, используя водн. HCl (1,0M, приблизительно 3,0 л). Осадок, который образовался, собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и затем сушили в вакууме с получением N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества, 96 г (82%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). ЖХ/МС (M+H)⁺=337,80.

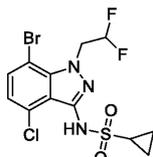
Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-амин (40,0 г, 0,12 моль, 1,0 экв.) в сухом DCM (400 мл) добавляли DIPEA (67 мл, 0,38 моль, 3,0 экв.) и DMAP (0,78 г, 0,0064 моль, 0,05 экв.). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, и в смесь медленно добавляли метансульфонилхлорид (31,0 мл, 0,38 моль, 3,0 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь разбавляли DCM (2×2,5 л) и водой (2,0 л). Органический слой отделяли и промывали водой (2×1,5 л), рассолом (1,5 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле (320 мл), и в раствор добавляли водн. NaOH (20% мас./мас., 320 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ), смесь разбавляли водой (1,0 л) и подкисляли до pH 2-3, используя водн. HCl (1,0 M). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество растирали со смесью гексаны:EtOAc (95:5, 10 об.) и снова выделяли фильтрованием. Влажное твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C с получением N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (5) в виде светло-желтого твердого вещества, 45,7 г (91%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.16 (tt, J_J=4,3 Гц, J₂=8,6 Гц, J₃=55,4 Гц, 1H), 5.15 (td, J_J=4,3 Гц, J₂=12,7 Гц, 2H), 3.41 (s, 3H).

Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида



В перемешиваемый раствор 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-амин (10 г, 0,032 моль, 1,0 экв.) в сухом пиридине (100 мл) добавляли циклопропилсульфонилхлорид (18,1 г, 0,128 моль, 4,0 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×300 мл), рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растирали с гексанами (15 об.) с получением N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида в виде светло-красного твердого вещества, 11,1 г (82%).

Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амин (60 г, 182,64 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (600 мл, 10 об.) добавляли DIPEA (94,8 мл, 547,92 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (1,11 г, 9,13 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания в течение 15 мин раствор охлаждали до 0°C. В раствор медленно добавляли метансульфонилхлорид (52,3 г, 456,6 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Протекание реакции (бис-мезилирование) контролировали методом ТСХ. После определе-

ния, что реакция завершилась, смесь разбавляли DCM (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой выделяли и промывали водой (500 мл), рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в этаноле (600 мл), и в раствор добавляли водн. NaOH (20 мас./мас.%, 600 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (мониторинг методом ТСХ) раствор разбавляли водой (300 мл) и подкисляли до pH 2-3, используя водн. HCl (1,0 М). Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой. Твердое вещество сушили под вакуумом при 50-55°C. Твердое вещество дополнительно очищали растиранием со смесью гексаны:EtOAc (95:5, 15 об.) с получением N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества, 55,1 г (75%).

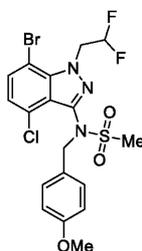
Получение N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В смесь N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (49 г, 0,144 моль, 1,0 экв.) в DMF (980 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (23,54 мл, 0,17 моль, 1,2 экв.). В смесь добавляли карбонат цезия (61,3 г, 0,18 моль, 1,3 экв.). Смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в воду (2,0 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (1,0 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали кристаллизации из смеси гексаны:EtOAc (9:1, 120 мл) с получением целевого продукта, N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида, в виде белого твердого вещества. Выход: 62 г (94%).

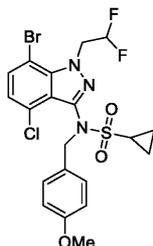
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (45,7 г, 0,117 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (22,1 г, 0,141 моль, 1,2 экв.) в DMF (460 мл, 10 об.) добавляли карбонат цезия (49,8 г, 0,152 моль, 1,3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь охлаждали до комнатной температуры и затем вливали в воду (2,0 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (1,0 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество подвергали очистке на силикагелевой колонке (элюируя смесью гексаны:EtOAc 85:15→75:25) с получением N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества, 56 г (93%).

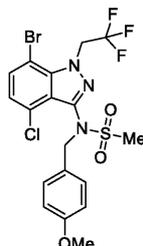
Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида



В перемешиваемую смесь N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-

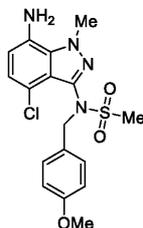
ил)циклопропансульфонамида (15 г, 0,036 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (6,79 г, 0,043 моль, 1,2 экв.) в DMF (150 мл) добавляли карбонат цезия (15,32 г, 0,047 моль, 1,3 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в воду (300 мл), и продукт экстрагировали МТВЕ (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество подвергали очистке на силикагелевой колонке (гексаны:EtOAc 80:20→75:25) с получением N-(7-Бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида в виде клейкой жидкости, 16,5 г (86%).

Получение N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-метансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (6,0 г, 14,77 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMF (60 мл, 10 об.) при комнатной температуре добавляли порциями Cs₂CO₃ (6,25 г, 19,20 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем в смесь медленно добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,77 г, 17,724 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли ледяной водой (60 мл) и этилацетатом (60 мл). Органический слой выделяли, промывали водой (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растирали со смесью гексаны:EtOAc (97:3, 15 об.) с получением N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества, 7,0 г (90%).

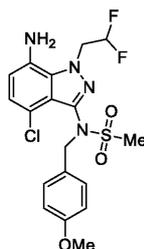
Получение N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (55 г, 0,12 моль, 1,0 экв.) в NMP (N-метилпирролидон) (900 мл) при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (4,57 г, 0,024 моль, 0,2 экв.), аскорбат натрия (47,4 г, 0,24 моль, 2 экв.) и (1R,2R)-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамин (8,52 г, 0,06 моль, 0,5 экв.) при комнатной температуре. Затем добавляли раствор азид натрия (23,3 г, 0,36 моль, 3,0 экв.) в воде (182 мл). Смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1,5 л), затем фильтровали через слой целита. Фильтровальный слой экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенный фильтраты разбавляли водой (2,0 л), и органический слой выделяли и резервировали. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×1,0 л). Объединенные органические слои промывали водой (1,0 л), рассолом (1,0 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (гексаны:EtOAc 100:0→80:20) с получением указанного в заголовке соединения, N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида, в виде не совсем белого твердого вещества, 27,0 г (57%).

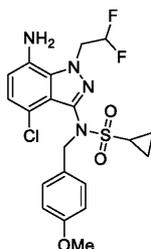
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 6.89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). ЖХ/МС (M+H)⁺=395,00.

Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



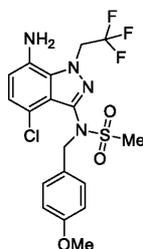
В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (62 г, 0,12 моль, 1,0 экв.) в NMP (745 мл) при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (4,64 г, 0,024 моль, 0,2 экв.), аскорбат натрия (48,3 г, 0,24 моль, 2 экв.) и (1R,2R)-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамин (8,7 г, 0,06 моль, 0,5 экв.). В эту смесь добавляли раствор азида натрия (23,8 г, 0,36 моль, 3,0 экв.) в воде (204 мл). Смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (1,5 л). Смесь фильтровали через слой целлита, и фильтровальный слой экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенный фильтрат разбавляли водой (2,0 л), органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×1,0 л). Объединенные органические слои промывали водой (1,2 л), рассолом (1,0 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0→75:25) с получением указанного в заголовке соединения, N-(1-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида, в виде не совсем белого твердого вещества, 23,0 г, (44%).

Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида (32 г, 0,059 моль, 1,0 экв.) в NMP (512 мл) при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (2,27 г, 0,012 моль, 0,2 экв.), аскорбат натрия (23,7 г, 0,12 моль, 2 экв.) и (1R,2R)-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамин (4,25 г, 0,03 моль, 0,5 экв.). В эту смесь добавляли раствор азида натрия (11,6 г, 0,18 моль, 3,0 экв.) в воде (112 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч при этой температуре. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1,2 л). Смесь фильтровали через фильтр из целита, экстрагируя EtOAc (300 мл). Объединенный фильтрат вливали в воду (1,5 л), и органический слой выделяли и резервировали. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×0,8 л). Объединенные органические слои промывали водой (0,8 л), рассолом (0,8 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0→80:20) с получением указанного в заголовке соединения, N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида, в виде не совсем белого твердого вещества, 14,2 г (50%).

Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (3 г, 5,69 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (45 мл) при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (0,22 г, 1,13 ммоль, 0,2 экв.), аскорбат натрия (2,25 г, 11,38 ммоль, 2 экв.) и (1R,2R)-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,4 г, 2,84 ммоль, 0,5 экв.). В эту смесь добавляли раствор азида натрия (1,1 г, 17,07 ммоль) в воде (15 мл). Смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавля-

ли этилацетатом (50 мл). Смесь фильтровали через слой целлита, экстрагируя EtOAc (30 мл). Объединенный фильтрат вливали в воду (50 мл), и органический слой выделяли и резервировали. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны: EtOAc 100:0→75:25) с получением указанного в заголовке соединения, N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида, в виде не совсем белого твердого вещества, 1,6 г (61%).

Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-ола



В перемешиваемый раствор циклопент-3-енола (130 г, 1545 ммоль) в DCM (1200 мл) в атмосфере N₂ при 0-5°C добавляли по каплям раствор диэтилцинка в гексане (1,0 M, 3091 мл, 3091 ммоль) в течение периода времени 3 ч. В этот раствор при 0°C добавляли по каплям раствор диодметана (249 мл, 3091 ммоль) в DCM (300 мл) в течение периода времени 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 27°C, при этом наблюдалось образование белого осадка. Смесь перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3, УФ-неактивное, РМА (фосфомолибденовая кислота)-активное). Реакционную смесь гасили осторожным добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (1,5 л). Смесь фильтровали через фильтр из целита. Водный слой экстрагировали DCM (2×1 л). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бицикло[3.1.0]гексан-3-ола в виде красной жидкости, 180 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=4.41-4.35 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.73 (d, J=13,9 Гц, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H). ГХ/МС (газовая хроматография/масс-спектрометрия): m/z=98,1).

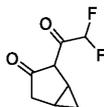
Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-она



В перемешиваемый раствор бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (210 г, 2054 ммоль) в DCM (5000 мл) в атмосфере N₂ при 0°C порциями добавляли перйодинан Десс-Мартина (954 г, 225 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% ацетон/гексан, Rf=0,3, УФ-неактивное, РМА-активное). Реакционную смесь фильтровали через фильтр из целлита, и фильтрат промывали водн. NaOH (1 а, 8×1 л). Объединенные водные фазы экстрагировали DCM (5×1 л). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении (температура бани: 20°C) с получением неочищенного бицикло[3.1.0]гексан-3-она в виде коричневой жидкости. Эту жидкость дополнительно очищали нисходящей дистилляцией при 70°C с получением бицикло[3.1.0]гексан-3-она в виде бледно-желтой вязкой жидкости, 125 г (62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=2.61-2.54 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 1H), -0.01--0.08 (m, 1H); ГХ/МС: m/z=96,1.

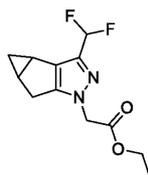
Получение 2-(2,2-дифторацетил)бицикло[3.1.0]гексан-3-она



В перемешиваемый раствор бицикло[3.1.0]гексан-3-она (125 г, 1274 ммоль) в THF (1500 мл) в атмосфере N₂ при -78°C добавляли LDA (2,0 M в THF, 0,701 л, 1402 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. В раствор медленно в течение 30 мин добавляли раствор этилдифторацетата (174 г, 1402 ммоль) в THF (300 мл), поддерживая температуру -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% ацетон/гексан, Rf=0,3, УФ-активное). Реакционную смесь гасили добавлением водн. HCl (1 н., 2000 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,2-дифторацетил)бицикло[3.1.0]гексан-3-она в виде бледно-желтой вязкой жидкости, 180 г (71%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=6.18 (t, J=54,8 Гц, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.35 (d, J=19,4 Гц, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 1H), 0.22-0.21 (m, 1H), ЖХ/МС: m/z=173,17).

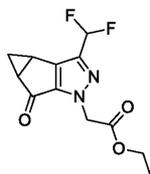
Получение этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор 2-(2,2-дифторацетил)бицикло[3.1.0]гексан-3-она (180 г, 910 ммоль) в этаноле (2 л) в атмосфере N_2 при $27^\circ C$ добавляли этил-2-гидразинилацетата гидрохлорид (422 г, 2729 ммоль), затем добавляли серную кислоту (20 мл, 375 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 20% ацетон/гексан, $R_f=0,3$, УФ-активное). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (2000 мл) и промывали водой (2×1 л), рассолом (1,0 л), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:ацетон 100:0 \rightarrow 98:2) с получением этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата в виде не совсем белого твердого вещества, 110 г (46%).

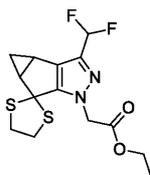
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta=6.86$ (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.14 (q, $J=4,3$ Гц, 1H).

Получение этил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (110 г, 422 ммоль) и целита (395 г) в циклогексане (3,5 л) при $0^\circ C$ добавляли порциями дихромат пиридиния (794 г, 2110 ммоль). В эту смесь в атмосфере азота добавляли по каплям трет-бутил-гидропероксид (355 мл, 2130 ммоль) в течение периода времени 10 мин. Реакционную смесь нагревали до $27^\circ C$ и затем перемешивали при этой температуре в течение 48 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 30% ацетона/петролейный эфир, $R_f=0,4$, УФ-активное). Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре экстрагировали EtOAc (1000 мл). Фильтрат промывали насыщенным водн. $Na_2S_2O_3$ (2×500 мл), насыщенным водн. $FeSO_4$ (300 мл) и затем рассолом (500 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (150 г).

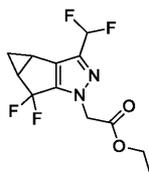
Получение этил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор этил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (75 г, 269 ммоль) в DCM (1500 мл) при $27^\circ C$ в атмосфере азота добавляли этан-1,2-дитиол (43,0 мл, 511 ммоль), затем добавляли комплекс трифторид бора-уксусная кислота (72,6 мл, 511 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 20% ацетон/петролейный эфир, $R_f=0,35$, УФ-активное). После завершения реакцию смесь охлаждали до $0^\circ C$ и гасили добавлением водн. насыщенного $NaHCO_3$ (500 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×1000 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой жидкости. Это вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 95:5 \rightarrow 90:10) с получением этил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата в виде не совсем белого твердого вещества, 80 г (74%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta=6.61$ (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 5.00-4.85 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 4H), 0.65-0.60 (m, 1H). ЖХ/МС $M+H=346,9$.

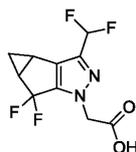
Получение этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор 1,3-дифтор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (26,3 г, 92 ммоль) в DCM (20 мл) при -70°C в атмосфере N_2 добавляли HF-пиридин (2,460 г, 24,83 ммоль). Растворение происходило в течение 30 мин. В раствор добавляли раствор этил-2-(3-(дифторметил)-4,4а-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-5,2'-1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата (10 г, 25 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до -40°C и затем перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 30% EtOAc/петролейный эфир, $R_f=0,3$, УФ-неактивное). Реакционную смесь гасили добавлением водн. насыщ. NaHCO_3 (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Это вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 100:0 \rightarrow 75:25) с получением этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетата в виде бледно-желтого твердого вещества, 8,5 г (91%).

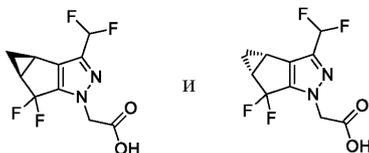
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6.62$ (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H). ЖХ/МС $M+N=293.07$.

Получение 2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты



В перемешиваемый раствор этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетата (15 г, 50 ммоль) в THF (17 мл) и MeOH (66 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли раствор LiOH (1,788 г, 74,7 ммоль) в воде (66 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 5% MeOH/DCM, $R_f=0,2$, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и промывали EtOAc (2×250 мл) для удаления примесей. Водный слой доводили до pH 2-3, используя водн. HCl (1M), затем экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества, 14 г (98%). ЖХ/МС $M+N=265,15$.

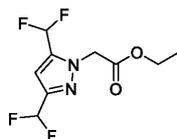
Разделение с получением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и 2-((3bR,4aS)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты



2-(3-(Дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (5,5 г) растворяли в изопропанол (20 мл). Раствор по частям подвергали хиральному разделению методом СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) следующим образом: прибор=Thar 80; колонка=Chiralpak IC 30 \times 250 мм, 5 микрон; растворитель А=сверхкритический CO_2 ; растворитель В=изопропанол с 0,5% изопропиламина (об./об.); состав элюента=70% А:30% В; скорость потока=65 г/мин; противодавление=100 бар; температура=30 $^{\circ}\text{C}$; впрыскиваемый объем=2,5 мл; детектирование=220 нм. 2-((3bS,4aR)-3-(Дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту собирали как пик, элюирующийся от 7,5 мин до 14 мин; 2-((3bR,4aS)-3-(Дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4а,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту собирали как пик, элюирующийся от 2,7 мин до 5,8 мин. Для каждого энантиомера полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество растворяли в EtOAc, затем дважды промывали водн. лимонной кислотой (1M), затем водой, затем рассолом. Органический раствор сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали в ва-

кууме с получением отдельного энантиомера с выходом 80-90%.

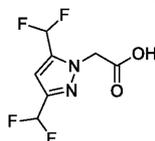
Получение этил-2-(3,5-бис(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диола (15 г, 87 ммоль) в этаноле (150 мл) в атмосфере N_2 при 26°C добавляли серную кислоту (1,394 мл, 26,2 ммоль), затем добавляли этиламиноглицината гидрохлорид (16,17 г, 105 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали до 100°C и затем перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 30% EtOAc/петролейный эфир, $R_f=0,4$, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(3,5-бис(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата в виде бледно-желтого твердого вещества, 22,0 г (86%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta=6.91-6.52$ (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H). ЖХ/МС: (M+H)=255,21, ЖХ/МС Чистота=86,6%.

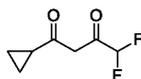
Получение 2-(3,5-бис(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



В перемешиваемый раствор этил-2-(3,5-бис(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (22 г, 75 ммоль) в THF (50 мл) и метаноле (25 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли по каплям раствор гидроксида лития (5,41 г, 226 ммоль) в воде (25 мл). Эту реакционную смесь оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 16 ч при этой температуре. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 50% EtOAc/петролейный эфир, $R_f=0,2$, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (100 мл), и раствор доводили до pH 3, используя водн. HCl (2 н.). Раствор экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-бис(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, 15 г (87%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta=13.53-13.24$ (m, 1H), 7.46-7.07 (m, 3H), 5.14 (s, 2H). ЖХ/МС: (M-H)=225,15; ЖХ/МС Чистота=98,7%.

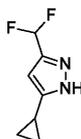
Получение 1-циклопропил-4,4-дифторбутан-1,3-диола



В перемешиваемый раствор 1-циклопропилэтан-1-она (20 г, 238 ммоль) в диэтиловом эфире (2000 мл) в атмосфере N_2 при -78°C медленно добавляли NaHMDS (119 мл, 238 ммоль) в течение периода времени 20 мин. Этот раствор затем перемешивали в течение 45 мин при -78°C. В раствор добавляли этил 2,2-дифторацетат (75 мл, 713 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 27°C и затем перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (80 мл) и промывали диэтиловым эфиром (100 мл). Водный слой подкисляли водн. HCl (1 н., 20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-циклопропил-4,4-дифторбутан-1,3-диола в виде бледно-желтого масла, 25 г (65%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta=6.07-5.87$ (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).

Получение 5-циклопропил-3-(дифторметил)-1Н-пиразола

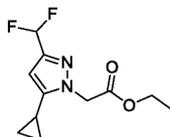


В перемешиваемый раствор 1-циклопропил-4,4-дифторбутан-1,3-диола (25 г, 154 ммоль) в этаноле (250 мл) при 27°C добавляли гидразин. H_2O (16,13 мл, 385 ммоль), затем по каплям добавляли соляную кислоту (0,18 мл, 5,92 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой тем-

пературе в течение 6 ч. Реакционную смесь контролировали методом ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире; RF: 0,2; детектирование: KMnO_4 -активное). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразола в виде желтой жидкости, 20 г (79%).

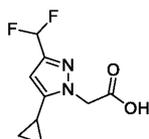
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =6.79-6.49 (m, 1H), 6.24-6.08 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.09-0.91 (m, 2H), 0.79-0.56 (m, 2H) ЖХ/МС: М+Н=159,11, чистота=96,91%.

Получение этил-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата



В перемешиваемый раствор 5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразола (20 г, 123 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при 27°C в атмосфере N_2 добавляли DIPEA (53,5 мл, 306 ммоль), затем добавляли этилбромацетат (27,3 мл, 245 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , подвижная фаза: 30% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,5 и KMnO_4 -активное). После завершения реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения в виде коричневого масла (30 г). Это вещество подвергли хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 80:20→70:30) с получением этил-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата в виде смеси региоизомеров, 25 г. Это вещество дополнительно очищали методом ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка=KROMOSIL PHENYL, 25×150 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока=25 мл/мин; температура=температура окружающей среды; градиент (минуты/% В)=0/10, 2/10, 10/30, 15/30, 15,2/100, 18/100, 18,2/10. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением водной смеси. Эту смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата в виде бледно-желтого масла, 2,1 г (24%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7.05-6.69 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 3H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.70-0.56 (m, 2H). ЖХ/МС: М+Н=245,31, чистота=98,89%.

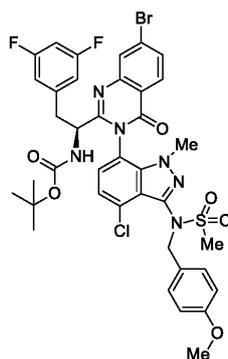
Получение 2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



В перемешиваемый раствор этил-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (2,1 г, 8,60 ммоль) в смеси ТНФ:метанол (5 мл:2 мл) при 27°C добавляли раствор LiOH (1,647 г, 68,8 ммоль) в воде (2 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , этилацетат; Rf: 0,1, УФ-неактивное и KMnO_4 -активное). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную водную смесь разбавляли водой (50 мл) и затем промывали этилацетатом (3×50 мл). Водный слой охлаждали до 0°C и затем доводили до pH 2 добавлением водн. HCl (2 н.). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением 2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества, 1,3 г (70%).

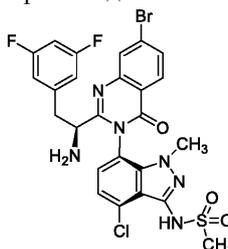
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =13.27-13.10 (m, 1H), 7.02-6.72 (m, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.71-0.58 (m, 2H). ЖХ/МС: М+Н=217,20, чистота=99,52%.

Получение трет-бутил-(S)-(1-(7-бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата



В раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)-пропановой кислоты (3,82 г, 12,66 ммоль), 2-амино-4-бромбензойной кислоты (3,01 г, 13,93 ммоль) и N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (5 г, 12,66 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли дифенилфосфит (9,80 мл, 50,6 ммоль). Полученную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню (70°C) и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь затем разбавляли EtOAc (приблизительно 500 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5M, 2×50 мл), затем водным раствором NaOH (1M, 3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (колонка с 330 г силикагеля, градиент гексаны:EtOAc 0:100→50:50) с получением трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (6,2 г, 7,22 ммоль, 57,1%-ный выход) в виде бледно-желтой твердой пены (неразделяемая смесь атропизомеров). ЖХ/МС: m/z=801,10 [M-tBu].

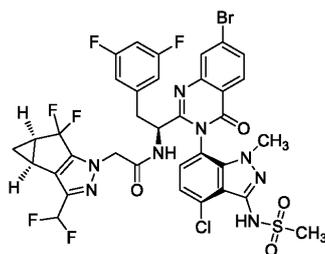
Получение (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (6,2 г, 7,22 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл, 260 ммоль), затем добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,770 мл, 8,67 ммоль). Полученный темно-красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ/МС в этот момент показала два пика, содержащих массу целевого продукта, что согласуется с присутствием двух диастереомерных атропизомеров (в соотношении приблизительно 30:70). Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток распределяли между EtOAc (300 мл) и водн. NaOH (1M, 30 мл). Водн. фазу тестировали и определили, что pH >=8,0. Органическую фазу выделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали тремя приблизительно равными порциями C18 хроматографией (колонка 275 г RediSep Gold, подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент 10-60% B за 30 мин). Фракции, содержащие основной атропизомер (элюирующийся вторым), объединяли, доводили до pH8 добавлением водн. 1M NaOH, экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом (насыщ. водн. NaCl), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали с получением целевого основного атропизомера, (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (2,4 г, 3,76 ммоль, 52%-ный выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.11 (d, J=8.55 Гц, 1H), 8.06 (d, J=1.53 Гц, 1H), 7.81 (dd, J=8.55, 1.83 Гц, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 1H), 6.75 (br d, J=7.02 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (dd, J=7.63, 5.19 Гц, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.81 (dd, J=13.43, 8.24 Гц, 1H). ЖХ/МС: m/z=637,05 [M+H]⁺.

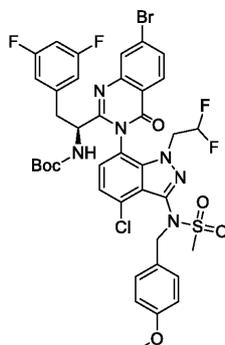
Получение N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида



В раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (2,08 г, 3,26 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты (0,861 г, 3,26 ммоль) и диизопропилэтиламина ("DIPEA") (1,709 мл, 9,78 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (30 мл) добавляли HATU (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат) (1,364 г, 3,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В смесь добавляли аммиак в метаноле (2M, 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0→30:70) с получением N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (2,5 г, 2,83 ммоль, 87%-ный выход).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.18 (d, J=8.24 Гц, 1H), 7.88 (d, J=1.53 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=8.55, 1.83 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.63 Гц, 1H), 6.57-6.83 (m, 4 H), 6.38 (br d, J=5.80 Гц, 2H), 4.71-4.80 (m, 1H), 4.63 (d, J=6.71 Гц, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.18 (dd, J=13.73, 6.10 Гц, 1H), 2.86 (dd, J=13.58, 7.48 Гц, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.09-1.16 (m, 1H). ЖХ/МС: m/z=883,05 [M+H]⁺.

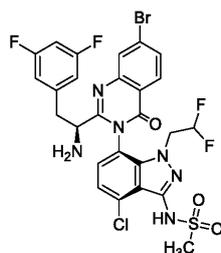
Получение трет-бутил-(S)-(1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата



В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)пропановой кислоты (15 г, 49,8 ммоль) и 2-амино-4-бромбензойной кислоты (10,76 г, 49,8 ммоль) в пиридине (150 мл) добавляли дифенилфосфит (9,64 мл, 49,8 ммоль) при 27°C. Смесь продували аргоном, и колбу затем герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали 27°C, и в смесь добавляли N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид. Колбу герметично закрывали, и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,4, УФ-активное). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 27°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 80:20→870:30) с получением трет-бутил-(S)-(1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества, 18 г (35%).

Выделенное вещество представляет собой смесь стереоизомеров. ЖХ/МС: M+H=907,18 и 909,12; чистота=89%.

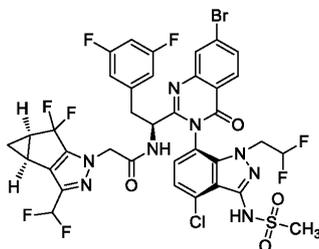
Получение (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксibenзил)метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (N8085-33-A2, 15 г, 14,70 ммоль) в DCM (150 мл) при 27°C в атмосфере N₂ добавляли TFA (150 мл, 1947 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин. В эту реакционную смесь добавляли трифторметансульфовую кислоту (15 мл, 169 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при 27°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 5% MeOH/DCM, Rf=0,4, УФ-активное). После завершения растворитель удаляли в слабом потоке азота. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл), промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (2×250 мл), рассолом (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС анализ этого твердого вещества обнаружил, что соотношение диастереоизомеров составляет 75,42%:21,47%. Неочищенное твердое вещество подвергали С18 обращенно-фазной колоночной хроматографии (подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде и В: 0,1% TFA в MeCN). Чистые фракции, содержащие основной диастереомер (атропизомер), объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный водный раствор делали щелочным добавлением водн. насыщ. NaHCO₃, затем экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества, 8,0 г (76%). ЖХ/МС: М+Н=687,34, чистота=96%. Это вещество дополнительно очищали с выделением основного энантиомера следующим образом: (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид (4,5 г, 6,28 ммоль) растворяли в смеси MeOH:MeCN (1:1, 170 мл). Раствор порциями подвергали разделению методом хиральной СФХ следующим образом: колонка=(R,R) WHELK-01, 30×250 мм, 5 микрон; растворитель А=сверхкритический CO₂; растворитель В=метанол; состав элюента=50% А:50% В; скорость потока=100 г/мин; противодействие=90 бар; впрыскиваемый объем=1,1 мл; детектирование=214 нм; время стека (stack time)=6,8 мин. Для каждого выделенного энантиомера полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением не совсем белого твердого вещества. (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид был выделен в виде пика, элюирующегося от 6 до 8 минуты, и было получено 2,1 г (48%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.11-8.05 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.41-6.14 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H). ЖХ/МС: М+Н=687,04, чистота=99%, хиральная ВЭЖХ: чистота=96%.

Получение N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида

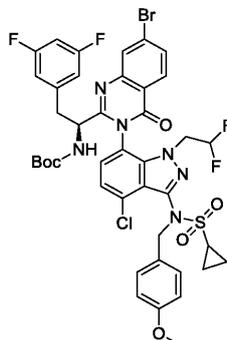


В раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (1,75 г, 2,52 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (0,739 г, 2,77 ммоль), НОВт гидрата (0,424 г, 2,77 ммоль) и EDC.HCl (0,579 г, 3,02 ммоль) в DMF (15 мл) при 27°C в атмосфере азота добавляли N-метилморфолин (2,215 мл, 20,15 ммоль). Раствор перемешивали при 27°C в течение 36 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,5, УФ-активное). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество выделяли филь-

рованием, промывали водой (50 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта. Это вещество обрабатывали EtOAc (20 мл), перемешивали в течение 15 мин, и затем твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили под вакуумом с получением N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 1,6 г (64%).

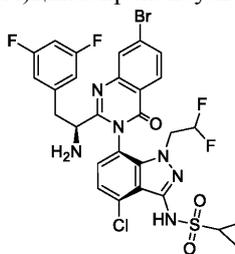
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=10.00 (br s, 1H), 9.23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.85 (dd, J=2,0, 2,1 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.92 (t, J=51,7 Гц, 1H), 6.61 (d, J=6,3 Гц, 2H), 6.11 (t, J=54,6 Гц, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.38 (tt, J=107, 2,9 Гц, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 1H). ЖХ/МС: М+Н=933,13, ЖХ/МС чистота=95%, ВЭЖХ чистота=96%, Хиральная ВЭЖХ чистота=97%.

Получение трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата



В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)пропановой кислоты (15 г, 49,8 ммоль) и 2-амино-4-бромбензойной кислоты (12,91 г, 59,7 ммоль) в пиридине (150 мл) в герметичной пробирке при 26°C добавляли дифенилфосфит (35,7 мл, 184 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием N₂ для каждого добавления реагентов. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 26°C, затем добавляли N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамид (N66734-90-A2, 20,49 г, 34,9 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3). Реакционную смесь охлаждали до 26°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали водн. лимонной кислотой (5% масс/об., 2×150 мл), затем рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой смолистой жидкости (40 г). Вышеуказанную процедуру повторяли, и неочищенный продукт обоих повторов объединяли. Это вещество затем подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 60:40→55:45) с получением трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (смесь диастереомеров) в виде желтого твердого вещества (42 г, 98%). ЖХ/МС: М+Н=933,88 и 935,88; чистота=76,91%.

Получение (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида

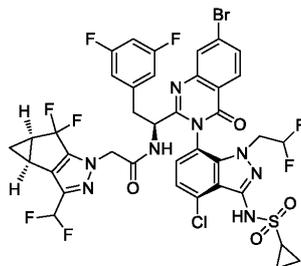


В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-1-(7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (14 г, 11,53 ммоль) в DCM (140 мл) при 27°C в атмосфере N₂ добавляли TFA (140 мл). Этот раствор перемешивали в течение 10 мин. В раствор добавляли трифторметансульфоновую кислоту (7,16 мл, 81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 27°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,2). Растворитель

удаляли в слабом потоке азота. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл), и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (2×150 мл), рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (12 г). Вышеуказанную процедуру повторяли еще два раза, и дополнительное неочищенное твердое вещество (2×14 г) объединяли с вышеуказанным. Объединенное вещество растворяли в дихлорметане (500 мл) и концентрировали с получением гомогенного неочищенного твердого вещества. Это вещество промывали смесью петролейный эфир:EtOAc (80:20) и затем сушили под вакуумом с получением коричневого твердого вещества (30 г). Это вещество затем подвергали C18 обращенно-фазной хроматографии в следующих условиях: колонка=RediSep Gold HP C18 275 г; подвижная фаза A=вода:MeCN:TFA (950:50:1); подвижная фаза B=вода:MeCN:TFA (50:950:1); скорость потока=80 мл/мин; профиль градиента (время/% B)=5/5, 5/10, 5/15, 10/20, 15/30, 20/40, 15/45, 10/50; температура=температура окружающей среды. Фракции основного пика собирали и концентрировали при пониженном давлении для удаления неводного растворителя. Полученный водн. раствор нейтрализовали добавлением насыщ. водн. NaHCO₃ (1000 мл), затем экстрагировали EtOAc (4×500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (единственный диастереомер) в виде не совсем белого твердого вещества. Это вещество затем подвергали очистке методом СФХ в следующих условиях: колонка/размеры=Chiralpak OX-H (30×250 мм, 5 мкм; растворитель A=жидкий CO₂; растворитель B=метанол с 0,5% диэтиламина; элюент=A:B (70:30); скорость потока=100,0 г/мин; противодавление=100,0 бар; детектирование=УФ (214 нм); впрыскиваемый объем=1,3 мл (93 мг/впрыскивание); 160 впрыскиваний. Два пика собирали по отдельности, и основной пик концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (единственный стереоизомер) в виде бледно-желтого твердого вещества, 7,5 г (20%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.11-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.38-6.19 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.3-3.20 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 4H). ЖХ/МС: M+H=712,94 и 714,94; чистота=98,37%, хиральная ВЭЖХ чистота=96%.

Получение N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида

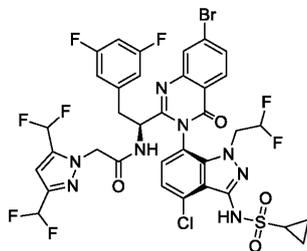


В перемешиваемый раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (500 мг, 0,700 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (N68084-15-A1, 185 мг, 0,700 ммоль) и НОВt (42,9 мг, 0,280 ммоль) в DMF (5 мл) при 27°C добавляли N-метилморфолин (0,308 мл, 2,80 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (242 мг, 1,261 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3, УФ-активное). После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой (70 мл) и затем перемешивали в течение 15 мин при 27°C. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Это неочищенное соединение подвергали хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc (98:2→50:50) с получением N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 550 мг (80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.99 (s, 1H), 9.24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.06-6.79 (m, 2H), 6.64-6.58

(m, 2H), 6.23-5.98 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 1H). ЖХ/МС анализ, метод F: RT (время удерживания)=6,74 мин, (M+H)=959,0 и 961,0; ЖХ/МС чистота=98%; Хиральная ВЭЖХ чистота=98%.

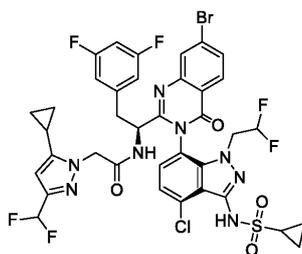
Получение (S)-2-(3,5-бис(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида



В раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (500 мг, 0,690 ммоль), 2-(3,5-бис(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (236 мг, 1,035 ммоль) и HOBt (190 мг, 1,242 ммоль) в DMF (10 мл) при 27°C добавляли N-метилморфолин (0,152 мл, 1,380 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (238 мг, 1,242 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин газом азотом. Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,2). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2×30 мл) и затем рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до суха с получением неочищенного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (700 мг). Это вещество подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 100:0→50:50) с получением (S)-2-(3,5-бис(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 500 мг (76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.99-9.94 (m, 1H), 9.31-9.25 (m, 1H), 8.14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.07-6.82 (m, 4H), 6.65-6.57 (m, 2H), 6.19-5.99 (m, 1H), 4.94-4.81 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 4H). ЖХ/МС: M+H=921,24 и 923,12; чистота=98,3%, хиральная ВЭЖХ чистота=99,46%.

Получение (S)-N-(1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида

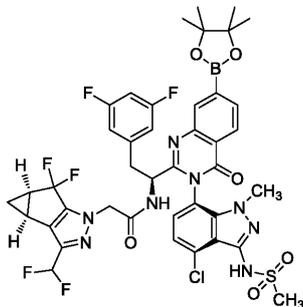


В раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (600 мг, 0,826 ммоль), 2-(3-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (179 мг, 0,826 ммоль) и HOBt (50,6 мг, 0,330 ммоль) в DMF (5 мл) при 27°C добавляли N-метилморфолин (0,363 мл, 3,30 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (285 мг, 1,487 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин газом азотом и затем перемешивали при 27°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (70 мл) и затем перемешивали в течение 30 мин при 27°C. Выпавшее в осадок твердое вещество выделяли фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением (S)-N-(1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида в виде бледно-желтого твердого вещества, 550 мг (68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=10.02-9.85 (m, 1H), 9.17-9.10 (m, 1H), 8.14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.86-6.59

(m, 3H), 6.20-5.98 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 4H), 0.75-0.64 (m, 2H), 0.57-0.46 (m, 2H). ЖХ/МС: М+Н=910,89 и 912,91; чистота=93,59%.

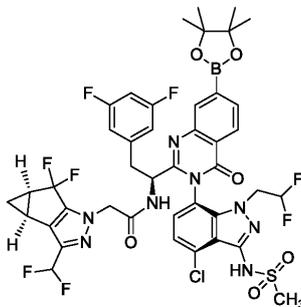
Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (1,00 г, 1,13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (431 мг, 1,70 ммоль), ацетат калия (333 мг, 3,39 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ("Pd(dppf)Cl₂") (83 мг, 0,113 ммоль). Колбу герметизировали резиновой прокладкой и затем помещали в атмосферу аргона. В колбу добавляли диоксан (23 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном, затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и адсорбировали на целит. Полученный порошок подвергали хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0→0:100 за 10 колоночных объема) с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (1,2 г, количественный выход). ЖХ/МС: во время ЖХ/МС анализа наблюдали как бороновую кислоту, так и борат. Условия: длина волны 1:220 нм, длина волны 2:254 нм; впрыскиваемый объем: 5,00 мкл; время останова: 4,00; время градиента: 3,0; начальный % В: 0, конечный % В: 100; общая скорость потока: 0,80 мл/мин; растворитель А: 95:5 вода:MeCN с 0,1% TFA, растворитель В: 5:95 вода:MeCN с 0,1% TFA; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм; результат: время удерживания (бороновое вещество): 2,112 мин, обнаруженная масса: 849,15 (М+Н); время удерживания (бороновый сложный эфир): 2,733 мин, обнаруженная масса: 931,25 (М+Н).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 8.26 (d, 1H, J=7,6 Гц), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6.7-6.7 (m, 3H), 6.35 (d, 2H, J=6,8 Гц), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.1-1.2 (m, 1H).

Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида

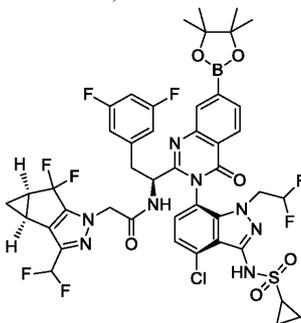


В сухую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (500 мг, 0,535 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (204 мг, 0,803 ммоль), ацетат калия (158 мг, 1,606 ммоль) и

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (39,2 мг, 0,054 ммоль). Колбу герметизировали прокладкой и затем помещали в атмосферу аргона (вакуумирование/заполнение $\times 3$). В колбу добавляли 1,4-диоксан (14 мл). Смесь дегазировали (вакуумирование/заполнение аргоном $\times 3$). Смесь затем перемешивали при 60°C в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на целит. Полученный порошок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (40 г силикагелевая колонка, гексаны:EtOAc 100:0 \rightarrow 50:50 за 10 колоночных объемов). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида, 520 мг (99%).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.2-8.3 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.28 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.9 (m, 4H), 6.00 (tt, 1H, J=4.1, 55,2 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.38 (dtd, 1H, J=4.2, 13.3, 15,2 Гц), 4.12 (q, 1H, J=7,2 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.0-2.0 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.0-1.1 (m, 1H).

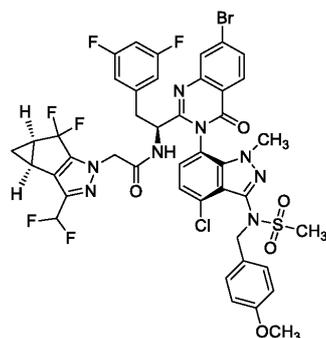
Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с] пиразол-1-ил)ацетамида



В сухую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (300 мг, 0,312 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (119 мг, 0,469 ммоль), ацетат калия (92 мг, 0,937 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (22,86 мг, 0,031 ммоль). Колбу герметизировали прокладкой и затем помещали в атмосферу аргона (вакуумирование/заполнение $\times 3$). В колбу добавляли диоксан (6,3 мл). Колбу снова помещали в атмосферу аргона (вакуумирование/заполнение $\times 3$). Полученную смесь перемешивали при 60°C всю ночь в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток адсорбировали на целит. Полученный порошок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0 \rightarrow 0:100 за 10 CV (колоночных объемов)) с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида, 220 мг (70%).

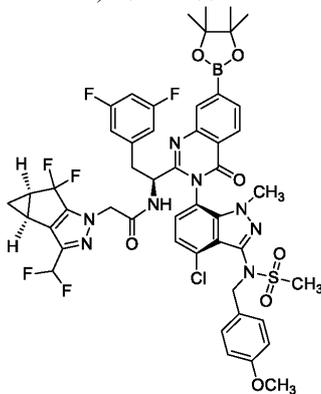
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.27 (d, 2H, J=6,2 Гц), 8.26 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H, J=1.0, 7,9 Гц), 7.41 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.55 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.01 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.74 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.68 (d, 1H, J=16,4 Гц), 4.59 (d, 1H, J=16,4 Гц), 4.38 (dd, 1H, J=4.2, 15,2 Гц), 4.12 (q, 1H, J=7,2 Гц), 3.91 (dd, 1H, J=3.9, 15,2 Гц), 3.68 (s, 1H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H).

Получение N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (0,276 мл, 2,036 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (1,5 г, 1,697 ммоль) и карбоната цезия (0,553 г, 1,697 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток затем подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 95:5→70:30) с получением N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида, 1,4 г (82%). Условия ЖХ/МС анализа: длина волны 1:220 нм; длина волны 2:254 нм; впрыскиваемый объем: 5,00 мкл; время останова: 4,50 мин; время градиента: 3,50 мин; начальный % В: 0; конечный % В: 100; общая скорость потока: 0,80 мл/мин; растворитель А: 95:5 вода:MeCN с 0,1% TFA; растворитель В: 5:95 вода:MeCN с 0,1% TFA; колонка=Acquity UPLC BEH C18, 2,1×100 мм, 1,7 мкм. Результат ЖХ/МС анализа: время удерживания: 3,536 мин, М+Н: 1003,05.

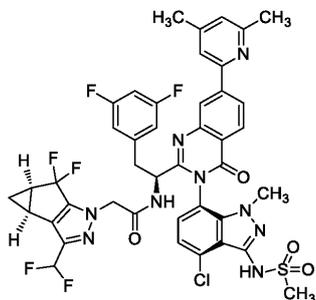
Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



N-((S)-1-((3P)-7-Бром-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (954 мг, 0,950 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (362 мг, 1,425 ммоль), ацетат калия (280 мг, 2,85 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (69,5 мг, 0,095 ммоль) объединяли сухими и дегазировали с использованием Ag. Затем их переносили в диоксан (19 мл) и снова дегазировали аргоном, и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь концентрировали, адсорбировали на целит, и полученный порошок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc 100:0→0:100 за 10 CV) с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида, 709 мг (71%). При ЖХ/МС анализе наблюдались как сложный эфир бороновой кислоты, так и бороновая кислота. Однако ^1H -ЯМР показал, что продукт полностью представляет собой сложный эфир бороновой кислоты. Условия ЖХ/МС анализа: длина волны 1:220 нм; длина волны 2: 254 нм; впрыскиваемый объем: 5,00 мкл; время останова: 2,50 мин; время градиента: 1,50 мин; начальный % В: 0; конечный % В: 100; общая скорость потока: 0,80 мл/мин; растворитель А: 95:5 вода:MeCM с 0,1% TFA; растворитель В: 5:95 вода:MeCM с

0,1% TFA; колонка=Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм. Результат ЖХ/МС анализа: время удерживания: 1,495 мин, М+Н: 969,15; время удерживания: 1,760 мин, М+Н: 1051,25.

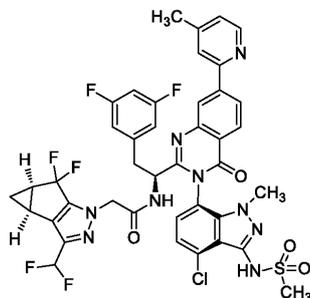
Получение соединения примера 1: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-бром-4,6-диметилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод C: время удерживания=1,36 мин; измеренный ион=910,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.46 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.38 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.24 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.71 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=2,1 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H).

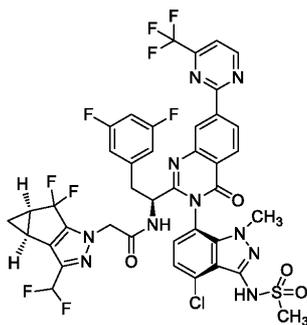
Получение соединения примера 2: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-бром-4-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод C: время удерживания=1,37 мин; измеренный ион=896,7 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.62 (d, 1H, J=5,7 Гц), 8.48 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.25 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.95 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.37 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.88 (d, 1H, J=5,1 Гц), 4.54 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

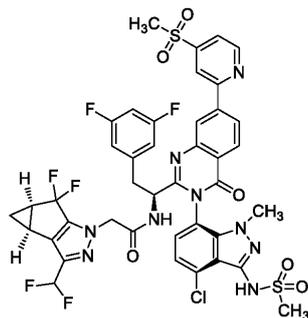
Получение соединения примера 3: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,48 мин; измеренный ион=951,7 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 9.31 (d, 1H, J=5,1 Гц), 9.02 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.76 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.46 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.92 (d, 1H, J=4,8 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.89 (t, 1H, J=4,6 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.9, 3,7 Гц).

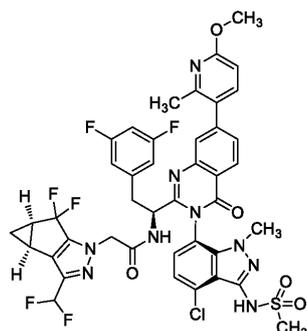
Получение соединения примера 4: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-(метилсульфонил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,3 мин; измеренный ион=960,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 9.11 (dd, 1H, J=0.9, 5,1 Гц), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H, J=1.6, 4,9 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.70 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.9-4.9 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

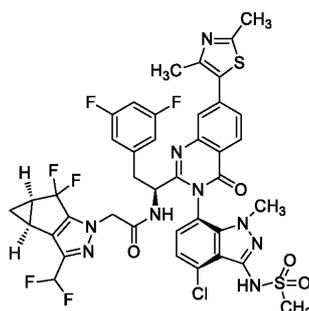
Получение соединения примера 5: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-бром-6-метокси-2-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=926,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.85 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.69 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 5H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.51 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11,3 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

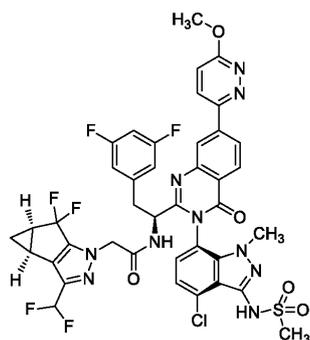
Получение соединения примера 6: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-2,4-диметилтиазола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания =1,37 мин; измеренный ион=916,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.35 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7.95 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.76 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=3.9, 7.6, 11,2 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

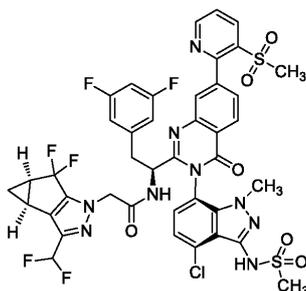
Получение соединения примера 7: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-бром-6-метоксипиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,33 мин; измеренный ион=913,7 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.54 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.44 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.29 (t, 2H, J=8,9 Гц), 7.39 (d, 1H, J=9,2 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 2H, J=54,7 Гц), 4.54 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.2, 13,9 Гц), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.43 (br dd, 2H, J=3.7, 6,1 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

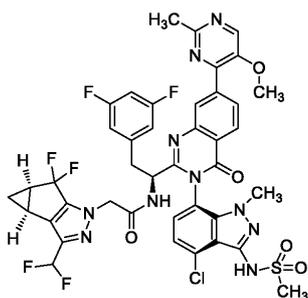
Получение соединения примера 8: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-(метилсульфонил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,27 мин; измеренный ион=960,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.98 (dd, 1H, J=1.8, 4,8 Гц), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.11 (d, 1H, J=2,1 Гц), 7.83 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=1,5 Гц), 3.67 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 3.01 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.2, 7.7, 11,4 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

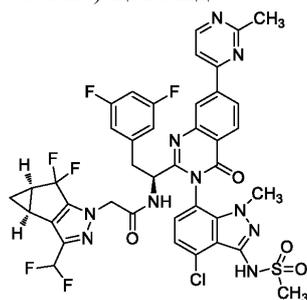
Получение соединения примера 9: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-5-метокси-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,32 мин; измеренный ион=927,9 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.24 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.69 (br t, 2H, J=54,8 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.76 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 10: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

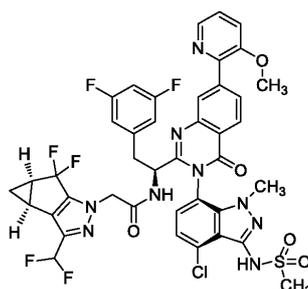


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания.

Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,32 мин; измеренный ион=897,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.86 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.70 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.24 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.85 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

Получение соединения примера 11: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

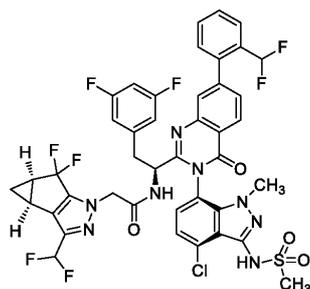


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-

хлор-3-метоксипиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=912,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.3-8.4 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.71 (dd, 1H, J=1.2, 8,3 Гц), 7.53 (dd, 1H, J=4.8, 8,3 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.79 (tt, 1H, J=2.3, 9,1 Гц), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.69 (br t, 2H, J=54,7 Гц), 4.54 (d, 2H, J=1,8 Гц), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 13,9 Гц), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11,3 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

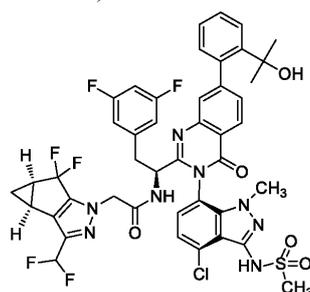
Получение соединения примера 12: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(дифторметил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-2-(дифторметил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(дифторметил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=931,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.88 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.86 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.33 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.25 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.9 (m, 5H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (dt, 1H, J=1.9, 3,8 Гц).

Получение соединения примера 13: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

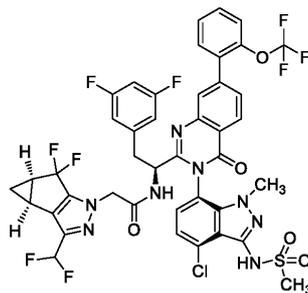


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-(2-бромфенил)пропан-2-ола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,42 мин; измеренный ион=939,9 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.26 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.79 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7.77 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.45 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7.33 (dt, 1H, J=1.2, 7,5 Гц), 7.25 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, J=1.3, 7,6 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.6-6.6 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.1, 13,9 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 14: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-

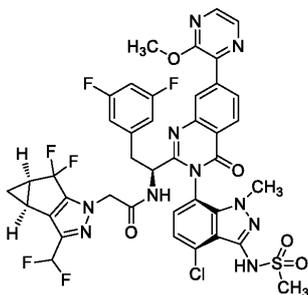
индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-2-(трифторметокси)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=965,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.38 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 7.99 (s, 1H), 7.77 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.67 (br d, 1H, J=7,2 Гц), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.31 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.89 (br d, 1H, J=6,0 Гц), 4.54 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (br d, 1H, J=0,9 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br d, 1H, J=3,6 Гц).

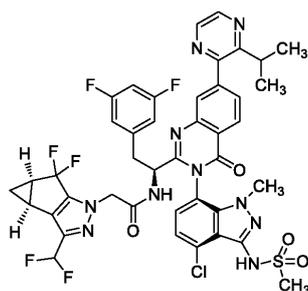
Получение соединения примера 15: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-метоксипиразина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=913,6 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.61 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 8.30 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2,2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 2H, J=54,8 Гц), 4.90 (br d, 1H, J=5,1 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

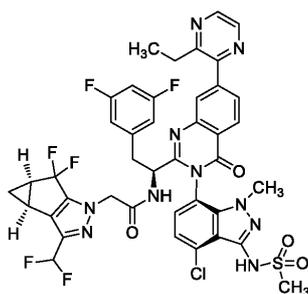
Получение соединения примера 16: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-изопропилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-изопропилпиразина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-изопропилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,41 мин; измеренный ион=925,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.71 (d, 1H, J=2,4 Гц), 8.60 (d, 1H, J=2,4 Гц), 8.44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8.01 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.80 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.26 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.68 (t, 2H, J=54,8 Гц), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.33 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

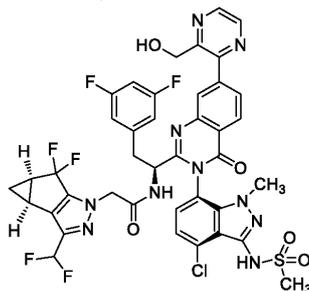
Получение соединения примера 17: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-этилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-этилпиразина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-этилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=911,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.68 (d, 1H, J=2,7 Гц), 8.63 (d, 1H, J=2,7 Гц), 8.44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8.06 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.84 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.00 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.3 (m, 3H), 1.00 (dt, 1H, J=1.8, 3,7 Гц).

Получение соединения примера 18: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(гидроксиэтил)пиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида

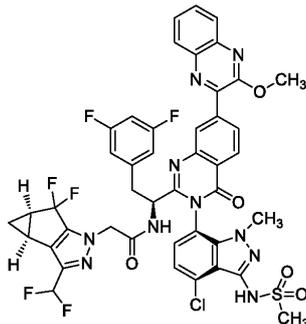


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием (3-хлорпиразин-2-ил)метанола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного

го в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(гидроксииметил)пирозин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,21 мин; измеренный ион=913,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.75 (s, 2H), 8.43 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 8.26 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.32 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.23 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.90 (br d, 1H, J=1,5 Гц), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (br d, 1H, J=3,3 Гц).

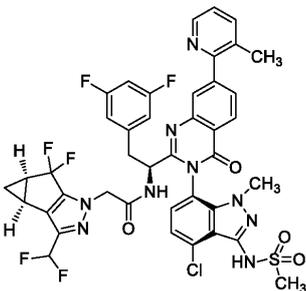
Получение соединения примера 19: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксихиноксалин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-метоксихиноксалина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксихиноксалин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=963,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.15 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.97 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.81 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7.71 (ddd, 1H, J=1.3, 7,0, 8,3 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.24 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.65 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.70 (br t, 2H, J=54,7 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, J=5.2, 14,2 Гц), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 20: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида

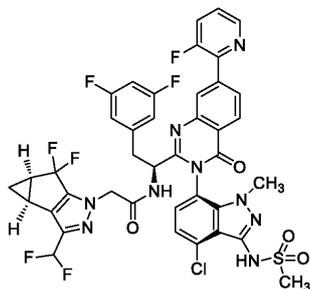


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-бром-3-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,29 мин; измеренный ион=896,7 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.5-8.6 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.00 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.90 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7.79 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.47 (dd, 1H, J=5.1, 7,7 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J=2,1 Гц), 3.71 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 21: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-

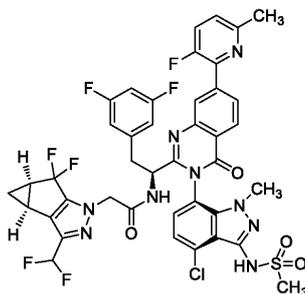
индазол-7-ил)-7-(3-фторпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-фторпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фторпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,38 мин; измеренный ион=900,7 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.64 (td, 1H, J=1.5, 4,7 Гц), 8.46 (t, 1H, J=1,5 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.24 (td, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.84 (ddd, 1H, J=1.5, 8.4, 11,3 Гц), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 2H, J=54,7 Гц), 4.9-4.9 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 22: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

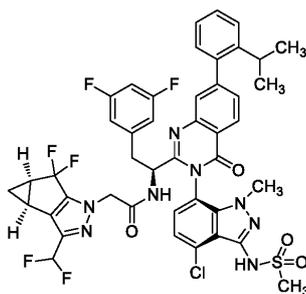


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-фтор-6-метилпиридина в качестве партнера сочетания.

Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,44 мин; измеренный ион=914,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.44 (t, 1H, J=1,3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.23 (td, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.69 (dd, 1H, J=8.5, 10,9 Гц), 7.42 (dd, 1H, J=3.3, 8,6 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 2H, J=54,8 Гц), 4.55 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.67 (s, 3H), 2.43 (td, 2H, J=3.6, 7,4 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

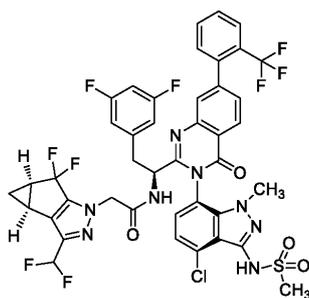
Получение соединения примера 23: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-2-изопропилбензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания =1,59 мин; измеренный ион=923,8 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.35 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.79 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.46 (dt, 1H, J=1.3, 7,5 Гц), 7.2-7.3 (m, 4H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.1-3.1 (m, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,3 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.24 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

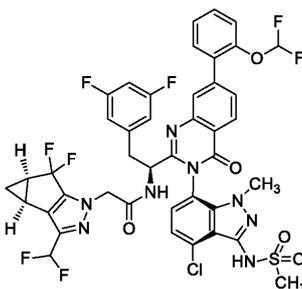
Получение соединения примера 24: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-2-(трифторметил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=949,9 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.35 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.91 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.85 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.78 (t, 1H, J=7,5 Гц), 7.70 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7.62 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.53 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

Получение соединения примера 25: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(дифторметокси)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида

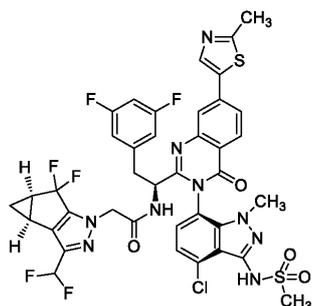


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-

бром-2-(дифторметокси)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(дифторметокси)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=947,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.35 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.02 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.79 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.62 (dd, 1H, J=1.6, 7,6 Гц), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.45 (dt, 1H, J=1.2, 7,6 Гц), 7.40 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-7.0 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2,4 Гц), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

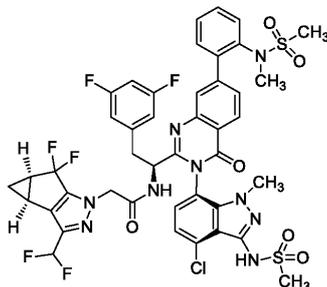
Получение соединения примера 26: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-2-метилтиазола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,34 мин; измеренный ион=902,7 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.32 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.30 (br d, 1H, J=7,2 Гц), 7.20 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (br dd, 2H, J=3.0, 6,0 Гц), 1.37 (br d, 1H, J=6,3 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 27: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

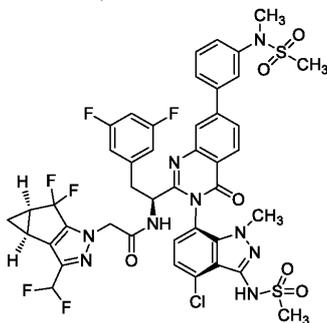


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием N-(2-бромфенил)-N-метилметансульфонамида в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=988,9 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.34 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7.99 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.74 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.6-7.6 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3,0 Гц), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 6H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 13,9 Гц), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=7,5

Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

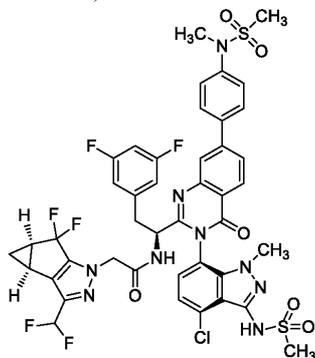
Получение соединения примера 28: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием N-(3-бромфенил)-N-метилметансульфонамида в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,36 мин; измеренный ион=988,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.39 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.14 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.90 (t, 1H, J=1,8 Гц), 7.80 (d, 1H, J=7,4 Гц), 7.64 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=6,0 Гц), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

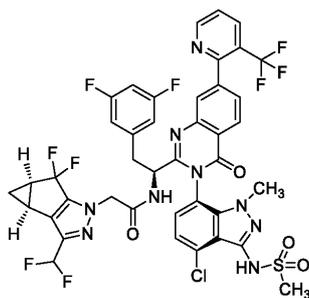
Получение соединения примера 29: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием N-(4-бромфенил)-N-метилметансульфонамида в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=988,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.37 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.14 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3,6 Гц), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.99 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,5 Гц), 1.36 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

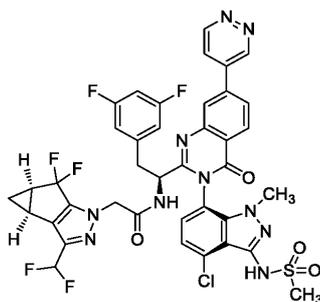
Получение соединения примера 30: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=950,8 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.95 (br d, 1H, J=4,5 Гц), 8.40 (br t, 2H, J=7,6 Гц), 7.99 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

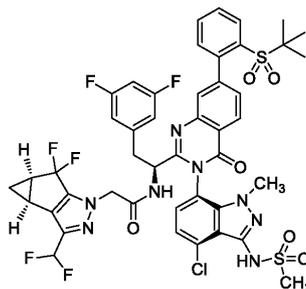
Получение соединения примера 31: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-бромпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,2 мин; измеренный ион=883,5 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 9.74 (dd, 1H, J=1.2, 2.4 Гц), 9.39 (dd, 1H, J=1.3, 5.5 Гц), 8.49 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.37 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.21 (dd, 1H, J=2.5, 5,5 Гц), 8.13 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.2, 14,2 Гц), 3.25 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.43 (ddd, 2H, J=3.9, 7.7, 11,3 Гц), 1.37 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 32: N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида

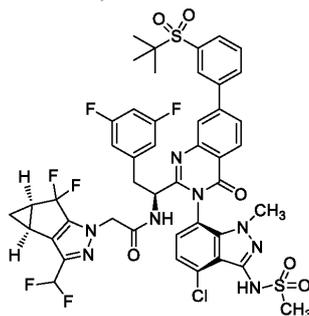


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-2-(трет-бутилсульфонил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение

ние указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,44 мин; измеренный ион=999,5 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.43 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.28 (t, 1H, J=1,6 Гц), 8.24 (td, 1H, J=1.1, 8,5 Гц), 8.17 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.03 (td, 1H, J=1.5, 7,8 Гц), 8.00 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.89 (t, 1H, J=7,9 Гц), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.57 (d, 2H, J=7,2 Гц), 3.63 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.45 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

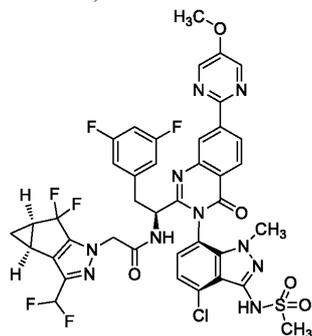
Получение соединения примера 33: N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-3-(трет-бутилсульфонил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,44 мин; измеренный ион=1001,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.27 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.18 (dd, 1H, J=1.2, 8,0 Гц), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.78 (dt, 1H, J=1.5, 7,7 Гц), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=1.2, 7,7 Гц), 7.31 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (br d, 1H, J=6,0 Гц), 6.69 (br t, 2H, J=54,8 Гц), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=8.9, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.37 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.21 (s, 9H), 1.0-1.0 (m, 1H).

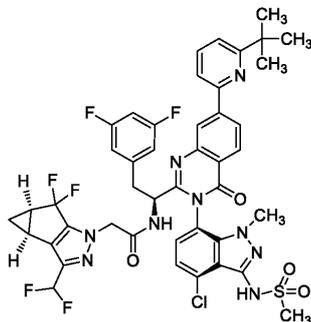
Получение соединения примера 34: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-5-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=913,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.63 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=2,7 Гц), 4.08 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (tdd, 1H, J=2.0, 3.8, 5,6 Гц).

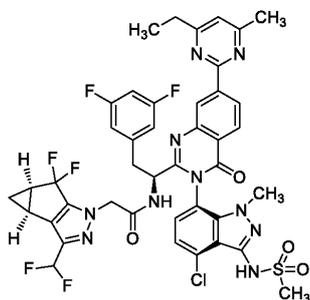
Получение соединения примера 35: N-((S)-1-(7-(6-(трет-бутил)пиридин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-(трет-бутил)-6-хлорпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(6-(трет-бутил)пиридин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,65 мин; измеренный ион=938,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.69 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H, J=1.2, 7,5 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.69 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.0, 3,7 Гц).

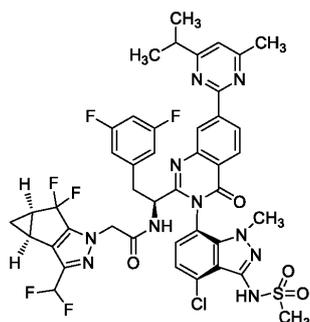
Получение соединения примера 36: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-этил-6-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,55 мин; измеренный ион=925,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.95 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.70 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.39 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J=6,0 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.92 (q, 2H, J=7,7 Гц), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3,7 Гц).

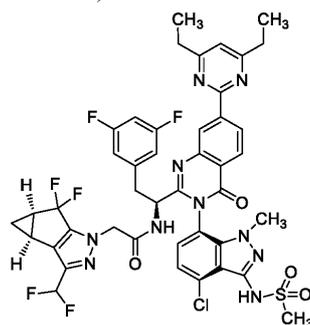
Получение соединения примера 37: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-изопропил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-изопропил-6-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-изопропил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,61 мин; измеренный ион=939,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.6-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (br s, 2H), 1.43 (d, 6H, J=7,2 Гц), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3,5 Гц).

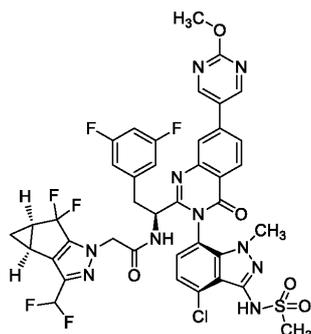
Получение соединения примера 38: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диэтилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4,6-диэтилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метокси-4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,62 мин; измеренный ион=939,5 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 8.97 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.73 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.93 (q, 4H, J=7,5 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.44 (t, 6H, J=7,6 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

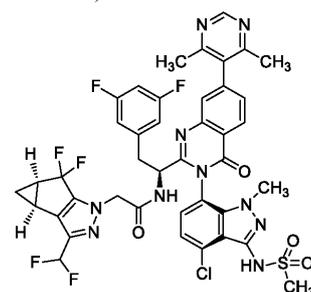
Получение соединения примера 39: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метокси-4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-2-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,33 мин; измеренный ион=913,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 9.07 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.18 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.98 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.31 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.5-4.5 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 40: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида

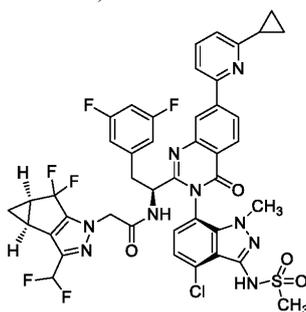


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-4,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,264 мин; измеренный ион=911,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.98 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.83 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.3-7.3 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (br t, 1H, J=54,7 Гц),

4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=4,2 Гц), 3.67 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.4 (m, 8H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

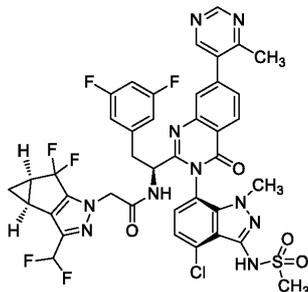
Получение соединения примера 41: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-циклопропилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-6-циклопропилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,55 мин; измеренный ион=922,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.58 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.43 (dt, 2H, J=2.1, 4,9 Гц), 2.2-2.2 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H).

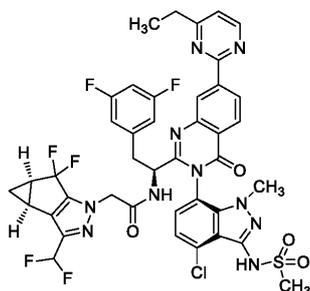
Получение соединения примера 42: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-4-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод С: время удерживания=1,27 мин; измеренный ион=897,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.97 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.74 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2,7 Гц), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,3 Гц), 2.63 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

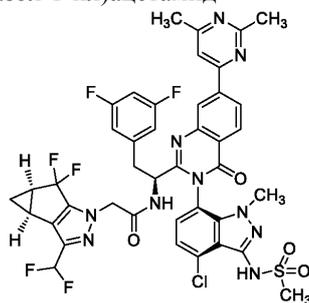
Получение соединения примера 43: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-этилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,48 мин; измеренный ион=911,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.71 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.41 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.32 (br d, 1H, J=7,4 Гц), 7.24 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.56 (d, 3H, J=5,4 Гц), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.98 (q, 2H, J=7,6 Гц), 2.43 (br d, 2H, J=4,5 Гц), 1.46 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1.35 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

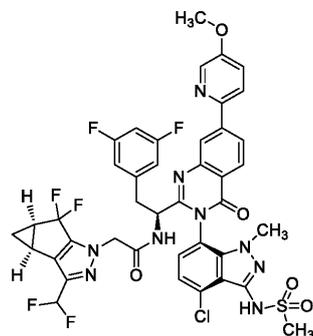
Получение соединения примера 44: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=911,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.67 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.64 (br dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.54 (d, 2H, J=2,7 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (d, 3H, J=11,0 Гц), 2.44 (br dd, 2H, J=4.3, 8,2 Гц), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3,7 Гц).

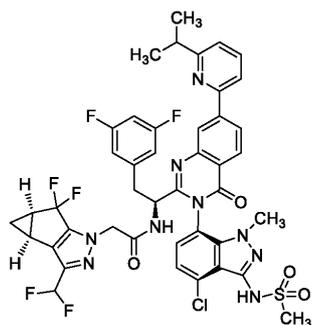
Получение соединения примера 45: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-5-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=912,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.46 (s, 1H), 8.47 (d, 2H, J=4,4 Гц), 8.36 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.25 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.07 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.59 (dd, 1H, J=3.0, 8,6 Гц), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.79 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.70 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.43 (br dd, 2H, J=4.8, 6,9 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

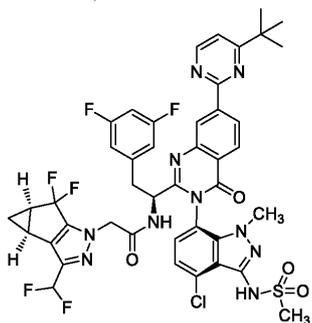
Получение соединения примера 46: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-изопропилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-6-изопропилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-изопропилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,58 мин; измеренный ион=924,5 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.62 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.80 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.69 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J=5,7 Гц), 3.63 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.1-3.3 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.43 (d, 6H, J=7,2 Гц), 1.36 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

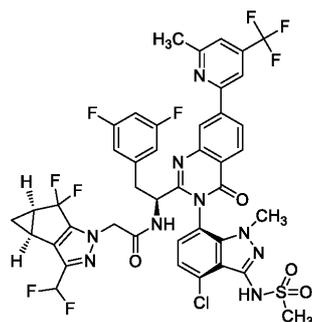
Получение соединения примера 47: N-((S)-1-(7-(4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-(трет-бутил)-2-хлорпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,59 мин; измеренный ион=939,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.62 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.56 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

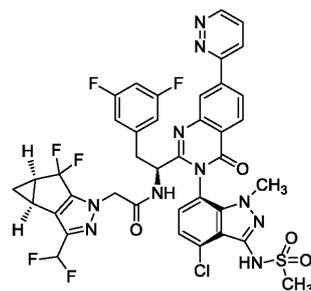
Получение соединения примера 48: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-6-метил-4-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,57 мин; измеренный ион=964,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.62 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.56 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

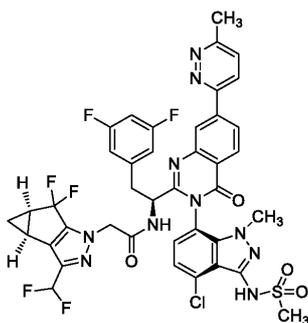
Получение соединения примера 49: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-хлорпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,25 мин; измеренный ион=883,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.28 (dd, 1H, J=1.5, 4,8 Гц), 8.63 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.45 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.37 (dd, 1H, J=6.9, 18,8 Гц), 8.38 (dd, 1H, J=10.3, 18,9 Гц), 7.92 (dd, 1H, J=5.1, 8,6 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.77 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.62 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 6.67 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=2,4 Гц), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

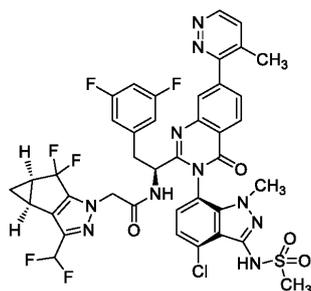
Получение соединения примера 50: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-хлор-6-метилпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,27 мин; измеренный ион=897,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.63 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.46 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.36 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.31 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.82 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=1,5 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, J=9.4, 13,9 Гц), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

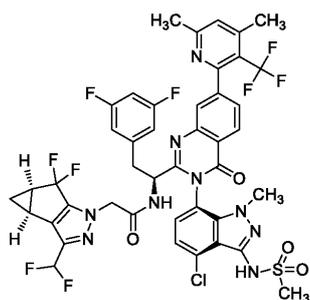
Получение соединения примера 51: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-хлор-4-метилпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,25 мин; измеренный ион=897,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) δ 9.15 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.47 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7.80 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7.33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2,7 Гц), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.51 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

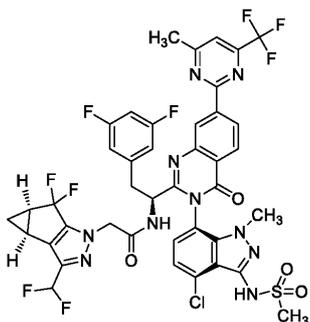
Получение соединения примера 52: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4,6-диметил-3-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметил-3-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=978,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.87 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.67 (dd, 1H, J=1.8, 8,0 Гц), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.62 (br dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.54 (d, 2H, J=4,5 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.6-2.7 (m, 7H), 2.42 (td, 2H, J=3.7, 7,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.6, 3,7 Гц).

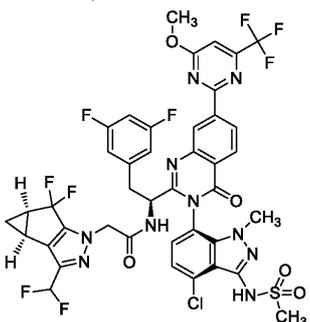
Получение соединения примера 53: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-метил-6-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=963,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.01 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.75 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.44 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.25 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br dd, 1H, J=1.3, 7,0 Гц), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3,5 Гц).

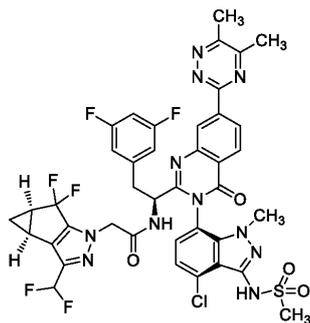
Получение соединения примера 54: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,58 мин; измеренный ион=979,4 (М-Н).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.0-9.0 (m, 1H), 8.71 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.60 (br dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br dd, 1H, J=1.3, 6,7 Гц), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3,3 Гц), 0.0-0.0 (m, 1H).

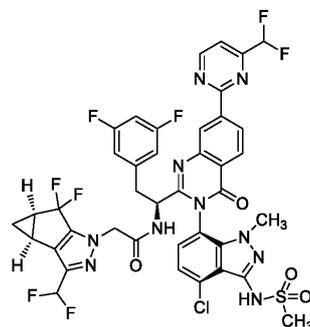
Получение соединения примера 55: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 3-хлор-5,6-диметил-1,2,4-триазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,36 мин; измеренный ион=910,3 (М-Н).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.95 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.69 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.28 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.21 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 2H, J=54,8 Гц), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (br d, 1H, J=4,5 Гц), 1.34 (br dd, 2H, J=1.2, 6,9 Гц), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

Получение соединения примера 56: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

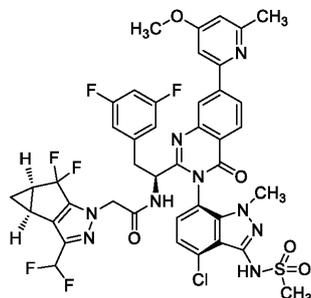


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-(дифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,43 мин; измеренный ион=933,4 (М+Н).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.19 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.98 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.76 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-7.0 (m, 5H),

4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=6,3 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br dd, 1H, J=1.2, 6,9 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

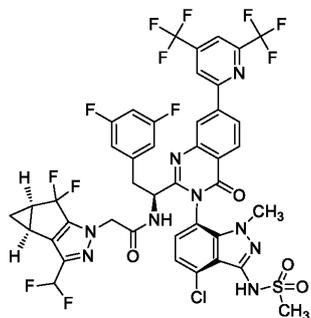
Получение соединения примера 57: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4-метокси-6-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,2 мин; измеренный ион=926,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.41 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.36 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.19 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.37 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7.28 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.1-7.2 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=1,8 Гц), 6.77 (br d, 1H, J=2,4 Гц), 6.68 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.61 (br dd, 2H, J=2.4, 8,3 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.1, 14,2 Гц), 2.63 (d, 3H, J=17,6 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7,6 Гц), 1.34 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3,3 Гц).

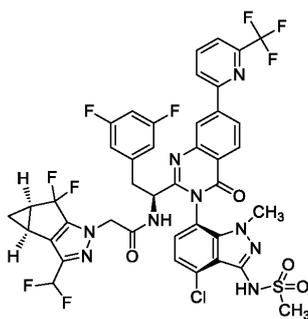
Получение соединения примера 58: N-((S)-1-(7-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-4,6-бис(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,6 мин; измеренный ион=1016,5 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.72 (t, 1H, J=1,2 Гц), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, J=1,2 Гц), 8.19 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7.20 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=7,2 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,3 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=3.6, 7,2 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3,9 Гц).

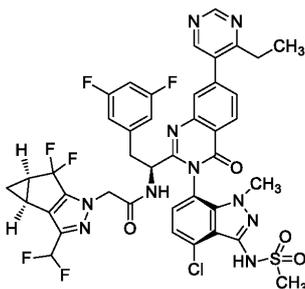
Получение соединения примера 59: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=948,4 (М-Н).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.66 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 3H), 8.22 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 7.88 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.28 (br d, 1H, $J=8,0$ Гц), 7.20 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, $J=2,2, 8,2$ Гц), 6.67 (br t, 2H, $J=54,7$ Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.41 (br dd, 2H, $J=3,7, 7,3$ Гц), 1.34 (br d, 1H, $J=5,4$ Гц), 0.99 (br dd, 1H, $J=1,9, 3,7$ Гц).

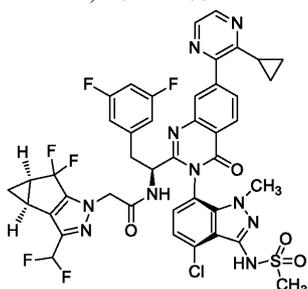
Получение соединения примера 60: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 5-бром-4-этилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,32 мин; измеренный ион=911,4 (М+Н).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (br d, 1H, $J=8,3$ Гц), 7.90 (s, 1H), 7.69 (br d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.29 (br s, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.23 (br s, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.89 (br d, 2H, $J=7,7$ Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.34 (br d, 1H, $J=6,0$ Гц), 1.28 (br t, 4H, $J=7,5$ Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 61: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-циклопропилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид

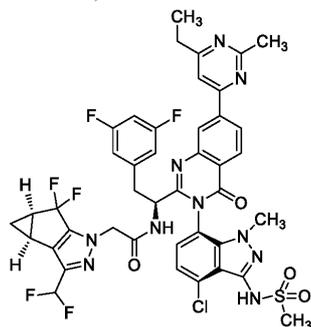


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-

хлор-3-циклопропилпиразина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-циклопропилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,44 мин; измеренный ион=923,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.5-8.6 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J=2,4 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.18 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, J=2.4, 8,0 Гц), 6.66 (t, 1H, J=54,8 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=4,2 Гц), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.40 (br dd, 2H, J=4.3, 7,3 Гц), 2.24 (s, 1H), 1.34 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 1.25 (qd, 2H, J=3.2, 4,7 Гц), 1.0-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 1H).

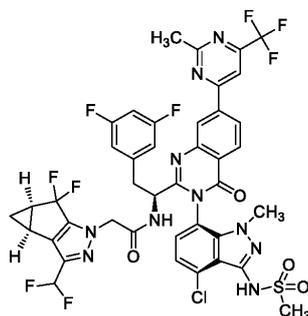
Получение соединения примера 62: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-6-этил-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,43 мин; измеренный ион=925,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.65 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, J=3,3 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.48 (br dd, 3H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.23 (s, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.9-2.9 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.40 (t, 4H, J=7,6 Гц), 0.9-1.0 (m, 1H).

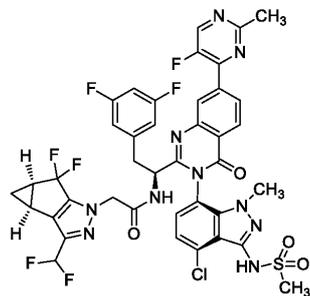
Получение соединения примера 63: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-метил-6-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=963,3 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.75 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.28 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.21 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, J=4,2 Гц), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.26 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,3 Гц), 2.92 (s, 3H), 2.42 (br dd, 2H, J=4.0, 8,2 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 64: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

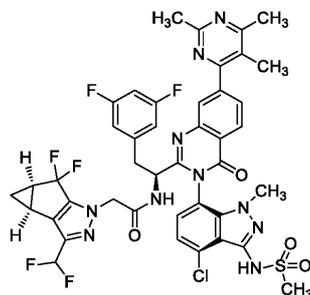


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-5-фтор-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания.

Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,39 мин; измеренный ион=913,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.78 (d, 1H, J=3,3 Гц), 8.59 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.30 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=5,7 Гц), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=4.8, 14,0 Гц), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.81 (d, 3H, J=0,9 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=3.9, 7,5 Гц), 1.34 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

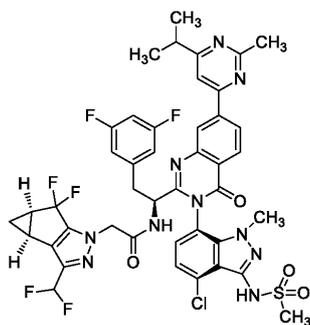
Получение соединения примера 65: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2,5,6-триметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,32 мин; измеренный ион=925,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.40 (d, 1H, J=7,9 Гц), 8.00 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J=1.5, 8,0 Гц), 7.30 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.77 (br d, 1H, J=2,4 Гц), 6.67 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.51 (d, 2H, J=2,7 Гц), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.6-2.6 (m, 3H), 2.40 (br d, 2H, J=3,9 Гц), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 1H), 0.98 (br d, 1H, J=3,3 Гц).

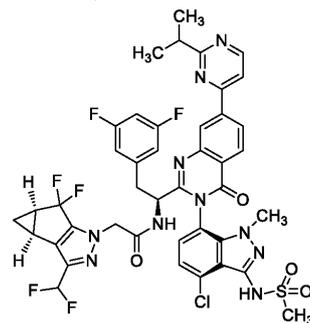
Получение соединения примера 66: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-изопропил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-6-изопропил-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-изопропил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=939,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.63 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,8 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3,6 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.48 (dd, 2H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.42 (br dd, 2H, J=4.3, 8,2 Гц), 1.40 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3,4 Гц).

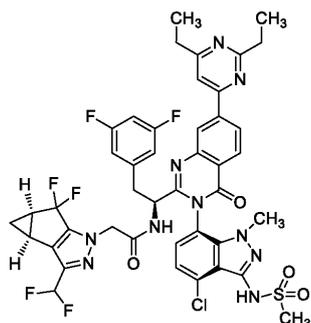
Получение соединения примера 67: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-изопропилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,47 мин; измеренный ион=925,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.86 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.74 (t, 1H, J=1,2 Гц), 8.42 (d, 2H, J=1,2 Гц), 7.99 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6,0 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.46 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.33 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

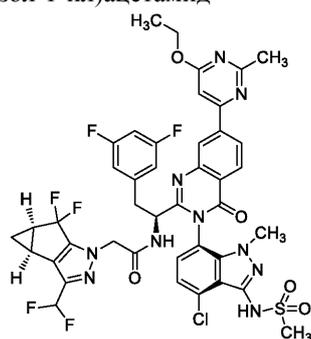
Получение соединения примера 68: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диэтилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2,6-диэтилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диэтилпиридин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=939,5 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.7-8.7 (m, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.53 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.48 (br dd, 2H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.91 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7,9 Гц), 1.3-1.5 (m, 7H), 0.99 (br dd, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

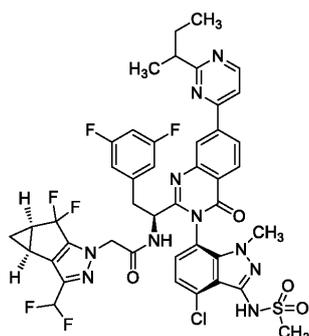
Получение соединения примера 69: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-6-этокси-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,53 мин; измеренный ион=941,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.55 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.28 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.5-4.5 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.48 (br d, 1H, J=19,4 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=2.2, 3.9, 5,8 Гц), 1.45 (t, 2H, J=7,2 Гц), 1.34 (s, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

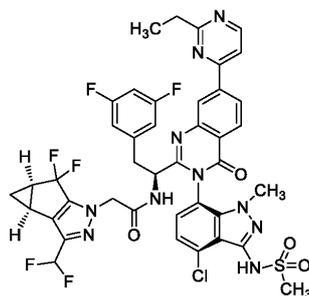
Получение соединения примера 70: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(втор-бутил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-(втор-бутил)-4-хлорпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((1S)-1-(7-(2-(втор-бутил)пиримидин-4-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,52 мин; измеренный ион=939,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.86 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.42 (t, 2H, J=1,3 Гц), 7.99 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,5 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.67 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=6,9 Гц), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.46 (d, 1H, J=4,8 Гц), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.41 (br dd, 2H, J=3.9, 7,5 Гц), 2.01 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.43 (d, 3H, J=7,2 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 4H).

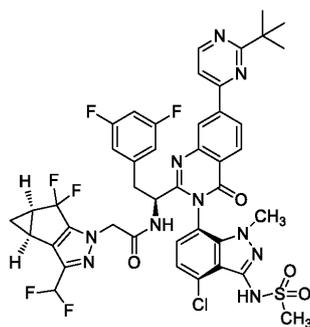
Получение соединения примера 71: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-этилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-этилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-этилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=911,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.85 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.00 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.29 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.53 (br d, 2H, J=4,2 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.47 (t, 3H, J=7,7 Гц), 1.34 (br d, 1H, J=6,0 Гц), 0.99 (br s, 1H).

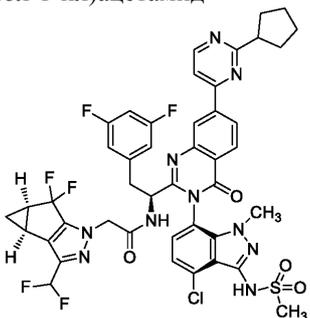
Получение соединения примера 72: N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)-(3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-(трет-бутил)-4-хлорпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,56 мин; измеренный ион=939,4 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.87 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 8.8-8.8 (m, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, $J=4,8, 14,0$ Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, $J=9,4, 14,2$ Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.5-1.5 (m, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

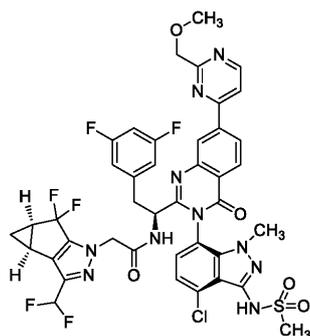
Получение соединения примера 73: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклопентилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-циклопентилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклопентилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,55 мин; измеренный ион=951,5 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.84 (d, 1H, $J=5,1$ Гц), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.97 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 7.29 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.22 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, $J=6,6$ Гц), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, $J=9,5, 14,0$ Гц), 2.41 (br dd, 2H, $J=4,0, 7,3$ Гц), 2.2-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.95 (br dd, 2H, $J=3,3, 5,1$ Гц), 1.8-1.8 (m, 2H), 1.33 (br d, 1H, $J=5,7$ Гц), 0.98 (br dd, 1H, $J=1,8, 3,6$ Гц).

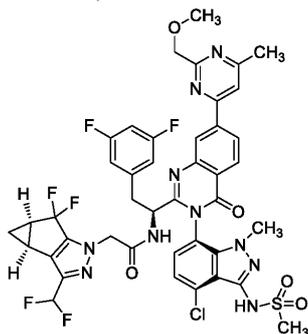
Получение соединения примера 74: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-(метоксиметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,3 мин; измеренный ион=927,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.94 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J=1,2 Гц), 8.10 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.29 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.20 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3,3 Гц), 3.6-3.6 (m, 7H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14,3 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 8,2 Гц), 1.33 (s, 1H), 0.98 (br dd, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

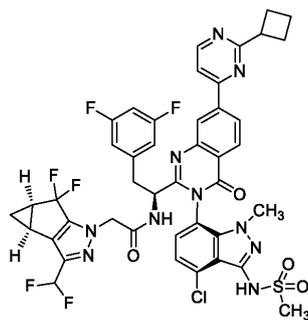
Получение соединения примера 75: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(метоксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-(метоксиметил)-6-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(метоксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,34 мин; измеренный ион=941,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.70 (t, 1H, J=1,0 Гц), 8.41 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.20 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.52 (d, 2H, J=3,3 Гц), 3.6-3.6 (m, 6H), 3.48 (dd, 1H, J=5.1, 14,0 Гц), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 13,9 Гц), 2.7-2.7 (m, 3H), 2.41 (br dd, 2H, J=4.2, 8,0 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3,4 Гц).

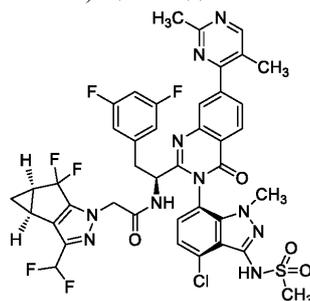
Получение соединения примера 76: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклобутилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-циклобутилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклобутилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=937,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.85 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J=1,5 Гц), 7.98 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.29 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.22 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J=6,6 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.48 (br dd, 2H, J=4.8, 14,0 Гц), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.4-2.4 (m, 2H), 2.2-2.2 (m, 1H), 2.06 (br d, 1H, J=1,2 Гц), 1.33 (br d, 1H, J=5,4 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

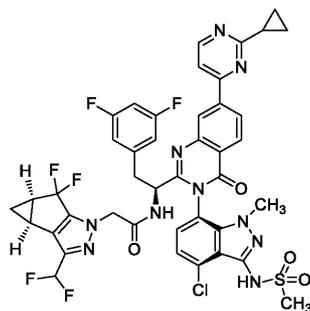
Получение соединения примера 77: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,5-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2,5-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,5-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,32 мин; измеренный ион=911,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.08 (d, 1H, J=1,5 Гц), 7.87 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3,6 Гц), 3.62 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, J=5.1, 14,0 Гц), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.75 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 5H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

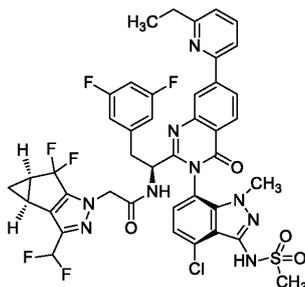
Получение соединения примера 78: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-2-циклопропилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-циклопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,43 мин; измеренный ион=923,6 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.75 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.66 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6,0 Гц), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 79: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-бром-6-этилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=910,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.53 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.37 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8.29 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J=2.2, 6,4 Гц), 7.28 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.18 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=4,2 Гц), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.95 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7,6 Гц), 1.41 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1.34 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Альтернативное получение N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида

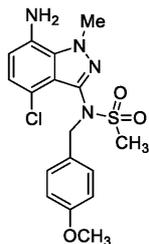
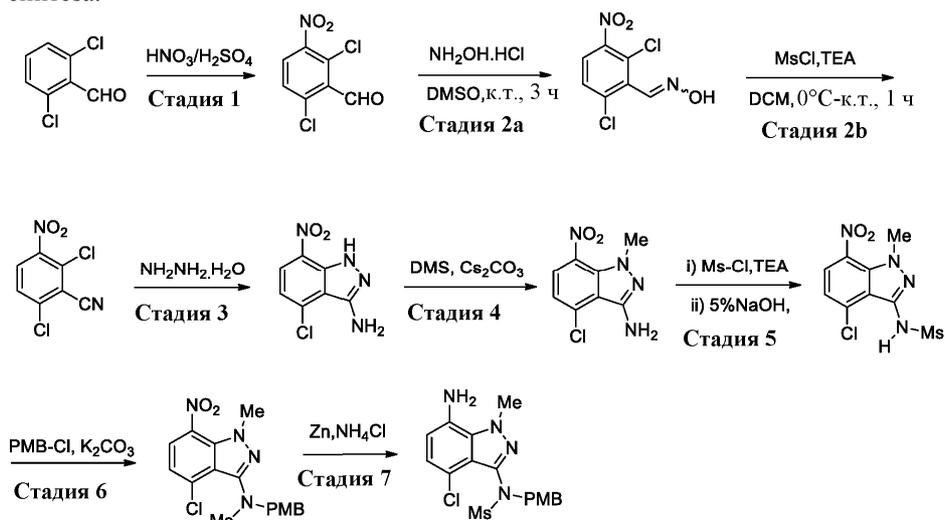
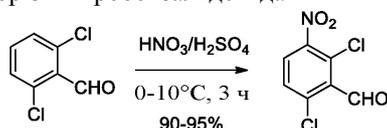


Схема синтеза:



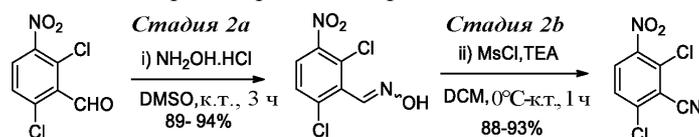
Стадия 1. Получение 2,6-дихлор-3-нитробензальдегида



В раствор серной кислоты (H_2SO_4) (5,63 л, 4,5 об.) в круглодонной колбе при $0-5^\circ\text{C}$ порциями добавляли 2,6-дихлорбензальдегид (1,25 кг, 7,10 моль, 1,0 экв.) при температуре ниже 15°C . Реакционную массу перемешивали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Раствор свежеприготовленной смеси для нитрования [приготовленный из конц. H_2SO_4 (0,425 л, 0,34 об.) и 70% HNO_3 (0,85 кг, 13,49 моль, 1,30 экв.) при 0°C] добавляли в вышеуказанную реакционную смесь при температуре ниже 10°C [Примечание: Реакция является слегка экзотермической ($3-6^\circ\text{C}$), поэтому предпочтительно проводить добавление при более низкой температуре]. Реакционную смесь перемешивали при $5-10^\circ\text{C}$ в течение 2-3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной водой (18,75 л, 15 об.) при температуре ниже 25°C . Затем реакционную массу оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (2,5 л, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Неочищенное влажное твердое вещество вначале сушили на воздухе, затем в сушильном шкафу при $50-55^\circ\text{C}$ в течение 10-12 ч (до влагосодержания не более 5,0%) с получением высушенного указанного в заголовке продукта, 2,6-дихлор-3-нитробензальдегида (1,44 кг, 92%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H).

Стадия 2. Получение 2,6-дихлор-3-нитробензонитрила



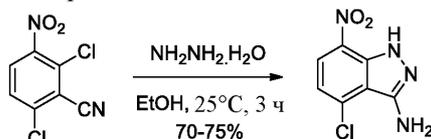
Стадия-2а. В раствор DMSO (5,9 л, 5,0 об.) в круглодонной колбе добавляли 2,6-дихлор-3-нитробензальдегид (1,17 кг, 5,31 моль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли гидросиламина гидрохлорид (0,63 кг, 9,04 моль, 1,70 экв.), и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) реакционную массу гасили добавлением ледяной воды (18,0 л, 15,0 об.) со скоростью, достаточной для поддержания температуры ниже 30°C (наблюдение: при добавлении воды образовывалось твердое вещество). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 60-90 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой (2,5 л, 2,0 об.), затем промывали смесью ацетона и гексанов (6,0 л, соотношение 1:1). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное твердое вещество вначале сушили на воздухе и затем в конце сушили в сушильном шкафу при $50-55^\circ\text{C}$ в течение 10-12 ч (до влагосодержания не более 1,0%) с получением высушенного целевого продукта, 2,6-дихлор-3-нитробензальдегида оксима (1,22 кг, 92%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества. Неочищенный продукт (который содержал 10-20% 2,6-дихлор-3-нитробензонитрила) напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-2б. В перемешиваемый раствор неочищенного оксима (его получение описано выше, 1,13

кг, 4,80 моль, 1,0 экв.) в DCM (9,04 л, 8,0 об.) при 0-5°C добавляли триэтиламин ("ТЕА", 1,02 кг, 10,09 моль, 2,1 экв.). После перемешивания в течение 5 минут медленно добавляли метансульфонилхлорид (0,60 кг, 5,29 моль, 1,1 экв.) (Замечание: во время добавления отмечается экзотермия) при 15°C. Затем реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30-45 мин. После завершения реакции (протекание реакции контролировали методом ТСХ; подвижная фаза: 20% этилацетата в гексанах) реакционную массу разбавляли водой (6,78 л, 6,0 об.), органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3,4 л, 3,0 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (5,65 л, 5,0 об.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное неочищенное твердое вещество растирали с гексанами (4,50 л, 4,0 об.) при комнатной температуре. Влажное вещество сушили в сушильном шкафу при 50-55°C в течение 5-6 ч с получением высушенного продукта, 2,6-дихлор-3-нитробензонитрила (0,95 кг, 91%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H).

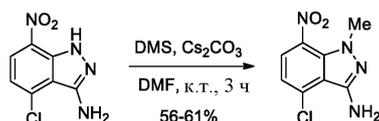
Стадия 3. Получение 4-хлор-7-нитро-1H-индазол-3-амина



В перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-3-нитробензонитрила (750,0 г, 3,45 моль, 1,0 экв.) в этаноле (7,5 л, 10,0 об.) при 15-20°C медленно добавляли гидразингидрат (519,0 г, 10,36 моль, 3,0 экв.), поддерживая температуру реакционной массы ниже 25°C (Замечание: добавление слегка экзотермическое, и при добавлении начинается образование твердого вещества). Температуру реакционной смеси медленно поднимали до комнатной температуры, и затем смесь перемешивали в течение 3 ч (Замечание: количество твердого вещества увеличивается за это время). После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь разбавляли водой (7,5 л, 10,0 об.) и дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (2,25 л, 3,0 об.). Влажное твердое вещество промывали смесью ацетона (1,875 л, 2,5 об.) и гексанов (1,875 л, 2,5 об.) в соотношении 1:1. Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное твердое вещество в конце сушили в сушильном шкафу в течение 7-8 ч при 50°C (до достижения влагосодержания ниже 1,5%) с получением высушенного продукта, 4-хлор-7-нитро-1H-индазол-3-амина (549,0 г, 75%-ный выход), в виде твердого вещества кирпично-красного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=8.40$ Гц, 1H), 4.73 (bs, 2H).

Стадия 4. Получение 4-хлор-1-метил-7-нитро-1H-индазол-3-амина

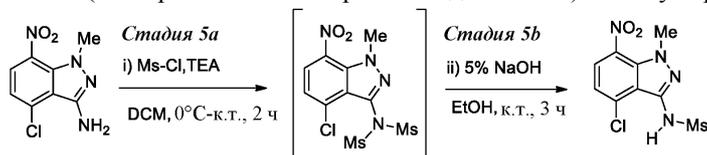


В перемешиваемый раствор 4-хлор-7-нитро-1H-индазол-3-амина (500 г, 0,42 моль, 1,0 экв.) в DMF (5,0 л, 10,0 об.) при 5-10°C медленно добавляли карбонат цезия (Cs_2CO_3) (1,91 кг, 5,88 моль, 2,5 экв.), поддерживая температуру реакционной массы ниже 10°C. После перемешивания в течение 5-10 мин добавляли диметилсульфат (326,3 г, 2,59 моль, 1,1 экв.), поддерживая температуру реакционной массы ниже 10°C (Примечание: медленное добавление является предпочтительным для получения более благоприятной регио-селективности). Затем реакционную температуру медленно поднимали до комнатной температуры, и перемешивание продолжали еще 2 ч при этой температуре. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) реакционную массу гасили добавлением ледяной воды (15,0 л, 30,0 об.), и полученную смесь затем перемешивали в течение 6-8 ч при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (1,5 л, 3,0 об.). Влажное твердое вещество промывали IPA (изопропиловый спирт) (1,5 л, 3,0 об.), затем гексанами (1,0 л, 2,0 об.).

Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное твердое вещество сушили в сушильном шкафу в течение 7-8 ч при 50°C (до достижения влагосодержания ниже 1,0%). Выделенное вещество, 4-хлор-1-метил-7-нитро-1H-индазол-3-амин (319,0 г, 60%-ный выход), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=8.32$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J=8.24$ Гц, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

Стадия 5. Получение N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида

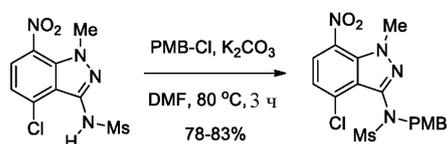


Стадия 5а. В раствор 4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-амин (625,0 г, 2,76 моль, 1,0 экв.) в DCM (6,25 л, 10,0 об.) при 0-5°C добавляли триэтиламин (TEA) (837,0 г, 8,27 моль, 3,0 экв.), затем добавляли 4-диметиламинопиридин (DMAP) (20,60 г, 0,165 моль, 0,06 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 5-10 мин, затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (MsCl) (790,0 г, 6,89 моль, 2,5 экв.), поддерживая температуру реакционной массы ниже 10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5-2,0 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь разбавляли водой (6,25 л, 10,0 об.) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (6,25 л, 10,0 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (1,25 л, 2,0 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Это твердое вещество растирали с гексанами (1,25 л, 2,0 об.) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения, N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида, который напрямую использовали на следующей стадии.

(ii) В перемешиваемый раствор N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (полученного выше) в этаноле (10,5 л, 20,0 об.) при комнатной температуре медленно добавляли 5%-ный водный раствор NaOH (4,38 л, 7,0 об.) [Примечание: медленное добавление через капельную воронку является предпочтительным]. Реакционную массу перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) [приготовление образца для анализа методом ТСХ: примерно 1,0 мл образца подкислить водн. 2,0 н. HCl до достижения pH: 2-3, экстрагировать его этилацетатом и анализировать органический слой методом ТСХ] реакционную массу охлаждали до 0-5°C, и pH доводили до 2-3 добавлением водн. 2,0 н. HCl (3,13 л, 5,0 об.), поддерживая реакционную температуру ниже 10°C [Примечание: при добавлении HCl происходило осаждение и увеличивалось при перемешивании]. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5-2,0 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (1,25 л, 2,0 об.), после чего промывали гексанами (1,25 л, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное вещество сушили в сушильном шкафу при 50°C в течение 6-7 ч (до достижения влагосодержания ниже 1,0%) с получением высушенного продукта, N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (640,0 г, 76%), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=8.32 Гц, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.17 (d, J=8.28 Гц, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

Стадия 6. Получение N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В смесь N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (635,0 г, 2,08 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (359,0 г, 2,30 моль, 1,1 экв.) в DMF (6,35 л, 10,0 об.) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (374,7 г, 2,70 моль, 1,3 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 80-90°C и выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в ледяную воду (19,05 л, 30,0 об.) [Примечание: во избежание комкования по мере осаждения продукта медленное гашение при энергичном перемешивании является предпочтительным]. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой (1,90 л, 3,0 об.), затем твердое вещество промывали гексанами (1,27 л, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Выделенное твердое вещество растворяли в этилацетате (12,7 л, 20,0 об.) и добавляли древесный уголь (63,5 г). Смесь нагревали до 60-70°C и затем перемешивали в течение 30-45 минут при этой температуре. Горячую (40-50°C) смесь фильтровали через слой целлита, и слой целита затем экстрагировали этилацетатом (3,17 л, 5,0 об.). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при пониженном давлении при температуре ниже 50°C. Этилацетат (0,635 л, 1,0 об.) добавляли к твердому веществу при комнатной температуре. Полученную суспензию твердого вещества перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали гексанами (1,27 л, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 45-60 мин с получением продукта, N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (705,0 г, 80%-ный выход), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.99 (d, J=8.24 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8.68 Гц, 2H), 7.19 (d, J=8.24 Гц, 1H), 6.80 (d, J=8.44 Гц, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Стадия 7. Получение N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1Н-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемую суспензию порошка цинка (540,0 г, 8,23 моль, 10,0 экв.) в смеси THF (3,50 л, 10,0 об.) и воды (7,0 л, 20,0 об.) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (NH₄Cl) (449,0 г, 8,23 моль, 10,0 экв.). В эту смесь добавляли N-(4-хлор-1-метил-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (350 г, 0,823 моль, 1,0 экв.) в THF (7,0 л, 20,0 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 ч. После завершения реакции (контролировали без остановки процесса методом ТСХ/ВЭЖХ) смесь разбавляли этилацетатом (3,5 л, 10,0 об.) и водой (1,12 л, 2,5 об.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную массу фильтровали через фильтр из целлита, промывая этилацетатом (1,75 л, 5,0 об.). Двухфазный фильтрат собирали, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3,50 л, 10,0 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (3,50 л, 10 об.), сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. К этому неочищенному продукту добавляли МТВЕ (3,25 л, 10 об.), и суспензию перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре.

Твердое вещество выделяли фильтрованием. Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 30-45 мин. Влажный продукт сушили в сушильном шкафу (50°C) в течение 2 ч с получением указанного в заголовке продукта, N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (276,0 г, 85%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.42 (d, J=7.80 Гц, 1H), 4.99-4.70 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 2.98 (s, 3H).

Альтернативное получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида

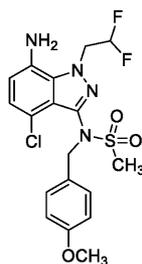
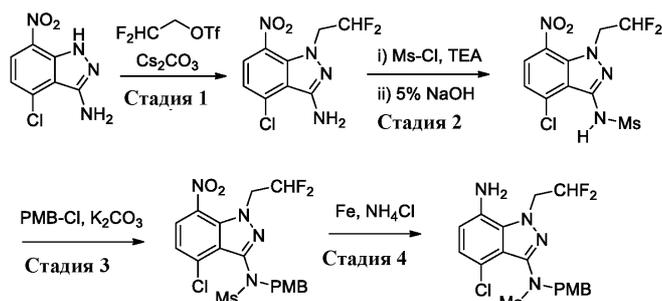
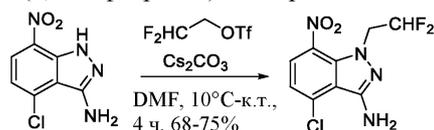


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-амина

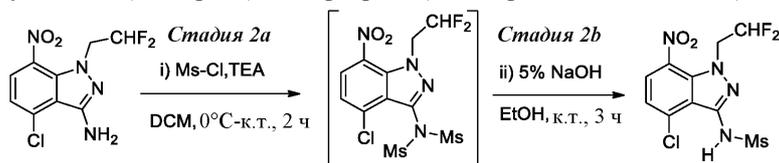


В перемешиваемый раствор 4-хлор-7-нитро-1H-индазол-3-амина (180 г, 0,85 моль, 1,0 экв.) в DMF (1,8 л, 10,0 об.) при 10-15°C добавляли карбонат цезия (Cs₂CO₃) (551 г, 1,70 моль, 2,0 экв.) со скоростью, необходимой для поддержания температуры реакционной массы ниже 20°C. Смесь перемешивали в течение 5-10 мин, затем в перемешиваемую смесь при 10-15°C добавляли 2,2-дифторэтил-трифторметансульфонат (133 мл, 0,93 моль, 1,1 экв.) со скоростью, необходимой для поддержания температуры реакционной массы ниже 20°C (Примечание: медленное добавление является предпочтительным для получения более благоприятной регио-селективности). Реакционную массу оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) реакционную массу гасили добавлением

ледяной воды (5,4 л, 30,0 об.), и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 6-8 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (540 мл, 3,0 об.). Влажное твердое вещество промывали гексанами (0,9 л, 5,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное твердое вещество сушили в сушильном шкафу в течение 7-8 ч при 50°C (до достижения влагосодержания ниже 1,0%). Выделенное вещество, 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-амин (160 г, 71%-ный выход), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.00 (tt, J₁=3,9 Гц, J₂=7,7 Гц, 1H), 4.76-4.84 (m, 4H).

Стадия 2. Получение N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида

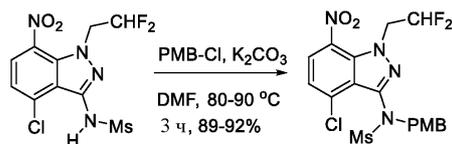


Стадия 2а. В раствор 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-амина (170,0 г, 0,96 моль, 1,0 экв.) в DCM (1,7 л, 10,0 об.) при 0-5°C добавляли триэтиламин (264 мл, 2,88 моль, 3,0 экв.), затем добавляли 4-диметиламинопиридин (3,4 г, 0,048 моль, 0,05 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 5-10 мин, затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (120 мл, 2,4 моль, 2,5 экв.), поддерживая температуру реакционной массы ниже 10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5-2,0 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь разбавляли водой (1,7 л, 10,0 об.) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (1,7 л, 10,0 об.). Объединенные органические слои промывали 10%-ным соляным раствором (340 мл, 2,0 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением продукта в виде неочищенного твердого вещества. Это твердое вещество растирали с гексанами (340 мл, 2,0 об.) при комнатной температуре с получением N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида, который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2б. В перемешиваемый раствор N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (все вещество, полученное выше) в этаноле (1,7 л, 10,0 об.) при комнатной температуре медленно добавляли водный 5%-ный раствор NaOH (1,19 л, 7,0 об.) [Примечание: предпочтительным является медленное добавление через капельную воронку]. Реакционную массу перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции [приготовление образца для анализа методом ТСХ: аликвоту реакционного раствора (примерно 1 мл) подкисляли водн. 2,0 н. HCl до достижения pH 2-3, затем смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой анализировали методом ТСХ] реакционную массу охлаждали до 0-5°C, и pH доводили до 2-3 добавлением водн. 2,0 н. HCl (примерно 850 мл, 5,0 об.) при температуре ниже 10°C [Примечание: при добавлении HCl происходило осаждение, и твердое вещество постепенно увеличивалось при перемешивании]. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5-2,0 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (340 мл, 2,0 об.), после чего промывали гексанами (340 мл, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное вещество сушили в сушильном шкафу при 50°C в течение 6-7 ч (до достижения влагосодержания ниже 1,0%) с получением высушенного продукта, N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (170,0 г, 75%), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.04 (tt, J₁=3,7 Гц, J₂=7,9 Гц, 1H), 5.02 (td, J₁=3,9 Гц, J₂=14,3 Гц, 2H), 3.42 (s, 4H).

Стадия 3. Получение N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)-N-(4-метоксифенил)метансульфонамида

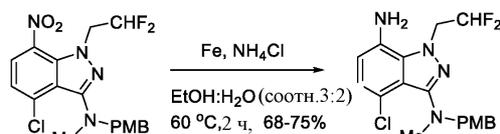


В смесь N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (160,0 г, 0,45 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксифенола (67,6 мл, 0,5 моль, 1,1 экв.) в DMF (1,6 л, 10,0 об.) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (93,8 г, 0,59 моль, 1,3 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 80-90°C и поддерживали эту температуру в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в ледяную воду (4,8 л, 60,0 об.) [Примечание: во избежание комкования по мере осаждения продукта предпочтительным является энергичное перемешивание]. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой (480 мл, 3,0 об.), затем твердое

вещество промывали гексанами (320 мл, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 1-2 ч. Выделенное твердое вещество растворяли в этилацетате (1,6 л, 10,0 об.) и добавляли древесный уголь (16,0 г). Смесь нагревали до 60-70°C и затем перемешивали в течение 30-45 минут при этой температуре. Смесь фильтровали горячей (40-50°C) через слой целлита, и слой целита затем экстрагировали этилацетатом (800 мл, 5,0 об.). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при пониженном давлении при температуре ниже 50°C. К полученному твердому веществу при комнатной температуре добавляли этилацетат (160 мл, 1,0 об.). Суспензию перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали гексанами (320 мл, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 45-60 мин с получением продукта, N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (180,0 г, 92%-ный выход), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 6.77 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6.01 (tt, J₁=3,8 Гц, J₂=7,9 Гц, 1H), 5.12-4.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

Стадия 4. Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемую суспензию порошка железа (76,5 г, 1,37 моль, 5,0 экв.) в смеси EtOH (650 мл, 5,0 об.) и воды (780 мл, 6,0 об.) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (118,0 г, 2,18 моль, 8,0 экв.). В эту смесь добавляли N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (130 г, 0,27 моль, 1,0 экв.) в EtOH (520 мл, 4,0 об.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и затем перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали без остановки процесса методом ТСХ/ВЭЖХ) смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1,3 л, 10,0 об.) и водой (390 мл, 3,0 об.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через слой целлита, и слой целита затем экстрагировали этилацетатом (650 мл, 5,0 об.). Двухфазный фильтрат расслаивали, и органическую фазу резервировали, а водный слой экстрагировали этилацетатом (650 мл, 5,0 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (1,3 л, 10 об.), сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. К неочищенному продукту добавляли МТВЕ (650 мл, 5,0 об.), и суспензию перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием. Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 30-45 мин. Влажный продукт сушили в сушильном шкафу (50°C) в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения, N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (100,0 г, 70%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.21 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6.87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6.52 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.01 (tt, J₁=3,8 Гц, J₂=7,7 Гц, 1H), 4.98-4.69 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

Альтернативное получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида

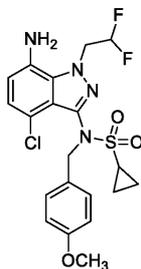
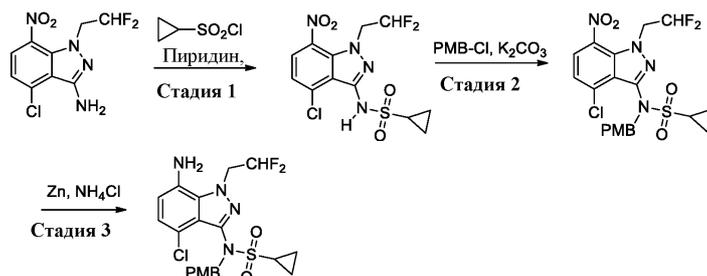


Схема синтеза:



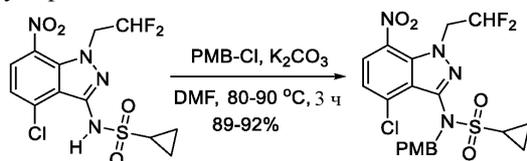
Стадия 1. Получение N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида



В перемешиваемый раствор 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-амина (150,0 г, 0,54 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (600 мл, 4,0 об.) при комнатной температуре добавляли пиридин (600 мл, 4,0 об.), затем добавляли 4-диметиламинопиридин (30,0 г, 0,27 моль, 0,5 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 5-10 мин, затем добавляли циклопропилсульфонилхлорид (114 мл, 1,08 моль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 50°C и затем перемешивали при этой температуре в течение 3 суток. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (1,5 л, 10,0 об.) и этилацетатом (1,5 л, 10,0 об.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл, 2,0 об.). Объединенные органические слои промывали водн. 1,0 н. HCl (600 мл, 4,0 об.), затем 10%-ным соляным раствором (1,5 л, 10,0 об.). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (124,0 г, 61%) в виде вязкой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.04 (tt, J₁=3,8 Гц, J₂=7,7 Гц, 1H), 5.05 (td, J₁=3,8 Гц, J₂=14,4 Гц, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 1.65-1.42 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H).

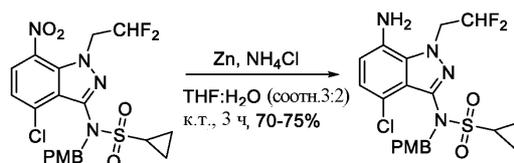
Стадия 2. Получение N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамида



В смесь N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (100,0 г, 0,20 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксibenзола (39,2 мл, 0,22 моль, 1,1 экв.) в DMF (1,0 л, 10,0 об.) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (128 г, 0,33 моль, 1,3 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 80-90°C и выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в ледяную воду (3,0 л, 30,0 об.) [Примечание: во избежание комкования по мере осаждения продукта предпочтительным является энергичное перемешивание]. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой (300 мл, 3,0 об.), затем твердое вещество промывали гексанами (300 мл, 3,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 1-2 ч. Влажное твердое вещество растворяли в этилацетате (500 мл, 5,0 об.) и добавляли древесный уголь (10,0 г). Смесь нагревали до 60-70°C и затем перемешивали в течение 30-45 минут при этой температуре. Горячую (40-50°C) смесь фильтровали через слой целлита, и слой целлита экстрагировали этилацетатом (500 мл, 5,0 об.). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при пониженном давлении при температуре ниже 50°C с получением N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метокси-бензил)циклопропансульфонамида (122,0 г, 92%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.73 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5.98 (tt, J₁=3,7 Гц, J₂=7,8 Гц, 1H), 5.09-4.88 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 2H).

Стадия 3. Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамида



В перемешиваемую суспензию порошка цинка (156,0 г, 2,4 моль, 10,0 экв.) в смеси THF (1,2 л, 10,0 об.) и воды (2,4 л, 20,0 об.) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (129,0 г, 2,40 моль, 10,0 экв.). В эту смесь добавляли N-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-нитро-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамид (120 г, 0,2 моль, 1,0 экв.) в THF (2,4 л, 20,0 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали без остановки процесса методом ТСХ/ВЭЖХ) смесь разбавляли этилацетатом (1,2 л, 10,0 об.) и водой (360 мл, 3,0 об.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через слой целита, и слой целита экстрагировали этилацетатом (600 мл, 5,0 об.). Двухфазный фильтрат расслаивали, и органическую фазу резервировали, а водный слой экстрагировали этилацетатом (600 мл, 5,0 об.). Объединенные органические слои промывали 10%-ным соляным раствором (1,2 л, 10 об.), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. К этому неочищенному продукту добавляли МТВЕ (600 мл, 5,0 об.), и суспензию перемешивали в течение 30-45 минут при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием, и затем остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 30-45 мин. Влажный продукт сушили в сушильном шкафу (50°C) в течение 2 ч с получением продукта, N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида (81,0 г, 73%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.25 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6.93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6.57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.03 (tt, $J_1=3,7$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, 1H), 4.80-4.95 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.14 (d, J=2,4 Гц, 2H), 0.96 (d, J=2,3 Гц, 2H).

Альтернативное получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида

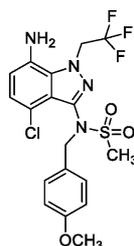
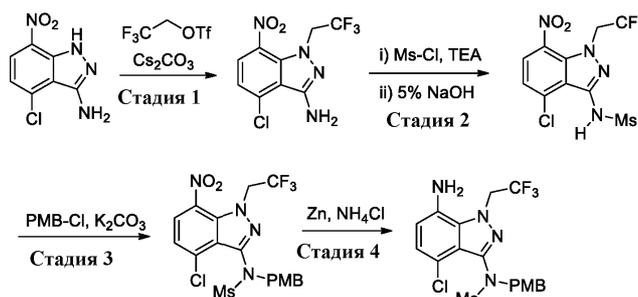
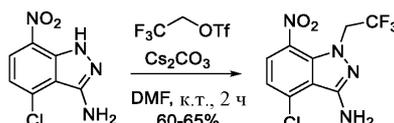


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение 4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амина

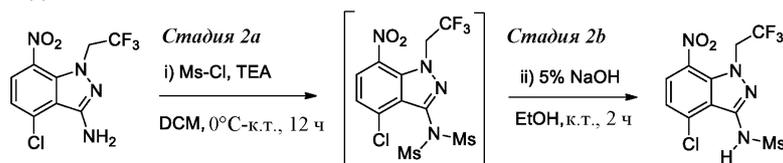


В перемешиваемый раствор 4-хлор-7-нитро-1H-индазол-3-амина (50 г, 0,23 моль, 1,0 экв.) в DMF (500 мл, 10,0 об.) при 10-15°C добавляли карбонат цезия (Cs_2CO_3) (153,3 г, 0,47 моль, 2,0 экв.) со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакционной массы ниже 20°C. Смесь перемешивали в течение 5-10 мин, затем в перемешиваемую смесь при 10-15°C добавляли 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (60,18 г, 0,26 моль, 1,1 экв.) со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакционной массы ниже 20°C (Примечание: медленное добавление является предпочтительным для получения более благоприятной регио-селективности). Реакционную массу оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После

завершения реакции (контролировали методом ТСХ) реакционную массу гасили добавлением ледяной воды (1,5 л, 30,0 об.), и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 6-8 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (150 мл, 3,0 об.). Влажное твердое вещество промывали гексанами (250 мл, 5,0 об.), и затем остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное твердое вещество сушили в сушильном шкафу в течение 7-8 ч при 50°C (до достижения влагосодержания ниже 1,0%). Выделенное вещество, 4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-амин (45,0 г, 60%-ный выход), напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.12 (d, J=8.40 Гц, 1H), 5.14 (q, J=8.52 Гц, 2H), 4.77 (bs, H).

Стадия 2. Получение N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида

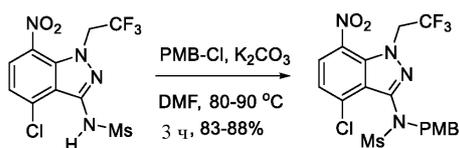


Стадия 2а. В раствор 4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-амина (20,0 г, 0,068 моль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл, 10,0 об.) при 0-5°C добавляли триэтиламин (29,0 мл, 0,204 моль, 3,0 экв.), затем добавляли 4-диметиламинопиридин (415 мг, 0,03 моль, 0,05 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 5-10 мин, затем в смесь добавляли метансульфонилхлорид (13,25 мл, 0,17 моль, 2,5 экв.) со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакционной массы ниже 10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 12 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь разбавляли водой (200 мл, 10,0 об.) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (200 мл, 10,0 об.). Объединенные органические слои промывали 10%-ным соляным раствором (60 мл, 3,0 об.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Это твердое вещество растирали с гексанами (60 мл, 3,0 об.) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения, N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2b. В перемешиваемый раствор N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (все вещество, полученное выше) в этаноле (200 мл, 10,0 об.) при комнатной температуре медленно добавляли 5%-ный водный раствор NaOH (140 мл, 7,0 об.) [Примечание: предпочтительным является медленное добавление через капельную воронку]. Реакционную массу перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. После завершения реакции [приготовление образца для анализа методом ТСХ: аликвоту реакционного раствора (примерно 1,0 мл) подкисляли добавлением водн. 2,0 н. HCl до достижения pH 2-3, затем смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу анализировали методом ТСХ] реакционную массу охлаждали 0-5°C, и pH доводили до 2-3 добавлением водн. 2,0 н. HCl (100 мл, 5,0 об.), поддерживая температуру ниже 10°C [Примечание: при добавлении HCl происходило осаждение и увеличивалось при перемешивании]. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5-2,0 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали водой (60 мл, 3,0 об.), после чего промывали гексанами (60 мл, 3,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 60-90 мин. Влажное вещество сушили в сушильном шкафу при 50°C в течение 6-7 ч (до достижения влагосодержания ниже 1,0%) с получением N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (22,1 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.19 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.30 (d, J=8.40 Гц, 1H), 5.34 (q, J=8.30 Гц, 2H), 3.46 (s, 3H).

Стадия 3. Получение N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)-N-(4-метоксифенил)метансульфонамида

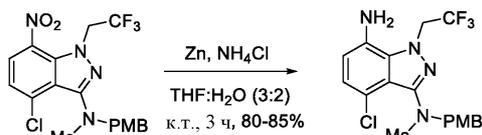


В смесь N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индазол-3-ил)метансульфонамида (50,0 г, 0,134 моль, 1,0 экв.) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (23,0 г, 0,147 моль, 1,1 экв.) в DMF (500 мл, 10,0 об.) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (27,8 г, 0,201 моль, 1,5 экв.). Эту реакционную смесь нагревали до 80-90°C и выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь вливали в ледяную воду (2,0 л, 40,0 об.) [Примечание: во избежание комкования по мере осаждения продукта предпочтительным является энергичное перемеши-

вание]. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой (150 мл, 3,0 об.), затем твердое вещество промывали гексанами (150 мл, 3,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 1-2 ч. Твердое вещество растворяли в этилацетате (500 мл, 10,0 об.), и в раствор добавляли древесный уголь (5,0 г). Смесь нагревали до 60-70°C и затем перемешивали при этой температуре в течение 30-45 мин. Смесь фильтровали горячей (40-50°C) через слой целита, и слой целита экстрагировали этилацетатом (250 мл, 5,0 об.). Объединенный фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении при температуре ниже 50°C. Твердое вещество объединяли с этилацетатом (50 мл, 1,0 об.) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием и затем промывали гексанами (100 мл, 2,0 об.). Остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 45-60 мин с получением N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (56,0 г, 85%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=8.36 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8.36 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.44 Гц, 2H), 6.77 (d, J=8.44 Гц, 2H), 5.50-5.25 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

Стадия 4. Получение N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида



В перемешиваемую суспензию порошка цинка (66,31 г, 1,01 моль, 10,0 экв.) в THF (500 мл, 10,0 об.) и воде (1,0 л, 20,0 об.) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (54,78 г, 1,01 моль, 10,0 экв.). В эту смесь добавляли раствор N-(4-хлор-7-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (50,0 г, 0,101 моль, 1,0 экв.) в THF (1,0 л, 20,0 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали без остановки процесса методом ТСХ/ВЭЖХ) смесь разбавляли этилацетатом (1,0 л, 20,0 об.) и водой (250 мл, 5,0 об.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через слой целлита, и слой целита экстрагировали этилацетатом (250 мл, 5,0 об.). Двухфазный фильтрат расслаивали, и органический слой резервировали, а водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл, 10,0 об.). Объединенные органические слои промывали 10%-ным соляным раствором (500 мл, 10,0 об.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. К этому неочищенному продукту добавляли МТВЕ (250 мл, 5,0 об.), и полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли фильтрованием, и затем остаточную воду удаляли из твердого вещества путем поддержания вакуумной фильтрации в течение 30-45 мин. Влажный продукт сушили в сушильном шкафу (50°C) в течение 2 ч с получением указанного в заголовке продукта, N-(7-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (39,0 г, 83%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.25 (d, J=8.48 Гц, 2H), 6.98 (d, J=7.80 Гц, 1H), 6.79 (d, J=8.48 Гц, 2H), 6.66 (d, J=7.84 Гц, 1H), 5.35-4.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (bs, 2H), 2.98 (s, 3H).

Общие методики, общие аналитические методы и общие способы очистки, использованные для получения соединений примеров 80-151, описаны выше или подробно описаны ниже. Методика эксперимента, представленная для каждого конкретного примера соединения, определяет общий способ, использованный для получения и очистки этого соединения.

Общая методика I.

В сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,2 экв.), K₃PO₄ (3 экв.) и N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид (1 экв., обычно 50-100 мг). В сосуд добавляли соответствующий арилгалогенид или гетероарилгалогенид (3 экв.). Сосуд закрывали крышкой с прокладкой и затем помещали в атмосферу аргона (вакуумирование/заполнение×3). В сосуд добавляли смесь THF:вода (4:1) до получения реакционного объема 0,05M в сложном эфире бороновой кислоты. Реакционную смесь дегазировали путем вакуумирования/заполнения (×3) аргоном. Реакционную смесь перемешивали либо при температуре окружающей среды, либо при 45°C, либо при 60°C в течение ночи (примерно 18 ч). После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали, и остаток подвергали очистке методом ВЭЖХ с получением указанного продукта.

Общая методика J.

В сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,2 экв.), K₃PO₄ (3 экв.) и N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-

(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид (1 экв., обычно 50-100 мг). В сосуд добавляли соответствующий арилгалогенид или гетероарилгалогенид (3 экв.). Сосуд закрывали крышкой с прокладкой и затем помещали в атмосферу аргона (вакуумирование/заполнение×3). В сосуд добавляли смесь THF:вода (4:1) до получения реакционного объема 0,05M в сложном эфире бороновой кислоты. Реакционную смесь дегазировали путем вакуумирования/заполнения (×3) аргоном. Реакционную смесь перемешивали либо при температуре окружающей среды, либо при 45°C, либо при 60°C в течение ночи (примерно 18 ч). После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали, и остаток подвергали очистке методом ВЭЖХ с получением указанного продукта.

Общая методика О.

Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,2 экв.), трикалия фосфат (3 экв.) и N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид (1 экв.) объединяли в сухом реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой, под аргоном. В сосуд добавляли соответствующий арилгалогенид или гетероарилгалогенид (3 экв.). Сосуд дегазировали аргоном и добавляли смесь THF/вода (4:1, 0,05M). Смесь дегазировали аргоном, и смесь затем перемешивали либо при температуре окружающей среды, либо при 45°C, либо при 60°C в течение ночи (примерно 18 ч). После охлаждения до температуры окружающей среды смесь подвергали очистке методом ВЭЖХ с получением указанного продукта.

ЖХ/МС. Метод А:

Колонка: Acquity VEN C18, 2,1×100 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=0,05% TFA в воде; растворитель В=ацетонитрил; скорость потока=0,45 мл/мин; градиент {момент времени (мин)/% В в момент времени (%)}=0/3, 0,4/3, 7,5/98, 9,5/98, 9,6/3, 10/3; температура колонки=35°C.

ЖХ/МС. Метод В:

Колонка: Acquity VEN C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде; растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; скорость потока=0,6 мл/мин; градиент {момент времени (мин)/% В в момент времени (%)}=0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3; температура колонки=35°C.

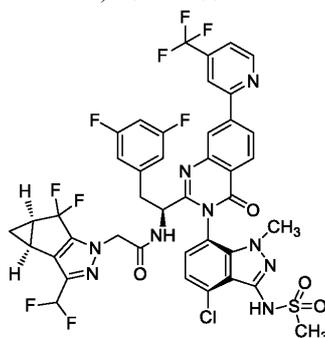
ЖХ/МС. Метод D:

Колонка: Acquity VEN C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=0,1% муравьиной кислоты в воде; растворитель В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; скорость потока=0,6 мл/мин; градиент {момент времени (мин)/% В в момент времени (%)}=0/3, 0,4/3, 7,5/98, 9,5/98, 9,6/3, 10/3; температура колонки=35°C.

ЖХ/МС. Метод G:

Колонка: Acquity UPLC VEN C18, 2,1×100 мм, частицы 1,7 мкм; растворитель А=95:5 вода:MeCN мас./0,1% муравьиной кислоты; растворитель В=5:95 вода:MeCN мас./0,1% муравьиной кислоты; скорость потока=0,8 мл/мин; градиент {момент времени (мин)/% В в момент времени (%)}=0/0, 3,5/100, 4,5/100; УФ детектирование=220 нм и 254 нм.

Получение соединения примера 80: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид

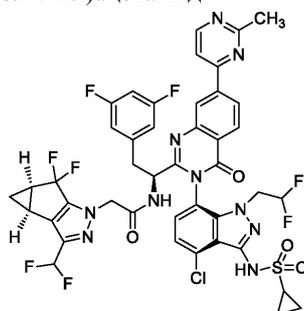


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-

с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,59 мин; измеренный ион=950,2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 9.02 (d, $J=5.07$ Гц, 1H), 8.61 (d, $J=1.19$ Гц, 1H), 8.35-8.47 (m, 3H), 7.77 (dd, $J=5.07, 0.89$ Гц, 1H), 7.17-7.32 (m, 2H), 6.57-6.81 (m, 4H), 4.46-4.57 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.49 (dd, $J=14.01, 5.07$ Гц, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (dd, $J=14.16, 9.39$ Гц, 1H), 2.37-2.46 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 1H).

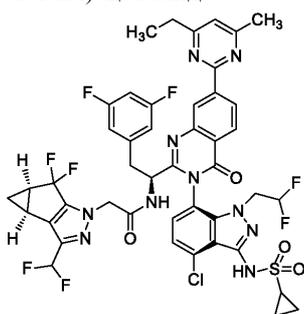
Получение соединения примера 81: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпириимидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 4-хлор-2-метилпириимидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпириимидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,38 мин; измеренный ион=973,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.86 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 8.69 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 7.40 (br d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.31 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6.80 (tt, 1H, $J=2,2, 9,1$ Гц), 6.70 (br t, 1H, $J=54,8$ Гц), 6.57 (br dd, 2H, $J=2,1, 7,7$ Гц), 6.04 (t, 1H, $J=55,3$ Гц), 4.77 (dd, 1H, $J=4,8, 9,2$ Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, $J=9,5, 14,0$ Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

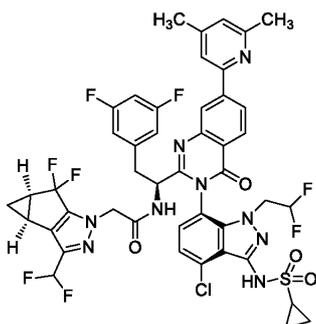
Получение соединения примера 82: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпириимидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-4-этил-6-метилпириимидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпириимидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,5 мин; измеренный ион=1001,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 8.39 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.04 (br t, 1H, $J=55,3$ Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, $J=4,8, 9,5$ Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, $J=9,2, 14,3$ Гц), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 4H).

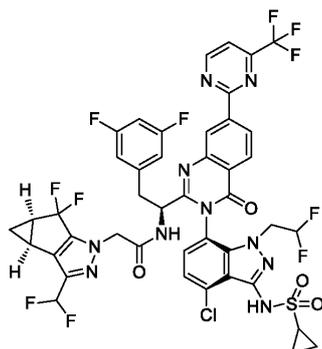
Получение соединения примера 83: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-бром-4,6-диметилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=986,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.45 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.38 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.23 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.72 (s, 1H), 7.39 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.24 (s, 1H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=5.1, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.39 (br dd, 1H, J=4.0, 14,5 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.9, 7,9 Гц), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.36 (dt, 1H, J=5.5, 7,5 Гц), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

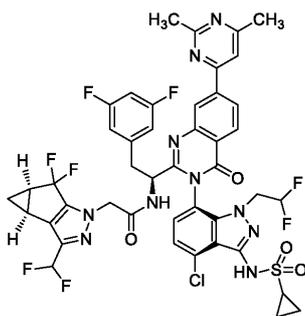
Получение соединения примера 84: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,33 мин; измеренный ион=1027,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.32 (d, 1H, J=5,1 Гц), 9.03 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.45 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.92 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.41 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.33 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54,8 Гц), 6.57 (br dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 6.04 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.96 (br dd, 1H, J=2.8, 13,9 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (dt, 1H, J=6.6, 7,3 Гц), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H).

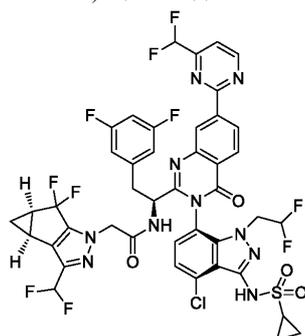
Получение соединения примера 85: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 4-хлор-2,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,61 мин; измеренный ион=987,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.67 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.30 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.4, 13,9 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H).

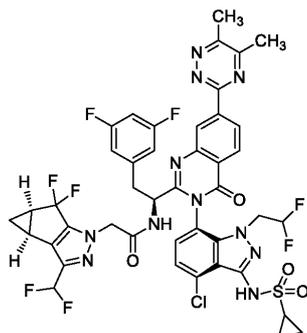
Получение соединения примера 86: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-4-(дифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=1009,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.21 (d, 1H, J=5,1 Гц), 9.01 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.76 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.43 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.78 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.41 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-7.0 (m, 5H), 6.05 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.96 (br dd, 1H, J=3.4, 14,8 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

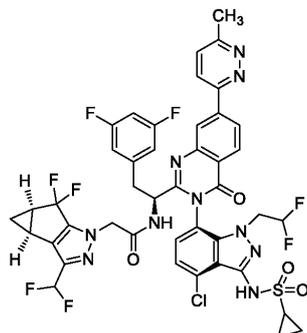
Получение соединения примера 87: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 3-хлор-5,6-диметил-1,2,4-триазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=988,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.98 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.44 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7.41 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.04 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J=4.6, 14,2 Гц), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

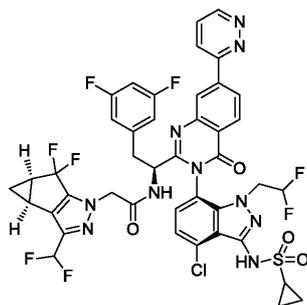
Получение соединения примера 88: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 3-хлор-6-метилпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=973,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.63 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.45 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.36 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.31 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7.83 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7.40 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.31 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.4 (m, 1H), 3.96 (br d, 1H, J=11,3 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

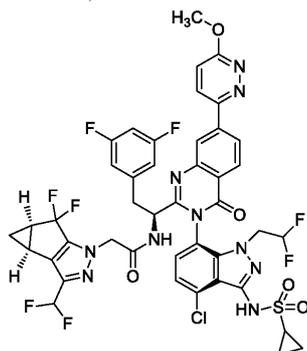
Получение соединения примера 89: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 3-хлорпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,41 мин; измеренный ион=959,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.31 (dd, 1H, J=1.5, 4,8 Гц), 8.66 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.5 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (br t, 1H, J=55,4 Гц), 4.78 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

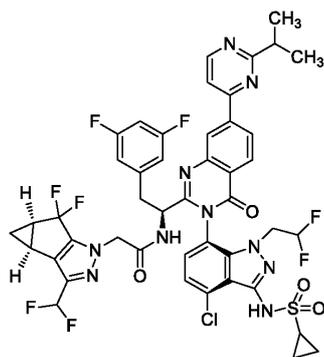
Получение соединения примера 90: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 3-хлор-6-метоксипиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=989,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.5-8.6 (m, 1H), 8.43 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8.30 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, J=9,2 Гц), 7.29 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.9 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.9, 9,4 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.95 (br dd, 1H, J=3.6, 14,9 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.1 (m, 3H).

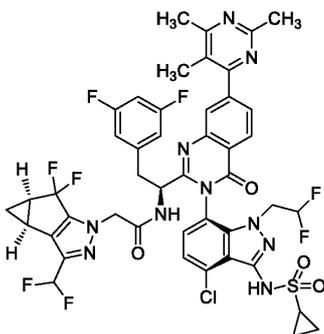
Получение соединения примера 91: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 4-хлор-2-изопропилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=1001,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.88 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.8-8.8 (m, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.02 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.41 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.04 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.6, 14,6 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.49 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

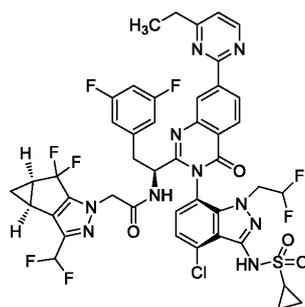
Получение соединения примера 92: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 4-хлор-2,5,6-триметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,42 мин; измеренный ион=1001,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.42 (d, 1H, J=7,7 Гц), 8.02 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.41 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=4.0, 14,5 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

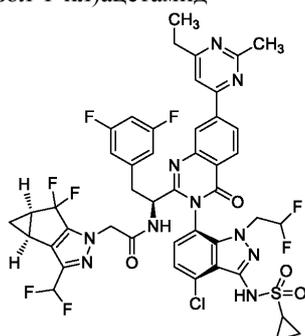
Получение соединения примера 93: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-4-этилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,33 мин; измеренный ион=987,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.96 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.71 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.4-7.4 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J=4.8, 14,0 Гц), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.46 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

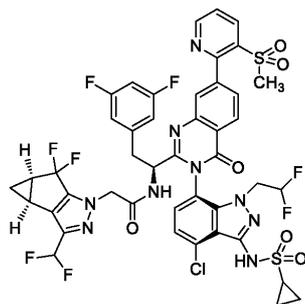
Получение соединения примера 94: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 4-хлор-6-этил-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=1001,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.66 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.3, 14,6 Гц), 3.95 (br dd, 1H, J=3.6, 14,9 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 4H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

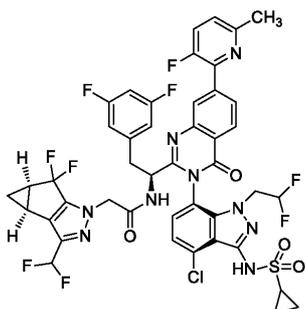
Получение соединения примера 95: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-3-(метилсульфонил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,34 мин; измеренный ион=1036,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.98 (dd, 1H, J=1.5, 4.8 Гц), 8.69 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Гц), 8.41 (d, 1H, J=8.3 Гц), 8.13 (d, 1H, J=2.1 Гц), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J=7.8 Гц), 7.34 (d, 1H, J=7.7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.06 (t, 1H, J=55.3 Гц), 4.79 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Гц), 2.9-3.0 (m, 4H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.3 Гц), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

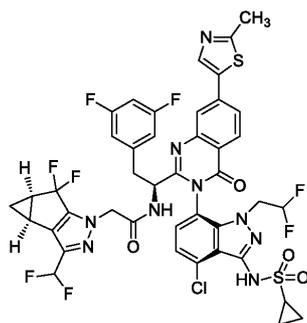
Получение соединения примера 96: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-3-фтор-6-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=990,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.44 (t, 1H, J=1.3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Гц), 8.23 (d, 1H, J=8.1 Гц), 7.70 (dd, 1H, J=8.5, 10.9 Гц), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.05 (t, 1H, J=55.4 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.9, 15.2 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Гц), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (dt, 1H, J=5.4, 7.5 Гц), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

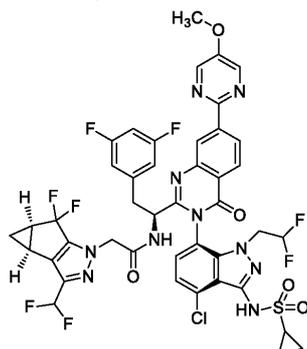
Получение соединения примера 97: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 5-бром-2-метилтиазола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,44 мин; измеренный ион=978,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.37 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.35 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.17 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.73 (s, 1H), 7.40 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.30 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.80 (tt, 1H, J=2.4, 9,2 Гц), 6.69 (t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.6-4.6 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=3.0, 14,0 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.64 (d, 3H, J=1,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

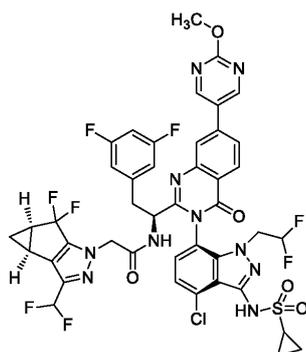
Получение соединения примера 98: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 2-хлор-5-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,47 мин; измеренный ион=989,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.64 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.36 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7.40 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.29 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.69 (d, 1H, J=16,7 Гц), 4.61 (d, 1H, J=16,7 Гц), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H).

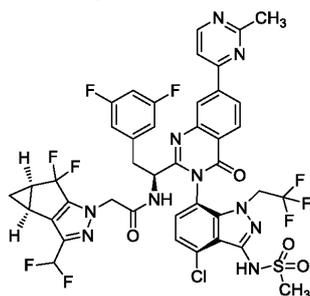
Получение соединения примера 99: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике J с использованием 5-бром-2-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,56 мин; измеренный ион=989,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.08 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.18 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.99 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.39 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 7.27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8,0 Гц), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11,2 Гц), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H).

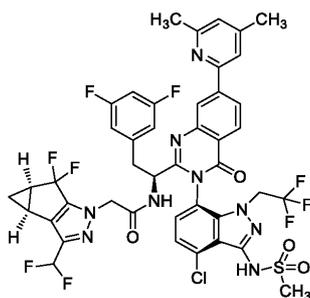
Получение соединения примера 100: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 4-хлор-2-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=963 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.86 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.68 (t, 1H, J=1,0 Гц), 8.42 (d, 2H, J=1,2 Гц), 8.01 (d, 1H, J=4,8 Гц), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.21 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.86 (s, 3H), 2.45 (br dd, 2H, J=4.2, 8,3 Гц), 1.37 (br dd, 1H, J=1.0, 6,7 Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 101: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

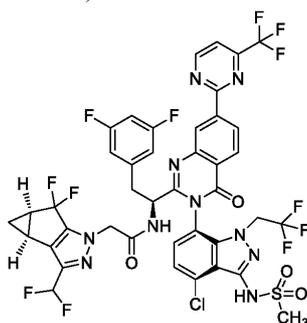


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-бром-4,6-диметилпиридина в качестве партнера сочетания.

Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,48 мин; измеренный ион=978,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.42 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.33 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.20 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.69 (s, 1H), 7.41 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.22 (s, 1H), 6.4-6.8 (m, 4H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.18 (dd, 1H, J=8.3, 16,1 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.35 (br dd, 1H, J=1.8, 8,0 Гц), 0.99 (dt, 1H, J=1.8, 3,7 Гц).

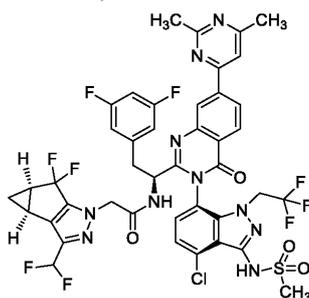
Получение соединения примера 102: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,56 мин; измеренный ион=1019,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.29 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.99 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.74 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.90 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.4-7.4 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.4-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.20 (dd, 1H, J=8.5, 16,2 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (dt, 1H, J=2.2, 3,7 Гц).

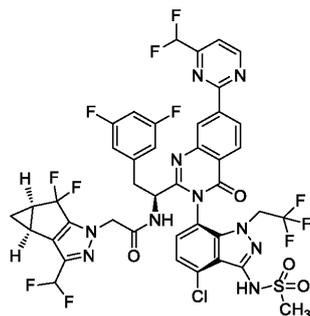
Получение соединения примера 103: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 4-хлор-2,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,42 мин; измеренный ион=979,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.63 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.37 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

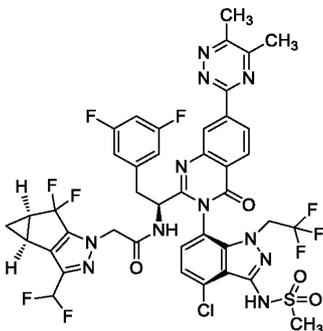
Получение соединения примера 104: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-4-(дифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,5 мин; измеренный ион=999,2 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.19 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.98 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.38 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.76 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-7.0 (m, 5H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.20 (d, 1H, J=8,0 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.7, 14,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br d, 1H, J=6,6 Гц), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

Получение соединения примера 105: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид

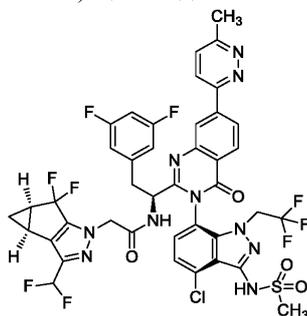


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 3-хлор-5,6-диметил-1,2,4-триазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,43 мин; измеренный ион=980,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.97 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.72 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.51 (dd, 2H, J=1.9, 7,9 Гц), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16,1 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.81 (s, 3H),

2.75 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.8, 3,7 Гц).

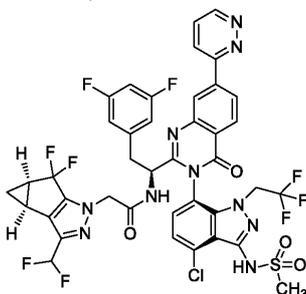
Получение соединения примера 106: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 3-хлор-6-метилпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,34 мин; измеренный ион=965,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.62 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.43 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.35 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.30 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.83 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7.44 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (t, 1H, J=54,7 Гц), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16,1 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

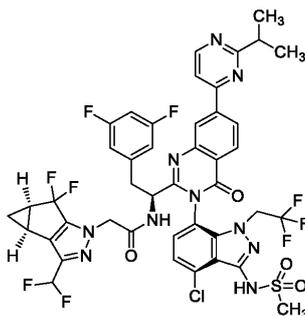
Получение соединения примера 107: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 3-хлорпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,31 мин; измеренный ион=951,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.31 (dd, 1H, J=1.5, 5,1 Гц), 8.65 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.4-8.5 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H, J=5.1, 8,6 Гц), 7.45 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.38 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.23 (dd, 1H, J=8.2, 16,2 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.9, 3,7 Гц).

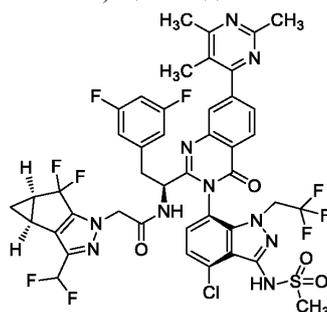
Получение соединения примера 108: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 4-хлор-2-изопропилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=993,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.88 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.76 (d, 1H, J=0,9 Гц), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.45 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 7.39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.5, 16,2 Гц), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=9.7, 13,9 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.49 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1.36 (br dd, 2H, J=1.8, 7,7 Гц), 0.9-1.0 (m, 1H).

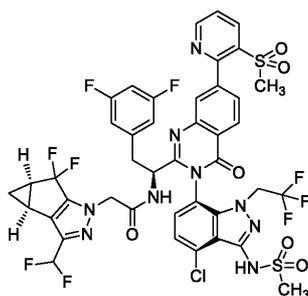
Получение соединения примера 109: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 4-хлор-2,5,6-триметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,39 мин; измеренный ион=993,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8.00 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54,8 Гц), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.21 (dd, 1H, J=8.0, 16,4 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

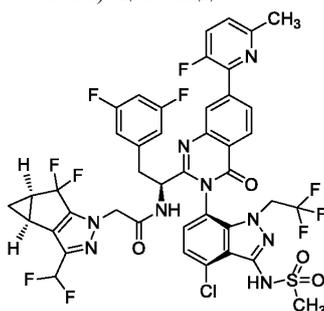
Получение соединения примера 110: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-3-(метилсульфонил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,35 мин; измеренный ион=1028,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.98 (dd, 1H, J=1.6, 4,9 Гц), 8.69 (d, 1H, J=7,9 Гц), 8.39 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8.11 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.79 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.69 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.50 (br d, 2H, J=6,3 Гц), 4.7-4.8 (m, 3H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.96 (s, 3H), 2.44 (ddd, 2H, J=3.9, 7.5, 11,3 Гц), 1.37 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.01 (br dd, 1H, J=1.8, 3,6 Гц).

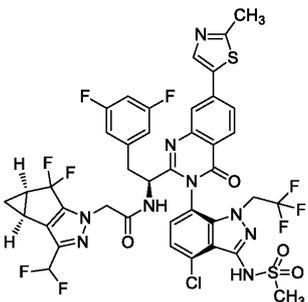
Получение соединения примера 113: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-3-фтор-6-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,53 мин; измеренный ион=982,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.23 (td, 1H, J=1.3, 8,5 Гц), 7.70 (dd, 1H, J=8.5, 10,9 Гц), 7.4-7.5 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.50 (d, 2H, J=6,7 Гц), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16,4 Гц), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.67 (s, 3H), 2.45 (td, 2H, J=3.6, 7,4 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

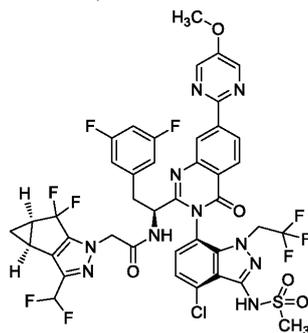
Получение соединения примера 114: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 5-бром-2-метилтиазола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,51 мин; измеренный ион=970,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.37 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.33 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.17 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.73 (d, 1H, J=1,2 Гц), 7.44 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 7.38 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.50 (d, 2H, J=6,6 Гц), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.7, 14,2 Гц), 2.64 (d, 3H, J=1,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

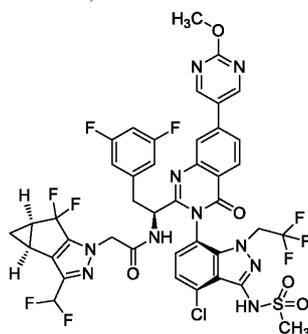
Получение соединения примера 115: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 2-хлор-5-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,47 мин; измеренный ион=981,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.83 (d, 1H, J=2,1 Гц), 8.68 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.32 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7.42 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 7.34 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.49 (d, 2H, J=6,6 Гц), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.5, 14,3 Гц), 2.43 (td, 2H, J=4.0, 8,0 Гц), 1.35 (br dd, 1H, J=1.5, 6,9 Гц), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

Получение соединения примера 116: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

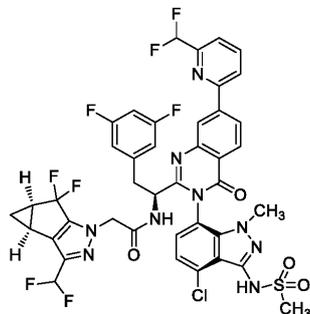


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике Q с использованием 5-бром-2-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,39 мин; измеренный ион=981,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.05 (s, 2H), 8.36 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.14 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7.97

(dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 2H), 6.48 (dd, 2H, J=1.9, 7,9 Гц), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.42 (dt, 2H, J=4.0, 7,4 Гц), 1.35 (br d, 1H, J=7,2 Гц), 0.99 (br dd, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

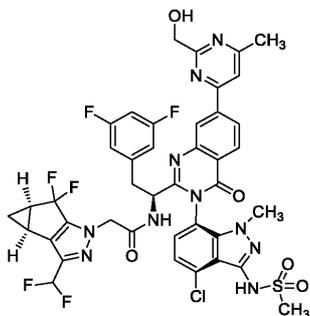
Получение соединения примера 117: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 2-бром-6-(дифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,42 мин; измеренный ион=930,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.2-9.2 (m, 1H), 8.88 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8.24 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.04 (dd, 1H, J=1.8, 8,0 Гц), 7.33 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.23 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.09 (t, 1H, J=55,3 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3,0 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.1, 14,0 Гц), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.43 (dt, 2H, J=3.7, 7,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.8, 3,6 Гц).

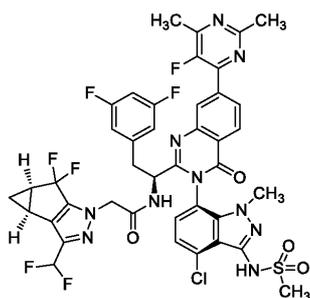
Получение соединения примера 118: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием (4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)метанола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,31 мин; измеренный ион=927,3 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.75 (d, 1H, J=0,9 Гц), 8.4-8.5 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.22 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.65 (dd, 2H, J=2.2, 8,2 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=8.9, 14,0 Гц), 2.70 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=5,7 Гц), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3,4 Гц).

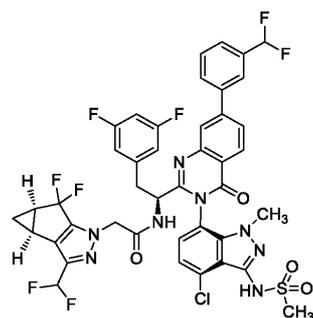
Получение соединения примера 119: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 4-хлор-5-фтор-2,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=929,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.32 (td, 1H, J=1.3, 8,5 Гц), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.25 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.79 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.70 (br t, 1H, J=54,7 Гц), 6.63 (dd, 2H, J=2.1, 8,0 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H, J=5.1, 14,0 Гц), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.77 (d, 3H, J=0,9 Гц), 2.64 (d, 3H, J=2,7 Гц), 2.44 (br dd, 2H, J=3.9, 7,5 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

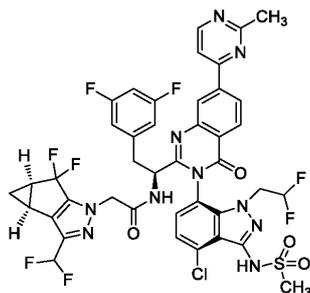
Получение соединения примера 120: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(дифторметил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике D с использованием 1-бром-3-(дифторметил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(дифторметил)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,55 мин; измеренный ион=929 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.40 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8.17 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.0-8.0 (m, 3H), 7.7-7.7 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.23 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.94 (t, 1H, J=56,0 Гц), 6.80 (br t, 1H, J=2,4 Гц), 6.70 (br t, 1H, J=54,8 Гц), 6.64 (dd, 2H, J=2.4, 8,0 Гц), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=4,5 Гц), 3.64 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H, J=4.9, 14,2 Гц), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14,3 Гц), 2.43 (dt, 2H, J=4.2, 7,6 Гц), 1.36 (br d, 1H, J=7,5 Гц), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3,4 Гц).

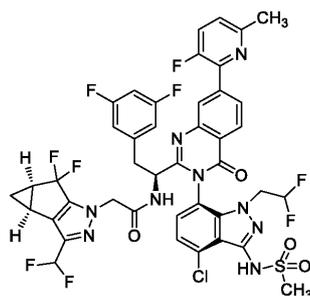
Получение соединения примера 121: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 4-хлор-2-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,38 мин; измеренный ион=947,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.83 (d, 1H, J=5,4 Гц), 8.67 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.83 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 3H), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3,6 Гц).

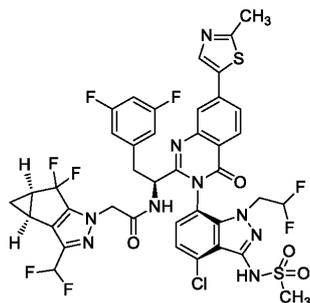
Получение соединения примера 122: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-3-фтор-6-метилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,52 мин; измеренный ион=964,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.42 (t, 1H, J=1,3 Гц), 8.37 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.20 (td, 1H, J=1.3, 8,5 Гц), 7.68 (dd, 1H, J=8.5, 10,9 Гц), 7.41 (dd, 1H, J=3.6, 8,6 Гц), 7.37 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.27 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.35 (br d, 1H, J=4,2 Гц), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

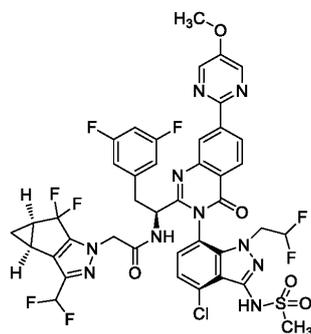
Получение соединения примера 123: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 5-бром-2-метилтиазола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилтиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,5 мин; измеренный ион=952,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.35 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.33 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.15 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.01 (br d, 1H, J=8,0 Гц), 6.01 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.73 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.93 (br dd, 1H, J=4.0, 15,3 Гц), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.61 (d, 3H, J=1,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

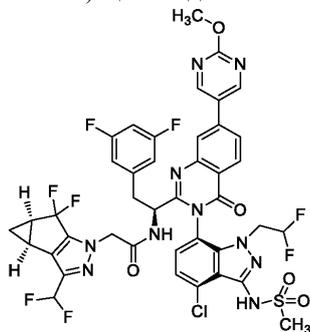
Получение соединения примера 124: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-5-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=963,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.34 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7.36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.26 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=51,1 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.61 (q, 2H, J=16,4 Гц), 4.35 (br d, 1H, J=4,5 Гц), 4.05 (s, 3H), 3.94 (br d, 1H, J=11,3 Гц), 3.42 (dd, 1H, J=4.9, 14,5 Гц), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

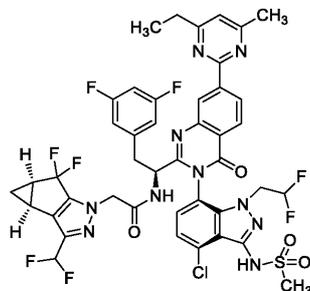
Получение соединения примера 125: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 5-бром-2-метоксипиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,38 мин; измеренный ион=963,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 9.05 (s, 2H), 8.38 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 8.16 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 7.97 (dd, 1H, $J=1,8, 8,3$ Гц), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6.02 (t, 1H, $J=55,3$ Гц), 4.74 (dd, 1H, $J=4,8, 9,2$ Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.35 (br d, 1H, $J=4,2$ Гц), 4.12 (s, 3H), 3.92 (br d, 1H, $J=11,3$ Гц), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, $J=9,4, 14,2$ Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

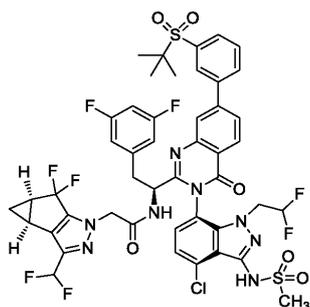
Получение соединения примера 126: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-4-этил-6-метилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,61 мин; измеренный ион=975,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.92 (d, 1H, $J=1,5$ Гц), 8.67 (dd, 1H, $J=1,5, 8,3$ Гц), 8.36 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 7.36 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.27 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=6,4$ Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, $J=54,7$ Гц), 6.56 (dd, 2H, $J=2,2, 8,2$ Гц), 6.02 (br d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6.02 (t, 1H, $J=55,4$ Гц), 4.76 (dd, 1H, $J=4,9, 9,4$ Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, $J=9,2, 14,0$ Гц), 2.90 (q, 2H, $J=7,7$ Гц), 2.63 (s, 3H), 2.41 (td, 1H, $J=4,5, 8,6$ Гц), 1.41 (t, 3H, $J=7,6$ Гц), 1.34 (br dd, 1H, $J=1,5, 6,9$ Гц), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 127: N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

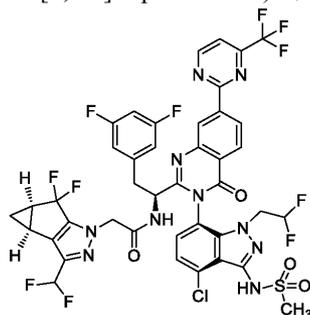


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 1-бром-3-(трет-бутилсульфонил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=1051,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.40 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 8.27 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 8.22 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 8.14 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.86 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 7.37 (d, 1H, $J=7,8$ Гц), 7.29 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6.02 (br t, 1H, $J=55,4$ Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.6-4.6 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, $J=9,5, 14,0$ Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 128: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-

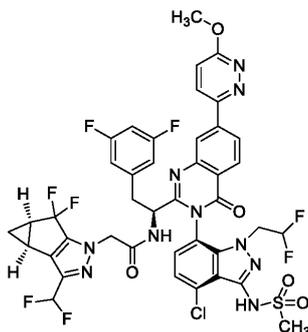
тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,54 мин; измеренный ион=999,3 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.29 (d, 1H, J=5,1 Гц), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7.90 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.38 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.30 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=4,8, 9,5 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=4,2, 15,2 Гц), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (tdd, 1H, J=2.2, 3.8, 5,6 Гц).

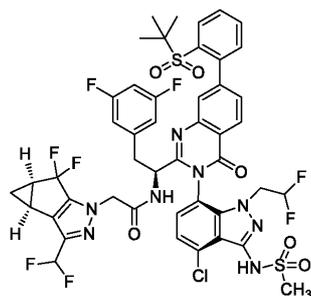
Получение соединения примера 129: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 3-хлор-6-метоксипиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,4 мин; измеренный ион=963,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.52 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8.28 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4,9, 9,4 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.94 (br s, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (dt, 1H, J=1.9, 3,7 Гц).

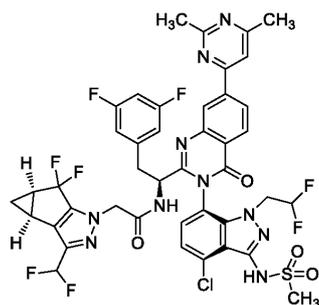
Получение соединения примера 130: N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 1-бром-2-(трет-бутилсульфонил)бензола в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=1051,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.23 (d, 1H, J=8,6 Гц), 8.16 (dd, 1H, J=1.3, 8,2 Гц), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.76 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7.64 (dd, 1H, J=1.6, 8,2 Гц), 7.53 (dd, 1H, J=1.2, 7,5 Гц), 7.36 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.04 (t, 1H, J=55,3 Гц), 4.75 (br s, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=8.9, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.0-1.0 (m, 1H).

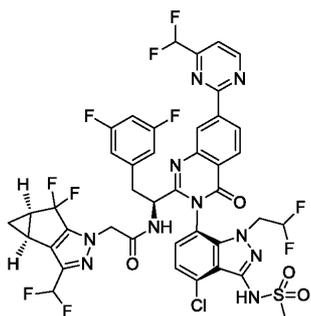
Получение соединения примера 131: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 4-хлор-2,6-диметилпиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,41 мин; измеренный ион=961,4 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.64 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.01 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=5.1, 9,2 Гц), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

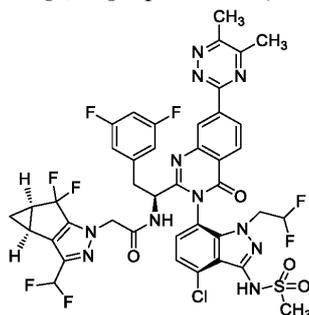
Получение соединения примера 132: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(диформетил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-4-(дифторметил)пиримидина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,49 мин; измеренный ион=983,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.19 (d, 1H, J=5,1 Гц), 8.99 (s, 1H), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.40 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.76 (d, 1H, J=5,1 Гц), 7.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.29 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.5-7.0 (m, 5H), 6.02 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=4.0, 15,1 Гц), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

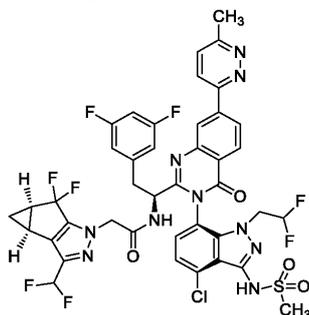
Получение соединения примера 133: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 3-хлор-5,6-диметил-1,2,4-триазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,42 мин; измеренный ион=960,2 (M-H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.95 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.70 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 8.41 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.29 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.02 (br t, 1H, J=55,4 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9,5 Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 134: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

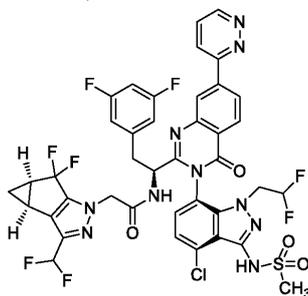


Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 3-хлор-6-метилпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,33 мин; измеренный ион=947,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 8.60 (d, 1H, J=1,5 Гц), 8.42 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8.33 (dd, 1H, J=1.8, 8,3 Гц), 8.28 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7.80 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7.36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6.55 (s, 4H), 6.02 (br t, 1H, J=55,4 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H),

3.4-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14,0 Гц), 2.80 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (tdd, 1H, J=2.1, 3.9, 5,6 Гц).

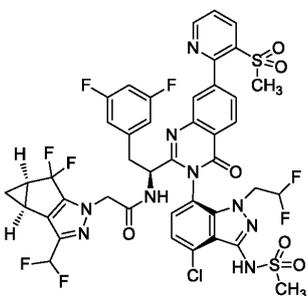
Получение соединения примера 135: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 3-хлорпиридазина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,3 мин; измеренный ион=933,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) сдвиг 9.28 (dd, 1H, J=1.6, 4,9 Гц), 8.63 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8.3-8.5 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H, J=5.1, 8,6 Гц), 7.37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.28 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.03 (br t, 1H, J=55,4 Гц), 4.76 (dd, 1H, J=4.9, 9,4 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.38 (br dd, 1H, J=4.3, 15,1 Гц), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (dt, 1H, J=1.9, 3,7 Гц).

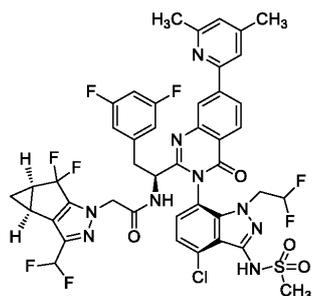
Получение соединения примера 136: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-3-(метилсульфонил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,34 мин; измеренный ион=1010,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц) δ 8.95 (dd, 1H, J=1.6, 4,9 Гц), 8.66 (dd, 1H, J=1.5, 8,0 Гц), 8.38 (d, 1H, J=7,9 Гц), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.66 (br t, 1H, J=53,9 Гц), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.04 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.94 (s, 3H), 2.41 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11,3 Гц), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H).

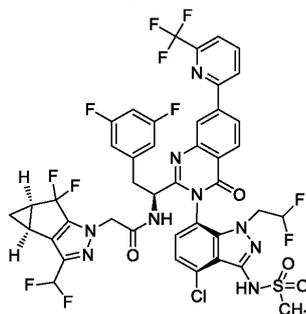
Получение соединения примера 137: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-бром-4,6-диметилпиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,46 мин; измеренный ион=960,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.43 (d, 1H, J=1,2 Гц), 8.35 (d, 1H, J=7,7 Гц), 8.20 (dd, 1H, J=1.5, 8,3 Гц), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.24 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.22 (s, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (t, 1H, J=55,4 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14,0 Гц), 2.62 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 138: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение было получено согласно общей методике I с использованием 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина в качестве партнера сочетания. Эксперимент обеспечил получение указанного в заголовке соединения, N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида. Образец анализировали, используя ЖХ/МС, метод F: время удерживания=1,56 мин; измеренный ион=100,3 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 500 МГц) сдвиг 8.7-8.7 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 8.22 (t, 1H, J=7,9 Гц), 7.88 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.37 (d, 1H, J=7,7 Гц), 7.28 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8,3 Гц), 6.02 (br t, 1H, J=55,3 Гц), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9,2 Гц), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14,2 Гц), 2.3-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H).

Получение соединения примера 139: 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-(3P)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамида

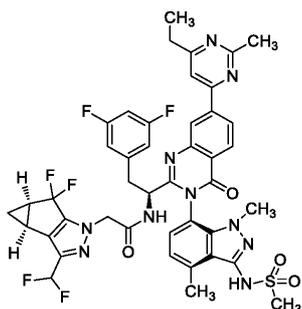
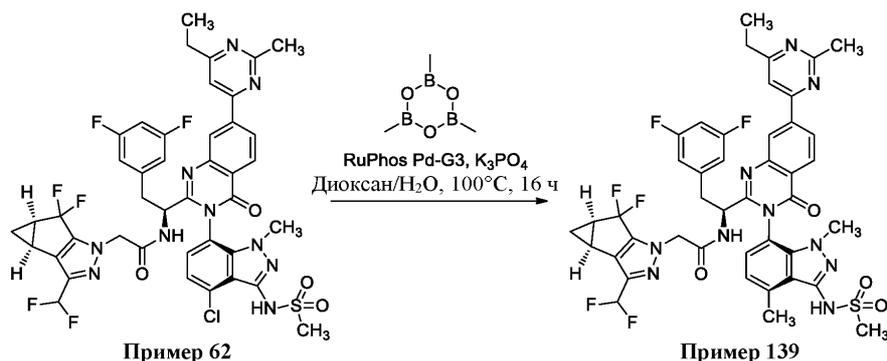


Схема синтеза:



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида ("пример 62", 50 мг, 0,054 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,400 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (34,4 мг, 0,162 ммоль), и полученную реакционную смесь дегазировали под аргоном в течение 10 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинан (271 мг, 1,081 ммоль), после чего добавляли RuPhos Pd G3 (4,52 мг, 5,40 мкмоль) при 27°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,4, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бледно-желтого полутвердого вещества (90 мг), которое очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=X-Select-C₁₈ (150×25 мм, 10 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/57, 15/57, 15,1/98, 20/98, 20,1/57, 23/57; раствор образца (растворяли в)=ацетонитрил:вода:ТНФ; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-(3P)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамида в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8.62 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.42-8.34 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.11 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7.02(d, J=7,0 Гц, 1H), 6.82-6.51 (m,4H), 4.81 (dd, J=9.3, 4,4 Гц, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.90 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.39 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H). ЖХ/МС, метод В: время удерживания=2,73 мин; измеренный ион=905,55 (M+H).

Получение соединения примера 140: 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-(3P)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамид

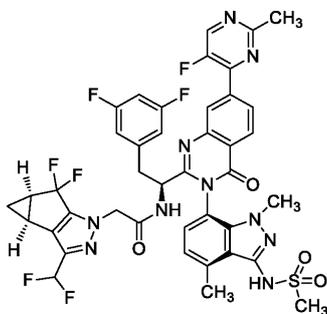
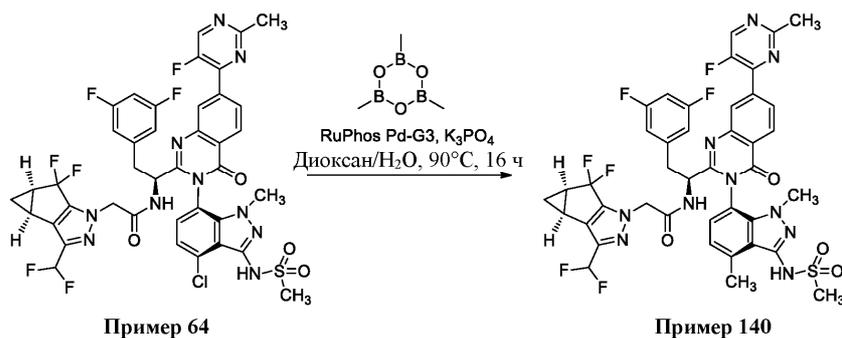


Схема синтеза:



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида ("пример 64", 20 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,200 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (13,92 мг, 0,066 ммоль), и полученную реакционную смесь дегазировали под аргоном в течение 5 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинан (54,9 мг, 0,437 ммоль) после чего добавляли RuPhos-Pd-G3 (1,828 мг, 2,185 мкмоль) при 27°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 80% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,4, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бледно-желтого полутвердого вещества (45 мг). Это вещество очищали хроматографией на силикагеле (колонка 4 г), элюируя смесью 0-60% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-(3P)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамида в виде совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8.78 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6.79-6.50 (m, 4H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 1H). ЖХ/МС, метод D: время удерживания=5,09 мин; измеренный ион=895,46 (M+H).

Получение соединения примера 141: 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-((3P)-3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамида

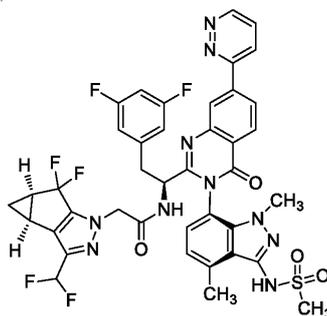
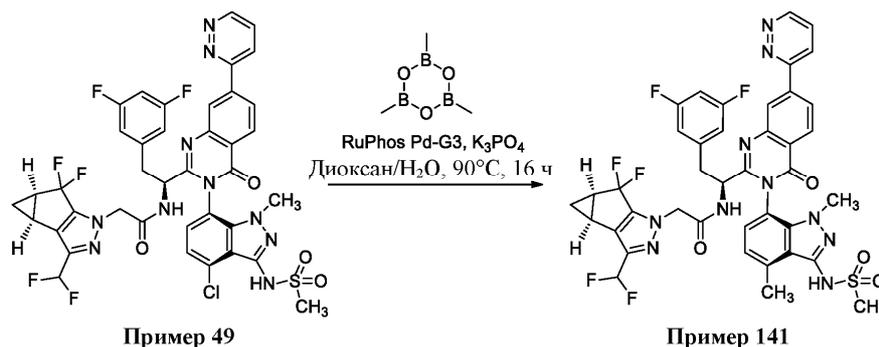


Схема синтеза:



В перемешиваемый раствор *N*-((*S*)-1-((3*P*)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1*H*-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамида ("пример 49", 45 мг, 0,051 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,400 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (32,4 мг, 0,153 ммоль), и полученную реакционную смесь дегазировали под аргоном в течение 5 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (256 мг, 1,019 ммоль), после чего добавляли RuPhos-Pd-G3 (8,52 мг, 10,19 мкмоль) при 27°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,3, УФ-активное). После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бледно-желтого полутвердого вещества (95 мг). Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=X-Select-C₁₈ (250×19 мм, 5 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/50, 14/50, 14,1/98, 22/98, 22,1/50, 25/50; раствор образца (растворяли в)=ацетонитрил:вода:ТНФ; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали и замораживали и затем лиофилизировали с получением 2-((3*bS*,4*aR*)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)-*N*-((*S*)-2-(3,5-дифторфенил)-1-((3*P*)-3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1*H*-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=9.27 (dd, J=4.8, 1.3 Гц, 1H), 8.60 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.40(d, J=1.3 Гц, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.92 (dd, J=8.6, 5.1 Гц, 1H), 7.11 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.03 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.79-6.52 (m, 4H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (dd, J=13.8, 4.6 Гц, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H). ЖХ/МС, метод В: время удерживания=2,42 мин; измеренный ион=863,42 (M+H).

Получение соединения примера 142: *N*-((*S*)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3*P*)-3-(3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1*H*-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид

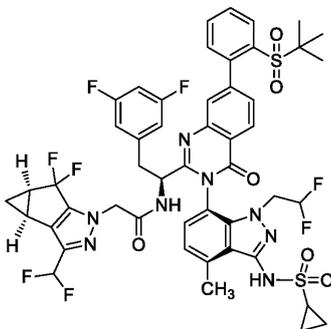
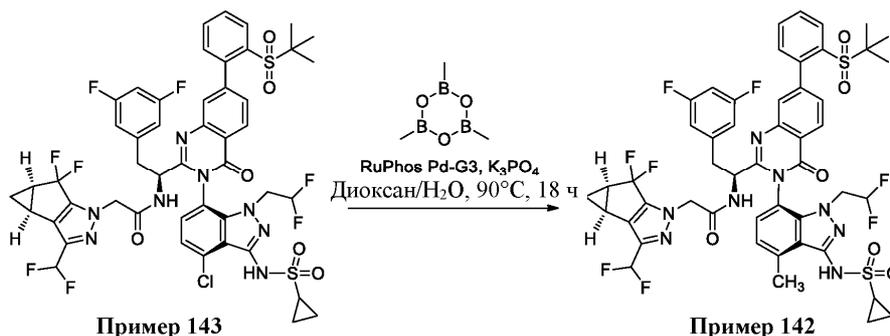


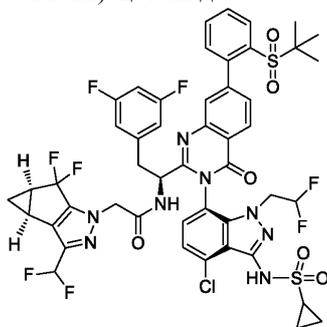
Схема синтеза:



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида ("пример 143", 40 мг, 0,037 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (23,64 мг, 0,111 ммоль), и полученную реакционную смесь дегазировали под аргоном в течение 5 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (186 мг, 0,742 ммоль), после чего добавляли RuPhos-Pd-G3 (6,21 мг, 7,42 мкмоль) при 27°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 18 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,4, УФ-активное). После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бледно-желтого полутвердого вещества (110 мг). Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=X-Select CSH C₁₈ (250×19 мм, 5 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/65, 2/65, 10/35, 20/35; раствор образца (растворяли в)=ацетонитрил:ТНФ; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-(7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8.23 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.63 (dd, J=8.1, 1.6 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.78-6.51 (m, 2H), 6.43 (d, J=6,6 Гц, 2H), 6.15-5.85 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 3H). ЖХ/МС, метод А: время удерживания=6,50 мин; измеренный ион=1057,2 (M+H).

Получение соединения примера 143: N-((S)-1-((7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

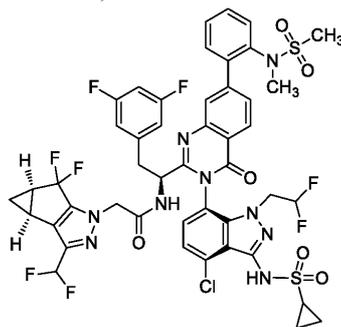


В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифтор метил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (250 мг, 0,129 ммоль), 1-бром-2-(трет-бутилсульфонил)бензол (54,2 мг, 0,194 ммоль) в ТНФ (4 мл) и воде (4 мл) при 26°C в атмосфере N₂ добавляли двухосновный фосфат калия (67,4 мг, 0,387 ммоль). Смесь дегазировали барботированием

N_2 в течение 10 мин, и затем в реакционную смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II) (4,88 мг, 6,45 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 80% $EtOAc$ /петролейный эфир, $R_f=0,3$). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×35 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза $A=0,1\%$ муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза $B=$ ацетонитрил; колонка=Synergy Polar (250×21 мм, 4,7 мкм); скорость потока=18 мл/мин; градиент (время (минуты)/% B)=0/15, 2/15, 10/50; раствор образца (растворяли в)=ацетонитрил:вода:THF; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие чистый продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-((7-(2-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta=9.98$ (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.15 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J=8.1, 1,2$ Гц, 1H), 7.89-7.73 (m, 4H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.04-6.75 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 2H), 6.23-5.96 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.97-0.82 (m, 5H). ЖХ/МС, метод А: время удерживания=6,77 мин; измеренный ион=1077,00 (M+H).

Получение соединения примера 144: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифтор метил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (250 мг, 0,213 ммоль) и N-(2-бромфенил)-N-метилметансульфонамида (89 мг, 0,320 ммоль) в THF (4 мл) и воде (4 мл) при 26°C в атмосфере N_2 добавляли двухосновный фосфат калия (112 мг, 0,640 ммоль). Смесь дегазировали барботированием N_2 в течение 10 мин. Затем в реакционную смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II) (8,07 мг, 10,67 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 80% $EtOAc$ /петролейный эфир, $R_f=0,3$). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×35 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза $A=10$ мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза $B=$ ацетонитрил; колонка=X-Select C_{18} (250×19 мм, 5 мкм); скорость потока=16 мл/мин; градиент (время (минуты)/% B)=0/40, 2/40, 10/50; раствор образца (растворяли в)=ацетонитрил:THF:MeOH; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие чистый продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta=9.98$ (br s, 1H), 9.19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8.22 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.06-7.76 (m, 2H), 6.58 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 6.07 (t, $J=55,4$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.01-2.81 (m, 5H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 0.92-0.94 (m, 4H), 0.86-0.82 (m, 1H). ЖХ/МС, метод В: время удерживания=2,69 мин; измеренный ион=1064,30 (M+H).

Получение соединения примера 145: N-((S)-1-((3P)-3-(3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид

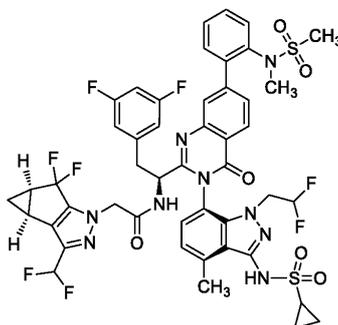
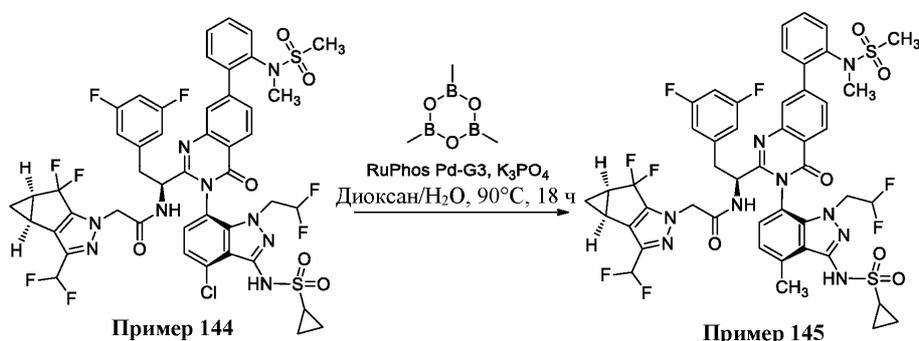


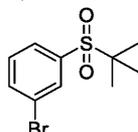
Схема синтеза:



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида ("пример 144", 40 мг, 0,038 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,400 мл) при 26°C в атмосфере N₂ добавляли трехосновный фосфат калия (23,93 мг, 0,113 ммоль). Смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 10 мин, затем в смесь добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (189 мг, 0,752 ммоль), после чего добавляли RuPhos-Pd-G3 (3,14 мг, 3,76 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,4). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и фильтровали через слой целита. Слой целита экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=X-Select CSH C₁₈ (150×19 мм, 5 мкм); скорость потока=19 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/50, 2/50, 10/60; раствор образца (растворяли в)=вода:ацетонитрил:ТНФ; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие чистый продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-((3P)-3-(3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.96-9.86 (m, 1H), 9.30-9.24 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 2H), 6.55-6.45 (m, 2H), 6.27-5.92 (m, 1H), 4.77-4.60 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 3H), 3.04-2.82 (m, 5H), 2.80-2.58 (m, 3H), 2.45-2.29 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.08-0.89 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 1H). ЖХ/МС, метод А: время удерживания=6,24 мин; измеренный ион=1044,10 (M+H).

Получение 1-бром-3-(трет-бутилсульфонил)бензола

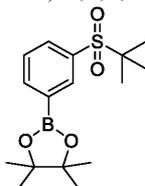


В перемешиваемый раствор (3-бромфенил)(трет-бутил)сульфана (10 г, 24,47 ммоль) в DCM (100

мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли mCPBA (20 г, 116 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 28°C и затем перемешивали в течение 24 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3, УФ-активное). После завершения реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (2×200 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×200 мл), после чего добавляли рассол (500 мл) и затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-5% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-3-(трет-бутилсульфонил)бензола (5 г, 15%) в виде не совсем белого твердого вещества.

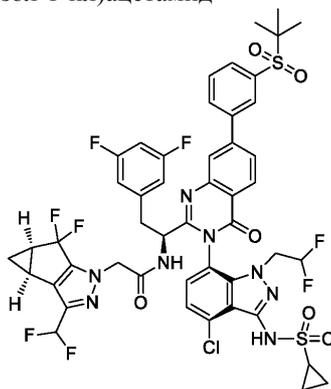
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.02-7.99 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.64 (t, J=8,1 Гц, 1H), 1.25 (s, 9H).

Получение 2-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана:



В перемешиваемый раствор 1-бром-3-(трет-бутилсульфонил)бензола (500 мг, 1,752 ммоль) и бис(пинакол)диборана (667 мг, 2,63 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли ацетат калия (860 мг, 8,76 ммоль). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием азота в течение 10 мин, затем в реакционную смесь добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (229 мг, 0,280 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,5, УФ-активное). После завершения реакцию смесь фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (20 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (250 мг, 16%) в виде коричневой жидкости. Это вещество напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение соединения примера 146: N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид

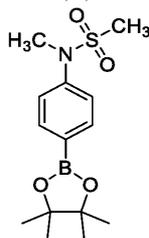


В раствор N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (50 мг, 0,051 ммоль) в THF (5 мл) и воде (0,5 мл) при 27°C, дегазированный барботированием азота в течение 10 мин, добавляли 2-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (65,7 мг, 0,077 ммоль) и двухосновный фосфат калия (44,4 мг, 0,255 ммоль). В эту реакционную смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II) (2,93 мг, 3,06 мкмоль), и смесь затем перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3, УФ-активное). После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза A=10 мМ бикарбонат аммония (водн.);

подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=Kromosil-phenyl C₁₈ (150×25 мм, 10 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/60, 15/60, 15,1/98, 18/98, 18,1/60, 20/60; раствор образца (растворяли в)=вода:ацетонитрил:ТНФ; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали, замораживали и лиофилизировали с получением N-((S)-1-(7-(3-(трет-бутилсульфонил)фенил)-(3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.97 (br s, 1H), 1.19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.06-6.76 (m, 2H), 6.61 (d, J=6,6 Гц, 2H), 6.11 (t, J=54,8 Гц, 1H), 4.74 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4.62 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.34 (s, 10H), 1.24 (br s, 1H), 0.97-0.82 (m, 4H). ЖХ/МС, метод В: время удерживания=2,83 мин; измеренный ион=1077,3 (M+H).

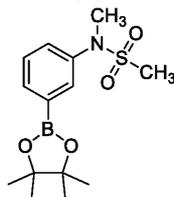
Получение N-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамида



В перемешиваемый раствор N-(4-бромфенил)-N-метилметансульфонамида (1,5 г, 5,45 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли бис(пинакол)диборан (2,077 г, 8,18 ммоль) и ацетат калия (0,535 г, 5,45 ммоль). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием азота в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли аддукт PdCh(dppf)-CH₂Cl₂ (0,712 г, 0,872 ммоль), и смесь затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,5, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (20 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде коричневой жидкости. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамида (200 мг, 9%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7.69 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

Получение N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамида

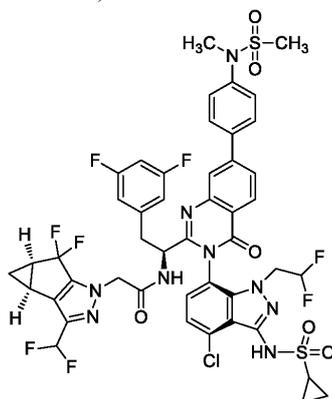


В перемешиваемый раствор N-(3-бромфенил)-N-метилметансульфонамида (1 г, 3,45 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли бис(пинакол)диборан (1,315 г, 5,18 ммоль) и ацетат калия (0,678 г, 6,91 ммоль). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием газа азота в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,423 г, 0,518 ммоль), и смесь затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,5, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (20 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде коричневой жидкости. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамида (250 мг, 13%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7.76-7.69 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Получение соединения примера 147: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-

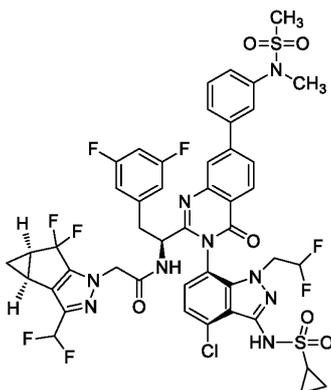
дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (50 мг, 0,051 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,5 мл) при 27°C, дегазированный барботированием газа азота в течение 10 мин, добавляли N-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамид (28,3 мг, 0,077 ммоль) и трехосновный фосфат калия (108 мг, 0,510 ммоль). В эту реакционную смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II) (2,93 мг, 3,06 мкмоль), и смесь затем перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,3, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде коричневого твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=YMC Triart C₁₈ (150×25 мм, 10 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/50, 2/50, 10/70; раствор образца (растворяли в)=вода:ацетонитрил:THF; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся раствор (водн.) замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=10.1-9.95 (br s, 1H), 9.18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8.28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.06-6.76 (m, 2H), 6.61 (d, J=7,1 Гц, 2H), 6.10 (t, J=55,7 Гц, 1H), 4.72 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4.60 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.38 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 1H), 0.93 (br s, 5H). ЖХ/МС, метод А: время удерживания=6,51 мин; измеренный ион=1064,1 (M+H).

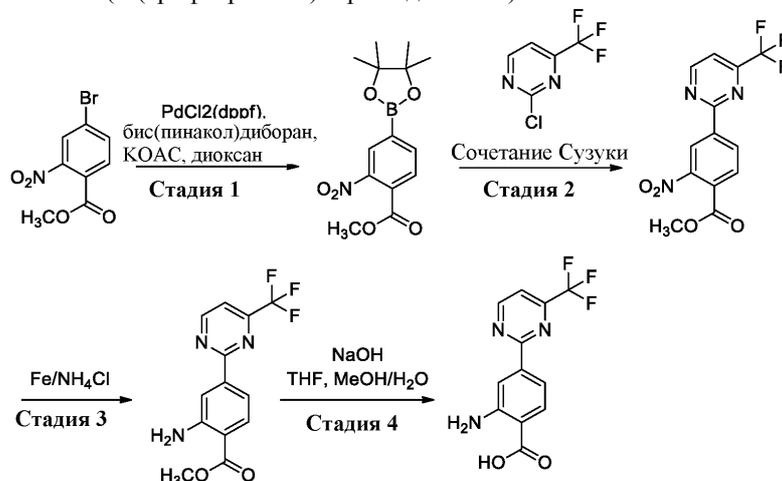
Получение соединения примера 148: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид



В перемешиваемый раствор N-((S)-1-((3P)-7-бром-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (50 мг, 0,051 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,5 мл) при 27°C, дегазированный барботированием газа азота в течение 10 мин, добавляли N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамид (42,6 мг, 0,077 ммоль) и трехосновный фосфат калия (108 мг, 0,510 ммоль). В эту реакционную смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II) (2,93 мг, 3,06 мкмоль), и реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3, УФ-активное). После завершения реакцию смесь фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде коричневого твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: подвижная фаза А=10 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В=ацетонитрил; колонка=УМС Triart C₈ (150×25 мм, 10 мкм); скорость потока=25 мл/мин; градиент (время (минуты)/% В)=0/60, 15/60, 15/1,98, 18/98, 18,1/60, 20/60; раствор образца (растворяли в)=вода:ацетонитрил:THF; температура=температура окружающей среды. Фракции, содержащие продукт, собирали, замораживали и затем лиофилизировали с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-7-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ=8.35 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.11 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.3, 1,8 Гц, 1H), 7.89 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.81-6.52 (m, 4H), 6.18-5.86 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.05 (dd, J=14.0, 9,2 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (tt, J=8.1, 4,9 Гц, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H), 1.01-0.89 (m, 3H). ЖХ/МС, метод D: время удер- живания=5,28 мин; измеренный ион=1064,09 (M+H).

Получение 2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты



Стадия 1. Получение метил-2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата.

В перемешиваемый раствор метил-4-бром-2-нитробензоата (600 г, 2307 ммоль) в 1,4-диоксане (6000 мл) при 26°C в атмосфере N₂ добавляли бис(пинакол)диборан (615 г, 2423 ммоль) и ацетат калия (679 г, 6922 ммоль). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием N₂ через смесь в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли PdCl₂(dppf) (84 г, 115 ммоль), и смесь затем перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,4). После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (6000 мл) и затем разбавляли водой (2400 мл). Смесь смешивали и затем фильтровали через слой целита для удаления твердого вещества. Слой целита экстрагировали EtOAc (2400 мл). Объединенный фильтрат расслаивали, и органический слой выделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это вещество растирали с диэтиловым эфиром следующим образом: сначала вещество растирали с Et₂O (2400 мл), и полученное не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали Et₂O (2×900 мл) и резервировали (выделили 480 г). Объединенный фильтрат концентрировали в потоке газа N₂ до половины первоначального объема, после чего раствор охлаждали до температуры ниже температуры окружающей среды, и не совсем белое твердое вещество выпадало в осадок. Осадок собирали

фильтрованием, промывали Et₂O (2×600 мл) и резервировали (выделили 90 г). Объединенный фильтрат концентрировали в потоке газа N₂ до половины первоначального объема, после чего раствор охлаждали до температуры ниже температуры окружающей среды, и не совсем белое твердое вещество выпадало в осадок. Осадок собирали фильтрованием, промывали Et₂O (2×600 мл), и это вещество (выделили 30 г) объединяли с выделенным ранее твердым веществом с получением продукта, метил-2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата, в виде не совсем белого твердого вещества, 600 г (83%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.20-8.14 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.33 (s, 12H). ГХ/МС чистота=97,5%.

Стадия 2. Получение метил-2-нитро-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата.

В раствор метил-2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (600 г, 1954 ммоль) и 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина (357 мл, 2931 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (5214 мл) при 26°C в атмосфере N₂ медленно добавляли раствор трехосновного фосфата калия (1244 г, 5861 ммоль) в воде (1307 мл). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием N₂ через смесь в течение 10 мин. В смесь добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]-палладий(II) (73,8 г, 98 ммоль), затем смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,3). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли этилацетатом (5000 мл) и затем промывали водой (2×2000 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток смешивали с диэтиловым эфиром (634 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали Et₂O (634 мл) и затем сушили под вакуумом с получением не совсем белого твердого вещества (выделили 420 г), которое резервировали. Объединенный фильтрат (красного цвета) концентрировали в потоке газа N₂ до половины первоначального объема, при этом не совсем белое твердое вещество выпадало в осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром (2×634 мл), и выделенное вещество (80 г) объединяли с ранее выделенным твердым веществом. Смешанное вещество сушили под вакуумом с получением метил-2-нитро-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата в виде не совсем белого твердого вещества, 500 г (75%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.39 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8.91 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.14 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=95,71%.

Стадия 3. Получение метил-2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата.

В раствор метил-2-нитро-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата (500 г, 1528 ммоль) в этаноле (6945 мл) и воде (695 мл) при 26°C добавляли порошок Fe (853 г, 15,3 моль) и NH₄Cl (817 г, 15,3 моль). Эту реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир Rf: 0,4). После завершения реакционную смесь фильтровали горячей через слой целлита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (2500 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×5000 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (3000 мл) и затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата в виде желтого твердого вещества, 330 г (69%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.30-9.28 (m, 1H), 8.00 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.93 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=1.7, 8,5 Гц, 1H), 6.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=95,51%.

Стадия 4. Получение 2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты.

В раствор метил-2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата (320 г, 1077 ммоль) в метаноле (1600 мл) и THF (1600 мл) при 20°C добавляли по каплям водн. 5M гидроксид натрия (646 мл, 3230 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 80% EtOAc/петролейный эфир Rf: 0,3). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ, и полученный остаток затем подкисляли до pH примерно 4 добавлением водн. 1 н. HCl. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (5000 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом и затем дополнительно сушили в сушильном шкафу при 50°C в течение 24 ч с получением 2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества, 288 г (91%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.31-9.26 (m, 1H), 7.99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, J=1.7, 8,4 Гц, 1H). ЖХ/МС чистота=96,71%.

Альтернативное получение соединения примера 3: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид

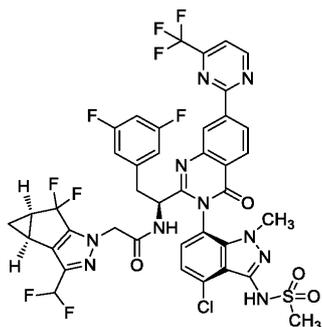
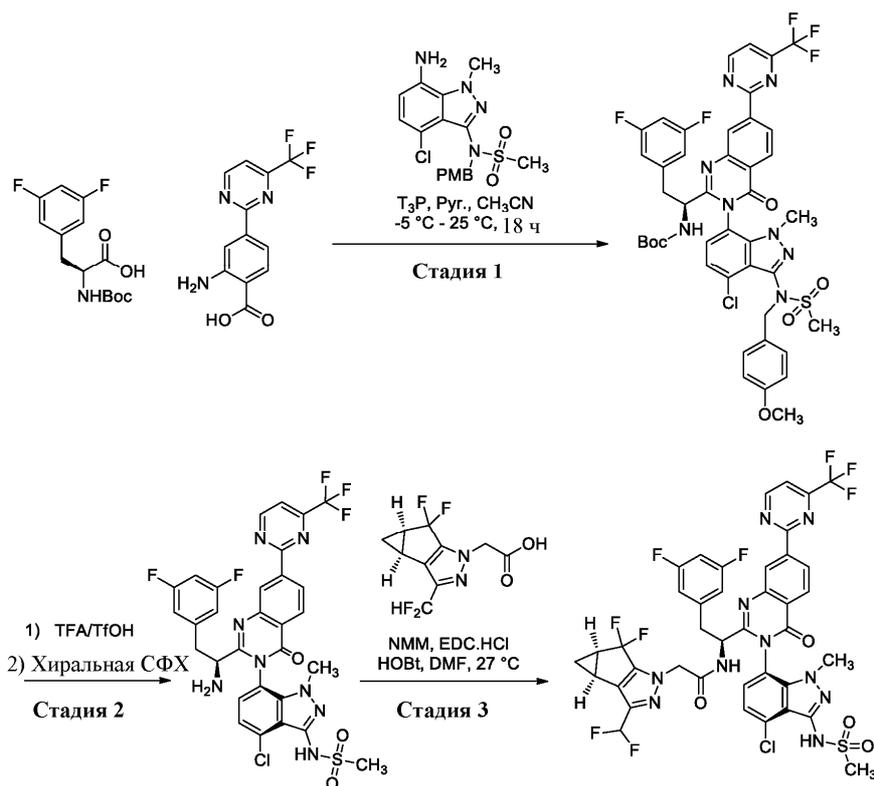


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата.

В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)пропановой кислоты (76 г, 253 ммоль) и 2-амино-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (79 г, 279 ммоль) в ацетонитриле (2560 мл) добавляли пиридин (49,2 мл, 608 ммоль), и эту смесь затем охлаждали до -5°C и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. В смесь при -5°C медленно добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 754 мл, 1266 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 2 ч, затем в смесь добавляли N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (100 г, 253 ммоль) одной порцией. Смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 18 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 40% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,2). После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила и пиридина. Полученный остаток разбавляли EtOAc (2500 мл) и промывали водн. 2М гидроксидом натрия (примерно 4000 мл), после чего добавляли рассол (4000 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 30-40% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (215 г, 87%-ный выход, желтое твердое вещество) в виде смеси гомохиральных атропизомеров (диастереомеры). ЖХ/МС чистота=94,91%.

Стадия 2. Получение (S)-N-(((P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-

ил)метансульфонамида.

В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (425 г, 459 ммоль) в TFA (1415 мл, 18,4 моль) при 27°C медленно добавляли трифторметансульфовую кислоту (122 мл, 1378 ммоль). Этот раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,2). После завершения летучие вещества удаляли в слабом потоке газа азота. Полученный остаток растворяли в EtOAc (3000 мл). Органический раствор промывали 2М гидроксидом натрия (4000 мл, достаточно для достижения pH>7 водной фазы), после чего добавляли рассол (4000 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (425 г, 97%-ный выход, желтое твердое вещество) в виде смеси гомохиральных атропизомеров (диастереомеры). Вышеуказанную процедуру повторяли, и продукт из обеих партий объединяли (в сумме 825 г), смешивали и затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, 580 г, представляющего собой смесь атропизомеров (диастереомеры). Порцию этого вещества (490 г) смешивали с метанолом (5000 мл, 10 об.) и затем фильтровали для извлечения твердого вещества, которое резервировали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 255 г продукта, представляющего собой атропизомеры в соотношении примерно 85:15 с преобладанием желаемого атропизомера. Это вещество растворяли в смеси метанол:ацетонитрил (10:90, приблизительно 1,5 л). Полученный раствор подвергали хроматографии методом препаративной СФХ, используя следующий метод: колонка=(R,R) Welk-01, 30×250 мм, 5 мкм; элюент=CO₂:метанол (1:1); скорость потока=100,0 г/мин; противодавление=100,0 бар; детектирование=254 нм (УФ); время стека=14,0 мин; загрузка на впрыскивание=1000 мг. Два пика собирали по отдельности, и основной пик (элюировавшийся вторым) концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого твердого вещества, 199 г. Это вещество было загрязнено 0,5% другого атропизомера (элюировавшегося первым), поэтому порцию вещества (173 г) подвергали второму раунду очистки методом препаративной СФХ, описанным выше. Фракции, соответствующие основному пику, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого твердого вещества, 160 г. Это вещество представляет собой единственный стереоизомер.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ=9.42 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8.81 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8.59 (dd, J=8.9, 2,9 Гц, 1H), 8.39 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8.13 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.01 (tt, J=9.5, 2,2 Гц, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H). ЖХ/МС чистота=95,86%.

Стадия 3. Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида.

В перемешиваемый раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (40 г, 56,7 ммоль) в DMF (280 мл) при 27°C в атмосфере N₂ добавляли 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусную кислоту (17,99 г, 68,1 ммоль), затем добавляли EDC.HCl (13,05 г, 68,1 ммоль), HOBT гидрат (10,43 г, 68,1 ммоль) и N-метилморфолин (24,95 мл, 227 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 27°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,5). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ледяной водой (2000 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали ледяной водой (2000 мл) и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 60 г (98%-ный выход). ЖХ/МС чистота=88,31%. Вышеуказанную процедуру повторяли дополнительно три раза с получением в сумме 233 г неочищенного продукта. Это неочищенное вещество очищали двумя равными порциями хроматографией на силикагеле, элюируя 40% EtOAc в петролейном эфире. Полученный таким образом очищенный продукт объединяли и нагревали в изопропанол (1650 мл) при 95°C в течение 2 ч и затем медленно охлаждали до 27°C в течение 16 ч, чтобы сти-

мулировать кристаллизацию. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали изопропанолом (1200 мл) и затем сушили под вакуумом. Следовый остаток изопропанола удаляли путем растирания соединения с использованием ступки и пестика и затем выдерживали тонкоизмельченное твердое вещество в сушильном шкафу при 52°C в течение 1-2 ч; этот процесс растирания и нагревания повторяли еще 4 раза до полного удаления остаточного изопропанола с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 132,2 г (80%-ный выход).

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 9.40 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8.88 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8.69 (dd, J=8.3, 1,5 Гц, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.41 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.14 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8.02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6.86 (tt, J=9.3, 2,2 Гц, 1H), 6.73 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 6.77 (br t, J=54,7 Гц, 1H), 4.93 (td, J=8.9, 4,8 Гц, 1H), 4.65-4.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.3, 4,5 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.0, 9,2 Гц, 1H), 2.41-2.53 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). ЖХ/МС, метод А: время удерживания=6,59 мин; измеренный ион=951,0 (M+H), чистота=99,78%.

Получение 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты

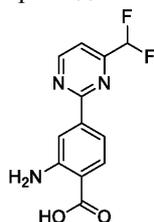
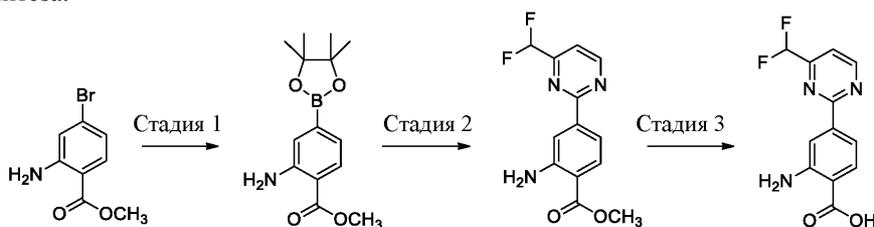


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение метил-2-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата.

Смесь метил-2-амино-4-бромбензоата (10 г, 43,5 ммоль), PdCl₂(dppf) (1,590 г, 2,173 ммоль) и ацетата калия (12,80 г, 130 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) под аргоном нагревали при 97°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли DCM. Органический слой промывали водой, после чего добавляли рассол, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (330 г колонка, 5-30% EtOAc:гексан) с получением продукта, метил-2-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (9,2 г, 76%), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.86 (d, J=8.05 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (dd, J=7.90, 1.04 Гц, 1H), 5.67 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.37 (s, 12 H).

Стадия 2. Получение метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата.

В круглодонной колбе объединяли метил-2-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (14,8 г, 53,4 ммоль), 2-хлор-4-(дифторметил)пиримидин (8,79 г, 53,4 ммоль), PdCl₂(xantphos) (2,019 г, 2,67 ммоль) и карбонат калия (22,14 г, 160 ммоль). Колбу закрывали резиновой прокладкой, и в колбу добавляли 1,4-диоксан (200 мл) и воду (50,0 мл). Колбу заполняли аргоном (вакуумировали, затем снова заполняли аргоном 3 раза). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением водной смеси. Суспензию переносили в EtOAc (300 мл) и затем дополнительно разбавляли водой (400 мл). Смесь перемешивали и затем фильтровали через слой целлита для удаления нерастворимого вещества. Органический слой затем отделяли и промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в минимальное количество EtOAc (100 мл) и затем смешивали с целитом и концентрировали при пониженном давлении с получением свободнотекучего порошка. Этот порошок разделяли на три равные порции, и каждую порцию подвергали обращенно-фазной хроматографии (колонка 415 г RediSep Gold C18), элюируя (95:5 вода:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты):(95:5 MeCN:вода + 0,1% муравьиной кислоты) 25:75→0:100. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и частично концентрировали при пониженном давлении с получением водной смеси. Суспензию объединяли с EtOAc, и водный слой делали слегка щелочным (pH 8) путем добавления водн. 5 н. NaOH. Смесь перемешивали, и затем органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта,

метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата (10,2 г, 68%), в виде темно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9.02 (br d, $J=4.77$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=8.34$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=8.35$ Гц, 1H), 7.55 (br d, $J=4.77$ Гц, 1H), 6.52-6.78 (m, 1H), 5.88 (br s, 2 H), 3.94 (s, 3 H). ЖХ/МС, метод G: время удерживания=2,66 мин; измеренный ион=321,1 (M+MeCN).

Стадия 3. Получение 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты.

В раствор метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата (12 г, 43,0 ммоль) в метаноле (50 мл) и THF (50,0 мл) добавляли водный 5 н. гидроксид натрия (25,8 мл, 129 ммоль), и эту смесь затем перемешивали при 60°C в течение 1 ч, после чего ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем в смесь добавляли водную 1 М HCl (129 мл, 129 ммоль). В густую желтую суспензию добавляли EtOAc (250 мл) и воду (150 мл), при этом желтая суспензия частично растворилась; органический слой был мутным, а водный слой выглядел гомогенным. Органический слой промывали рассолом и оставляли мутным.

Органический слой выделяли и нагревали, пока мутная смесь не превратилась в прозрачный желтый раствор. Этот раствор сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (11,3 г, 99%), в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 9.06 (d, $J=5.07$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=8.35$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=1.19$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=8.49, 1.64$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=5.07$ Гц, 1H), 6.66-6.91 (m, 1H). ЖХ/МС, метод G: время удерживания=2,14 мин; измеренный ион=307,0 (M+MeCN).

Альтернативное получение 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты:

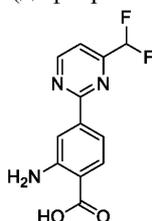
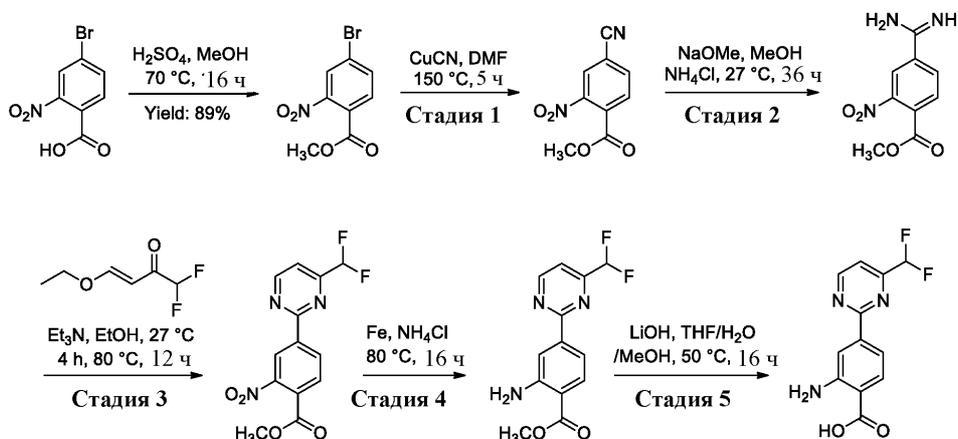


Схема синтеза:



Получение метил-4-бром-2-нитробензоата.

Это соединение было получено в масштабе 200 г согласно методике, приведенной в WO 2005037796 и J. Am. Chem. Soc, 2018, 140(33), 10553-10561.

Стадия 1. Получение метил-4-циано-2-нитробензоата.

В перемешиваемый раствор метил-4-бром-2-нитробензоата (340 г, 1307 ммоль) в DMF (3000 мл) под азотом при 27°C добавляли цианид меди(I) (234 г, 2615 ммоль). Эту реакционную смесь затем перемешивали при 150°C в течение 5 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , 20% EtOAc/петролейный эфир, $R_f=0,6$, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь оставляли охлаждаться до 27°C. Реакционную смесь вливали в EtOAc (5000 мл), и полученную смесь промывали водн. 5%-ным этилендиамином (5000 мл) для удаления соли меди. Органический раствор затем промывали ледяной водой (3×3000 мл), после чего добавляли ледяной рассол (3000 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-циано-2-нитробензоата в виде коричневого твердого вещества, 280 г (83%). Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8.37$ (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7.97 (dd, $J=7.9, 1,6$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

Примечание. Процесс обработки дополнительно оптимизировали, чтобы избежать необходимости в

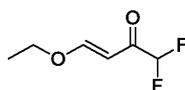
филтрации: Реакционную смесь вливали в EtOAc (5000 мл), и полученную смесь промывали водн. 5%-ным этилендиамином (5000 мл) для удаления соли меди. Органический раствор затем промывали ледяной водой (3×3000 мл), после чего добавляли ледяной рассол (3000 мл). Остальной процесс такой же, как описанный выше.

Стадия 2. Получение метил-4-карбамимидаил-2-нитробензоата гидрохлорида.

В перемешиваемый раствор метил-4-циано-2-нитробензоата (280 г, 1358 ммоль) в MeOH (4000 мл) под азотом добавляли метоксид натрия (44,0 г, 815 ммоль), и эту реакционную смесь затем перемешивали при 27°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли хлорид аммония (72,6 г, 1358 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали при 27°C в течение 18 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 80% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,1, УФ-активное). После завершения реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре экстрагировали 10%-ным MeOH в DCM (3×1000 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде смолистого твердого вещества. Это вещество растирали с EtOAc (1000 мл) с получением метил-4-карбамимидаил-2-нитробензоата гидрохлорида в виде желтого твердого вещества, 250 г (56%). Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.01 (br s, 3H), 8.50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8.23 (dd, J=7.9, 1,6 Гц, 1H), 8.08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=79%.

Получение (E)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-она:



В перемешиваемый раствор 2,2-дифторуксусного ангидрида (179 мл, 1436 ммоль) в DCM (1250 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 1 ч смесь пиридина (128 мл, 1580 ммоль) и этоксиэтена (165 мл, 1724 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (1000 мл). Органический слой отделяли и промывали водн. насыщ. NaHCO₃ (1000 мл), затем рассолом (1000 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат осторожно концентрировали при пониженном давлении (давление ≥100 мбар; температура бани ≤25°C) с получением (E)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-она в виде коричневой жидкости, 180 г (80%). Неочищенное соединение напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7.84 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.89-5.63 (m, 2H), 4.06 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1.39 (t, J=7,0 Гц, 3H). GC-МС чистота=95%.

Стадия 3. Получение метил-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-2-нитробензоата.

В перемешиваемый раствор метил-4-карбамимидаил-2-нитробензоата (200 г, 708 ммоль) в EtOH (2000 мл) в 5-литровой автоклавной колбе в атмосфере азота при 27°C добавляли (E)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-он (159 г, 1062 ммоль), после чего добавляли триэтиламин (296 мл, 2124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,5, УФ-активное). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-2-нитробензоата в виде коричневой жидкости, 220 г (58%). Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9.07-9.00 (m, 1H), 8.80 (dd, J=7.9, 1,6 Гц, 1H), 7.88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.78-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6.65 (t, J=54,8 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H). ВЭЖХ чистота: 58%.

Стадия 4. Получение метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата.

В перемешиваемый раствор метил-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-2-нитробензоата (220 г, 711 ммоль) в EtOH (2150 мл) и воде (215 мл) при 27°C добавляли хлорид аммония (190 г, 3557 ммоль), затем добавляли железо (199 г, 3557 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,4, УФ-активное). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали горячей через слой целлита, и слой целита затем экстрагировали EtOAc (4×500 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата в виде желтого твердого вещества, 230 г (64%). Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8.99 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6.61 (t, J=54,8 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=56%.

Стадия 5. Получение 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты.

В перемешиваемый раствор метил-2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензоата (230 г, 461 ммоль) в THF (2300 мл), MeOH (575 мл) и воде (192 мл) при 27°C добавляли LiOH (66,3 г, 2767 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 40% EtOAc/петролейный эфир, Rf=0,1, УФ-активное). После завершения реакционную смесь оставляли охлаждаться до 27°C и затем концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток растворяли в воде (1000 мл) и промывали EtOAc (2×250 мл). Водный слой подкисляли водн. 1 н. HCl до pH примерно 6. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (500 мл), затем н-пентаном (500 мл) и затем сушили с получением 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества, 80 г (63%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.15 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.06 (t, J=54,2 Гц, 1H). ЖХ/МС чистота=96%.

Альтернативное получение соединения примера 56: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид

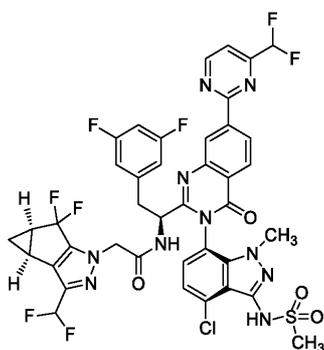
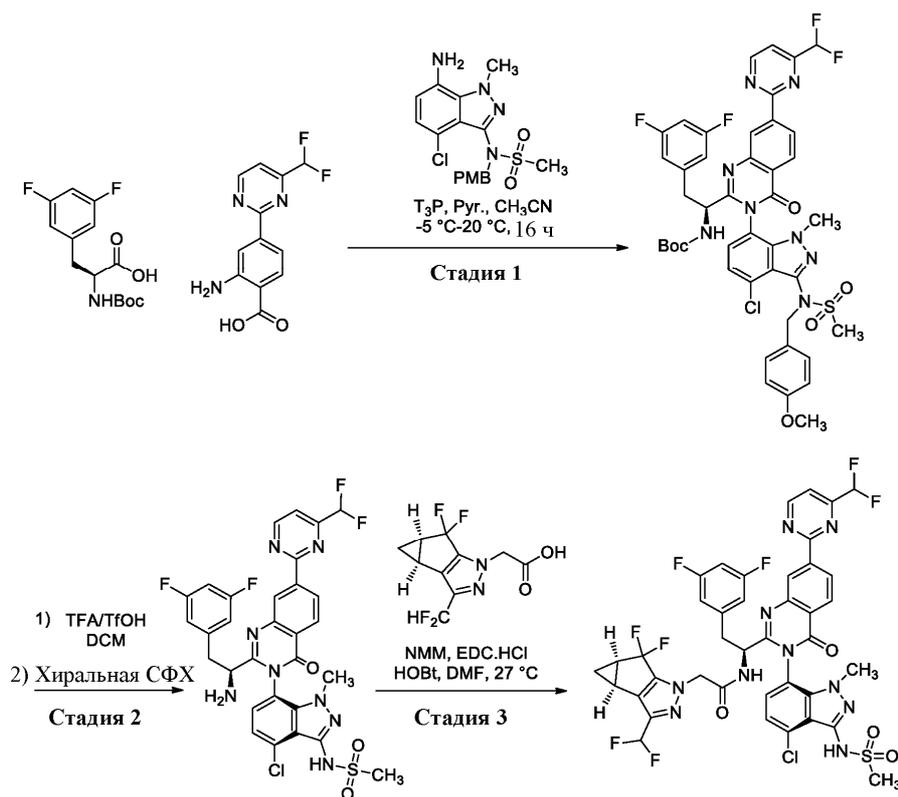


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение трет-бутил-(S)-1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата.

В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)пропановой кислоты (76 г, 253 ммоль) и 2-амино-4-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (73,9 г, 279 ммоль) в ацетонитриле (2,1 л) добавляли пиридин (0,049 л, 608 ммоль), и эту реакционную смесь охлаждали до -5°C и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Затем в реакционную смесь при -5°C медленно добавляли ТЗР (50% в EtOAc) (0,754 л, 1266 ммоль). Смесь перемешивали при -5°C в течение 20 мин, затем оставляли нагреваться до 27°C и затем перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (100 г, 253 ммоль) одной порцией при 27°C, и эту смесь затем перемешивали в течение 18 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 40% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,4, УФ-активное). Ре-

акционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила и затем разбавляли EtOAc (1000 мл) и промывали водой (2000 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщ. водн. Na₂CO₃ (3×500 мл) и затем рассолом (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневой смолистой жидкости, которую очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 30-40% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (180 г, 78%, желтое твердое вещество) в виде смеси гомохиральных атропизомеров (диастереомеры).

Стадия 2. Получение (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида.

В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (110 г, 121 ммоль) в DCM (500 мл) при 27°C в атмосфере N₂ добавляли TFA (374 мл, 4849 ммоль), и раствор перемешивали в течение 10 мин. В раствор добавляли трифторметансульфоновую кислоту (32,3 мл, 364 ммоль), и раствор перемешивали в течение 1 ч при 27°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,2). Летучие вещества удаляли в слабом потоке газа азота. Полученный остаток растворяли в EtOAc (1500 мл) и затем промывали 1M водн. NaOH (2×750 мл), после чего добавляли рассол (750 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 80-98% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого твердого вещества, 65 г (74%). Продукт представляет собой смесь гомохиральных атропизомеров (диастереомеры). Вышеуказанную процедуру повторяли дополнительно четыре раза с получением в сумме 310 г (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида, который растворяли в смеси DCM:MeCN (30:70, 3055 мл) и затем подвергали препаративной СФХ, используя следующий метод: колонка=(R,R) Welk-01, 30×250 мм, 5 мкм; элюент=CO₂:метанол (1:1); скорость потока=90,0 г/мин; противодавление=120,0 бар; детектирование=254 нм (УФ); время стека=16,0 мин; загрузка на впрыскивание=800 мг. Разделение дало два пика. Основной пик (элюировавшийся вторым) собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого твердого вещества, 170 г (51%). Продукт представляет собой единственный стереоизомер.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9.16-9.07 (m, 1H), 9.01-8.95 (m, 1H), 8.71-8.62 (m, 1H), 8.46-8.37 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.86-6.55 (m, 2H), 6.54-6.45 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H). ЖХ/МС чистота=94%.

Стадия 3. Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида.

В раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (50 г, 61,9 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусной кислоты (16,34 г, 61,9 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола гидрата ("НОВт гидрат", 3,79 г, 24,74 ммоль) в DMF (500 мл) при 27°C добавляли N-метилморфолин (13,60 мл, 124 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (21,34 г, 111 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир, R_f=0,5, УФ-активное). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (7 л) и затем перемешивали в течение 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения в виде не совсем белого твердого вещества, 75 г. ЖХ/МС чистота=60%. Вышеуказанную процедуру повторяли дополнительно три раза с получением в сумме 185 г неочищенного N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида, который смешивали и затем очищали хроматография на силикагеле, элюируя смесью 30-40% EtOAc/петролейный эфир. Фракции,

содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (100 г, ЖХ/МС чистота: 97%). Это вещество суспендировали в изопропанол (1000 мл, 10 об.), нагревали при 70°C в течение 30 мин, затем оставляли медленно охлаждаться до 27°C в течение 16 ч с получением кристаллического продукта. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-7-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества, 80 г (79%).

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 9.27 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8.89 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8.69 (dd, J=8.3, 1,8 Гц, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.39 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7.84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.03 (t, J=54,4 Гц, 1H), 6.86 (tt, J=9.2, 2,4 Гц, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.78 (t, J=54,7 Гц, 1H), 4.93 (td, J=9.0, 4,6 Гц, 1H), 4.65-4.76 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.2, 4,6 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.3, 9,2 Гц, 1H), 2.42-2.53 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). ЖХ/МС, метод В: время удерживания=2,73 мин; измеренный ион=933,09 (M+H); чистота=99%.

Получение 2-амино-4-(6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензойной кислоты:

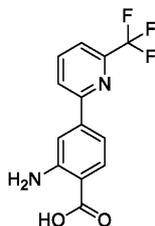
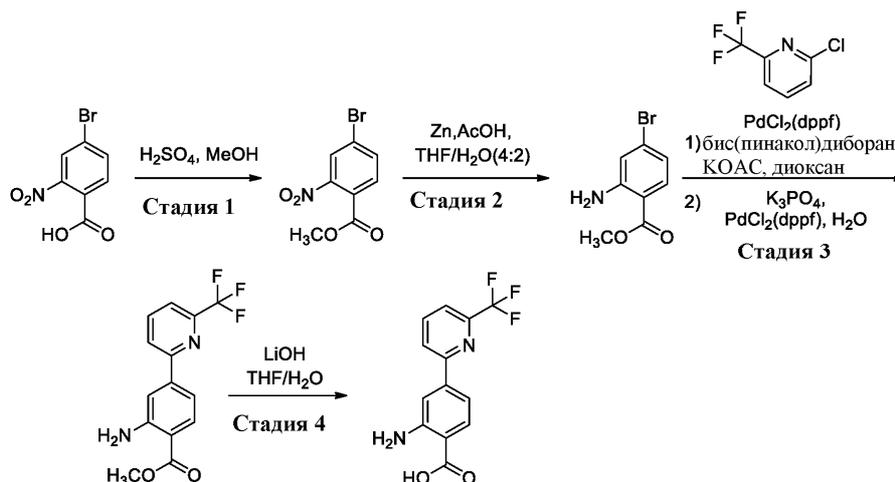


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение метил-4-бром-2-нитробензоата.

В перемешиваемый раствор 4-бром-2-нитробензойной кислоты (500 г, 2032 ммоль) в метаноле (2000 мл) добавляли серную кислоту (500 мл, 9381 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 30% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,3). После завершения реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Полученный остаток вливали в воду (1000 мл), и pH довели до pH 9 добавлением безводного карбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (500 мл) и затем соляным раствором (500 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-нитробензоата (520 г, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8.04-7.99 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=95,2%. Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение метил-2-амино-4-бромбензоата.

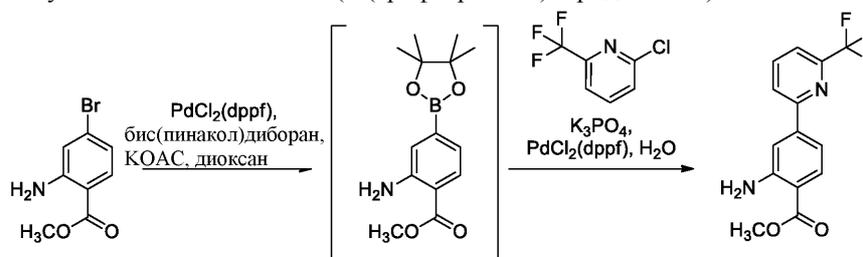
В перемешиваемый раствор порошка цинка (704 г, 10,8 моль) в воде (2000 мл) при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли раствор метил-4-бром-2-нитробензоата (400 г, 1538 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (4000 мл), затем добавляли уксусную кислоту (1057 мл, 18,5 моль). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 4 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,4). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через

слой целита, и слой целита экстрагировали EtOAc (2000 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (3000 мл) и экстрагировали EtOAc (2×4000 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (2×3000 мл) и затем рассолом (2×2000 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-4-бромбензоата (350 г, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7.76-7.65 (m, 1H), 6.84 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.91-5.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ЖХ/МС Чистота=95,0%.

Продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение метил-2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензоата



В перемешиваемый раствор метил-2-амино-4-бромбензоата (350 г, 1521 ммоль) в 1,4-диоксане (7000 мл) добавляли бис(пинакол)диборан (522 г, 2054 ммоль) и ацетат калия (597 г, 6085 ммоль). Эту реакционную смесь дегазировали барботированием N₂ через смесь в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли PdCl₂(dppf) (78 г, 106 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин (359 г, 1978 ммоль), трехосновный фосфат калия (1130 г, 5325 ммоль) и воду (1190 мл). Смесь дегазировали барботированием газа азота в течение 10 мин. В смесь добавляли PdCl₂(dppf) (78 г, 106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 20% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,4). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита затем экстрагировали этилацетатом (2000 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (550 г) в виде коричневой жидкости. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 5-30% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении. Выделенное вещество промывали n-пентаном (2200 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением метил-2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензоата (380 г, 83%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.99 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.67 (dd, J=6.9, 1,5 Гц, 1H), 7.49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 1,8 Гц, 1H), 5.90 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H). ЖХ/МС чистота=98,25%.

Стадия 4. Получение 2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензойной кислоты.

В перемешиваемый раствор метил-2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензоата (650 г, 2194 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (5000 мл) и воде (2167 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли моногидрат гидроксида лития (369 г, 8776 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,4). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток затем растворяли в воде (5000 мл) и подкисляли до pH 4 добавлением 3 н. HCl (3000 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой (4000 мл), затем n-гексаном (5000 мл) и затем сушили с получением 2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензойной кислоты (581 г, 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.18 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.4, 1,8 Гц, 1H). ЖХ/МС чистота=99,62%.

Альтернативное получение соединения примера 59: N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамид

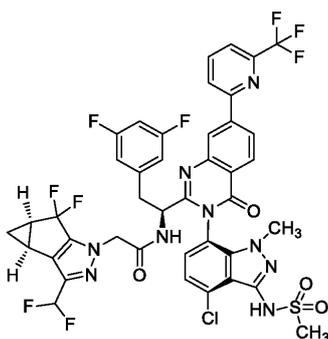
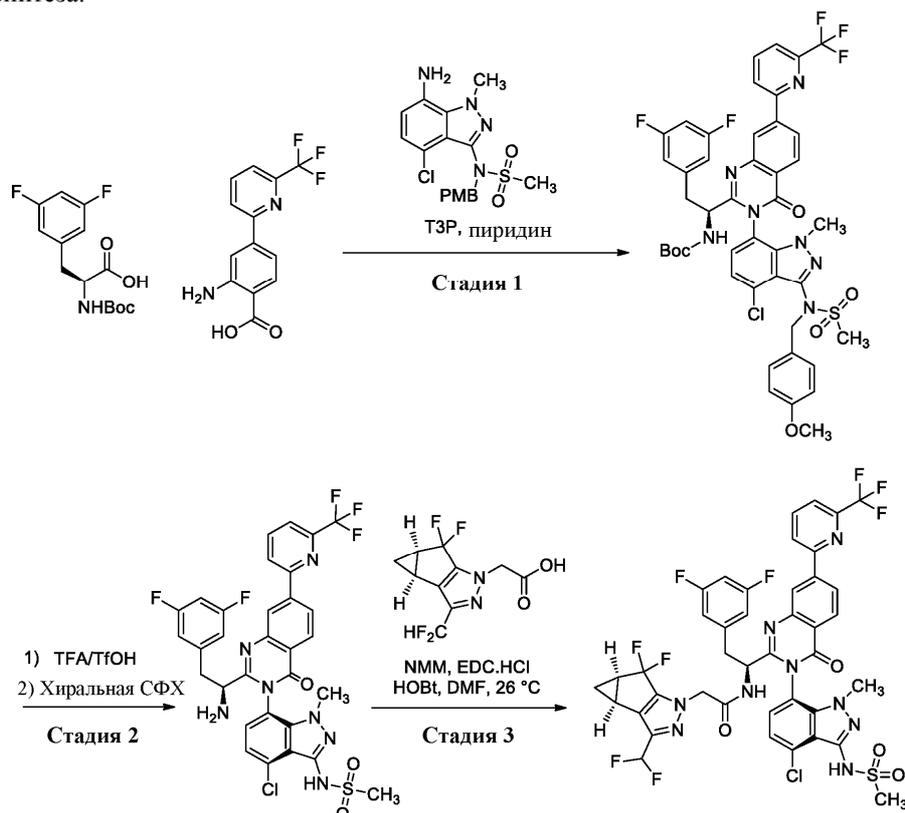


Схема синтеза:



Стадия 1. Получение трет-бутил-(S)-1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата.

В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3,5-дифторфенил)пропановой кислоты (91 г, 301 ммоль) и 2-амино-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензойной кислоты (94 г, 332 ммоль) в ацетонитриле (3,8 л) в атмосфере азота при 27°C добавляли пиридин (0,059 л, 724 ммоль). Полученную смесь охлаждали -9°C в течение 10 мин, затем по каплям добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид ("Т3Р", 50 мас.% в EtOAc, 0,888 л, 1507 ммоль) в течение 10 мин. Раствор перемешивали в течение 2,1 ч при -9°C в атмосфере N₂. В раствор при -9°C добавляли N-(7-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (120 г, 301 ммоль), после чего раствор нагревали до -5°C и выдерживали при этой температуре при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную массу затем оставляли медленно нагреваться до 27°C и затем перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,5). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в EtOAc (5000 мл) и затем промывали 1 н. раствором NaOH (2000 мл), затем добавляли рассол (1000 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 30-35% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (252 г, 88%, не совсем белое твердое вещество) в виде смеси гомохираль-

ных атропизомеров (диастереомеры).

Стадия 2. Получение (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида.

В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(4-метоксibenзил)метилсульфонамидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (чистота 97%, 252 г, 264 ммоль) в TFA (815 мл, 10,6 моль) при 27°C добавляли трифторметансульфовую кислоту (70,4 мл, 793 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,2). После завершения летучие вещества удаляли в слабом потоке газа азота. Остаток растворяли в EtOAc (5000 мл) и затем промывали 1 н. раствором NaOH (2000 мл), затем добавляли рассол (1500 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5-15% MeOH в DCM. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (180 г, 95%, не совсем белое твердое вещество) в виде смеси гомохиральных атропизомеров (диастереомеры). Это вещество растворяли в смеси метанол:ацетонитрил (40:60, 3000 мл) и затем очищали препаративной СФХ, используя следующий метод: колонка=(R,R) Welk-01, 30×250 мм, 5 мкм; элюент=CO₂:метанол (1:1); скорость потока=90,0 г/мин; противодавление=120,0 бар; детектирование=254 нм (УФ); время стека=8,8 мин; загрузка на впрыскивание=700 мг. Разделение методом СФХ дало два пика, которые собирали по отдельности. Основной пик (элюировавшийся вторым) концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (100 г, 54%) в виде не совсем белого твердого вещества. Продукт представляет собой единственный стереоизомер.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8.64-8.55 (m, 2H), 8.44-8.25 (m, 3H), 8.01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 6.76 (dd, J=2.0, 8,5 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (dd, J=4.8, 8,2 Гц, 1H), 3.35 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 3.17 (d, J=5,1 Гц, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H). ЖХ/МС чистота=99%.

Стадия 3. Получение N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида.

В перемешиваемый раствор (S)-N-((6P)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-3(4H)-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (45 г, 63,9 ммоль) в DMF (450 мл) при 27°C добавляли 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа [3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусную кислоту (20,26 г, 77 ммоль), затем добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида гидрохлорид ("EDC-HCl", 14,70 г, 77 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрат ("HOBT гидрат", 11,75 г, 77 ммоль) и N-метилморфолин (28,1 мл, 256 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при 27°C. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, 50% EtOAc/петролейный эфир Rf=0,5). После завершения реакцию массу разбавляли ледяной водой (1,5 л), и полученный осадок собирали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта (59 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Этот неочищенный продукт смешивали с другой партией неочищенного продукта (61 г), полученного путем повторения методики в таком же масштабе. Вместе 120 г неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-40% EtOAc/петролейный эфир. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением очищенного продукта. Следовый остаток EtOAc удаляли путем растирания соединения с использованием ступки и пестика и выдерживания тонкоизмельченного твердого вещества в термостате при 50°C в течение приблизительно 2 ч; этот процесс растирания и нагревания повторяли еще 4 раза до тех пор, пока содержание EtOAc не снизилось до менее 4000 м.д., с получением N-((S)-1-((3P)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (85,7 г, 79%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8.60 (t, J=1,0 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.39 (d, J=0,9 Гц, 2H), 8.32 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.86 (tt, J=9.3, 2,3 Гц, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.77 (t, J=54,7 Гц, 1H), 4.93 (td, J=9.0, 4,6 Гц, 1H), 4.63-4.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (dd, J=14.2, 4,6 Гц, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.2, 9,4 Гц, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). ЖХ/МС, метод D: время удерживания=5,57 мин; измеренный ион=949,98 (M+H); ЖХ/МС чистота=99,4%.

Химические названия в соответствии с IUPAC.

Химические названия в соответствии с правилами IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии) для каждого примера перечислены ниже. На данный момент эти названия не распознаются общепринятыми программными средствами, такими как ChemDraw и JChem. Поэтому химические названия, использованные выше в разделе "Примеры", были созданы с использованием ChemDraw с Р/М номенклатурой, вставленной вручную. Химические названия могут быть конвертированы в химические структуры с использованием ChemDraw после Р/М номенклатуры, например "(3P)" удаляется.

Пример	Название в соответствии с IUPAC
Пример 1	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 2	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 3	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 4	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метансульфонилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 5	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 6	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 7	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 8	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид

Пример 9	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 10	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 11	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 12	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(дифторметил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 13	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 14	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[2-(трифторметокси)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 15	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метоксипиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 16	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[3-(пропан-2-ил)пиразин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 17	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-этилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 18	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[3-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 19	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-

	7-(3-метоксихиноксалин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 20	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 21	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фторпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 22	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 23	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 24	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[2-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 25	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(дифторметокси)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 26	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 27	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-

	дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 28	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[3-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 29	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[4-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 30	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 31	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 32	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 33	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[3-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 34	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-

	(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8- дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 35	N-[(1S)-1-[7-(6- <i>трет</i> -бутилпиридин-2-ил)-3-(4-хлор-3- метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4- дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9- (дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8- диен-7-ил]ацетамид
Пример 36	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2- ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор- 7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 37	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-[4-метил-6-(пропан-2-ил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4- дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9- (дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8- диен-7-ил]ацетамид
Пример 38	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-(4,6-диэтилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2- (3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8- дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 39	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2- (3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8- дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 40	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2- (3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8- дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 41	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)- 7-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2- (3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8- дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 42	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-

	7-(4-метилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 43	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 44	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 45	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 46	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[6-(пропан-2-ил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 47	N-[(1S)-1-[7-(4- <i>трет</i> -бутилпиримидин-2-ил)-3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 48	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[6-метил-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 49	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид

Пример 50	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 51	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 52	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[4,6-диметил-3-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 53	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 54	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 55	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 56	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[4-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 57	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-

	ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 58	N-[(1S)-1-{7-[4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 59	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 60	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(4-этилпиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 61	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(3-циклопропилпиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 62	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 63	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 64	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 65	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-

	4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 66	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-метил-6-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 67	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[2-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 68	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2,6-диэтилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 69	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(6-этокси-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 70	N-[(1S)-1-{7-[2-(бутан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 71	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(2-этилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 72	N-[(1S)-1-[7-(2- <i>tert</i> -бутилпиримидин-4-ил)-3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-

	диен-7-ил]ацетамид
Пример 73	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-(2-циклопентилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 74	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-[2-(метоксиметил)пиримидин-4-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 75	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-[2-(метоксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 76	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-(2-циклобутилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 77	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-(2,5-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 78	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-(2-циклопропилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 79	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-7-(6-этилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 80	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-4-оксо-7-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-

	7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 81	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 82	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 83	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 84	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 85	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 86	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[4-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 87	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-

	дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 88	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 89	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 90	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 91	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[2-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 92	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 93	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(4-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 94	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-

	1H-индазол-7-ил]-7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 95	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 96	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 97	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 98	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 99	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 100	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-

	диен-7-ил]ацетамид
Пример 101	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 102	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 103	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 104	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[4-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 105	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 106	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 107	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-

	2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 108	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[2-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 109	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-(2,5,6-триметилпиримидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 110	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 111	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(4-этилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 112	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(3-метансульфонилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 113	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(3-фтор-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 114	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-

	индазол-7-ил]-7-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 115	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 116	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-метансульфонамидо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 117	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 118	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[2-(гидроксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 119	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-(5-фтор-2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 120	N-[(1S)-1-[3-(4-хлор-3-метансульфонамидо-1-метил-1H-индазол-7-ил)-7-[3-(дифторметил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 121	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-

	дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 122	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 123	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 124	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 125	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 126	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(4-этил-6-метилпиримидин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 127	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-[3-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид

Пример 128	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 129	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 130	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-[2-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 131	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 132	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-[4-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 133	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 134	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(6-метилпиридазин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-

	(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 135	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 136	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 137	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-7-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 138	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-3-метансульфонамидо-1H-индазол-7-ил]-4-оксо-7-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 139	2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]-N-[(1S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-[7-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(3-метансульфонамидо-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]этил]ацетамид
Пример 140	2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]-N-[(1S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-[7-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(3-метансульфонамидо-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]этил]ацетамид
Пример 141	2-[(2S,4R)-9-(дифторметил)-5,5-дифтор-7,8-дiazатрицикло[4.3.0.0 ² , ⁴]нона-1(6),8-диен-7-ил]-N-[(1S)-2-(3,5-

	дифторфенил]-1-[3-(3-метансульфонамидо-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-4-оксо-7-(пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]этил]ацетамид
Пример 142	N-[(1S)-1-{3-[3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1H-индазол-7-ил]-7-[2-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 143	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[2-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 144	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[2-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 145	N-[(1S)-1-{3-[3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-4-метил-1H-индазол-7-ил]-7-[2-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 146	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[3-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 147	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[4-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид
Пример 148	N-[(1S)-1-{3-[4-хлор-3-циклопропансульфонамидо-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил]-7-[3-(N-метилметансульфонамидо)фенил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}-2-(3,5-дифторфенил)этил]-2-[(2S,4R)-9-(дифформетил)-5,5-дифтор-7,8-диазатрицикло[4.3.0.0 ^{2,4}]нона-1(6),8-диен-7-ил]ацетамид

Биологические методы.

Анализ культуры клеток ВИЧ - Клетки MT-2, клетки 293 T и клон провирусной ДНК вируса NL₄₋₃ были получены в рамках программы NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Клетки MT-2 размножали в среде RPMI 1640, дополненной 10% инактивированной нагревом фетальной бычьей сыворотки (FBS), 100 мг/мл пенициллина G и вплоть до 100 единиц/мл стрептомицина. Клетки 293T размножали в среде DMEM, дополненной 10% инактивированной нагревом FBS, 100 мг/мл пенициллина G и 100 мг/мл стрептомицина. Рекомбинантный провирусный клон NL₄₋₃, в котором участок гена nef был заменен геном люциферазы Renilla, использовали для создания референсного вируса, использованного в этих исследованиях. Рекомбинантный вирус был получен посредством трансфекции рекомбинантного провирусного клона NL₄₋₃ в клетки 293T с использованием Transit-293 Transfection Reagent от Mirus Bio LLC (Madison, WI). Надосадочную жидкость харвестировали через 2-3 суток, и количество присутствующего вируса титровали в клетки MT-2 с использованием активности фермента люциферазы в качестве маркера путем измерения активности фермента люциферазы. Люциферазу количественно определяли, используя EnduRen Live Cell Substrate от Promega (Madison, WI). Противовирусную активность соединений по отношению к рекомбинантному вирусу количественно определяли путем измерения активности люциферазы в клетках MT-2, инфицированных в течение 4-5 суток рекомбинантным вирусом в присутствии последовательных разведений соединения.

50%-ную эффективную концентрацию (EC₅₀) вычисляли, используя экспоненциальную форму уравнения медианного эффекта, где

$$(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{конц. лекарственного средства})^m]$$

(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research, ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press. 1990). 50%-ную ингибирующую концентрацию (EC₅₀) вычисляли, используя экспоненциальную форму уравнения медианного эффекта, где

$$\text{процент ингибирования}=1/[1+(EC_{50}/\text{концентрация лекарственного средства})^m],$$

где m представляет собой параметр, который отражает угол наклона кривой концентрация-ответ.

Цитотоксичность соединений и соответствующие значения CC₅₀ определяли, используя такой же протокол, как и протокол, описанный для анализа противовирусной активности, за исключением того, что использовали неинфицированные клетки. Цитотоксичность оценивали в день 4 на неинфицированных клетках MT2, используя колориметрический анализ на основе ХТТ (2,3-бис[2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил]-2Н-тетразолий-5-карбокснилида внутренняя соль) (Sigma-Aldrich, St Louis, Mo).

Пример	EC ₅₀ нМ	CC ₅₀ мкМ
Пример 1	0,15	> 0,5
Пример 2	0,059	> 0,5
Пример 3	0,10	> 0,5
Пример 4	0,053	> 0,5
Пример 5	0,94	> 0,5
Пример 6	0,12	> 0,5
Пример 7	0,053	> 0,5
Пример 8	0,078	> 0,5
Пример 9	0,058	> 0,5
Пример 10	0,042	> 0,5
Пример 11	0,12	> 0,5
Пример 12	0,37	> 0,5
Пример 14	2,1	> 0,5
Пример 15	0,15	> 0,5
Пример 16	0,12	> 0,5
Пример 17	0,11	> 0,5
Пример 18	0,099	> 0,5
Пример 19	5,5	> 0,5

Пример 21	0,091	> 0,5
Пример 22	0,11	> 0,5
Пример 23	2,2	> 0,5
Пример 24	0,84	> 0,5
Пример 25	0,85	> 0,5
Пример 26	0,11	> 0,5
Пример 27	0,49	> 0,5
Пример 28	0,22	> 0,5
Пример 29	0,29	> 0,5
Пример 30	0,22	> 0,5
Пример 31	0,29	> 0,5
Пример 32	0,11	> 0,5
Пример 33	0,12	> 0,5
Пример 34	0,058	> 0,5
Пример 35	0,97	> 0,5
Пример 36	0,087	> 0,5
Пример 37	0,16	> 0,5
Пример 38	0,21	> 0,5
Пример 39	0,042	> 0,5
Пример 40	0,053	> 0,5
Пример 41	0,33	> 0,5
Пример 42	0,074	> 0,5
Пример 43	0,058	> 0,5
Пример 44	0,040	> 0,5
Пример 45	0,10	> 0,5
Пример 46	0,23	> 0,5
Пример 47	0,19	> 0,5
Пример 48	0,50	> 0,5
Пример 49	0,071	> 0,5
Пример 50	0,047	> 0,5
Пример 51	0,14	> 0,5
Пример 52	0,48	> 0,5
Пример 53	0,16	> 0,5
Пример 54	0,31	> 0,5
Пример 55	0,032	> 0,5
Пример 56	0,056	> 0,5
Пример 57	0,15	> 0,5
Пример 58	0,95	> 0,5
Пример 59	0,12	> 0,5
Пример 60	0,077	> 0,5

Пример 61	0,16	> 0,5
Пример 62	0,11	> 0,5
Пример 63	0,33	> 0,5
Пример 64	0,093	> 0,5
Пример 66	0,15	> 0,5
Пример 67	0,15	> 0,5
Пример 68	0,18	> 0,5
Пример 69	0,43	> 0,5
Пример 70	0,26	> 0,5
Пример 72	0,43	> 0,5
Пример 73	0,96	> 0,5
Пример 74	0,079	> 0,5
Пример 75	0,077	> 0,5
Пример 76	0,18	> 0,5
Пример 77	0,071	> 0,5
Пример 78	0,16	> 0,5
Пример 80	0,20	> 0,1
Пример 81	0,092	> 0,5
Пример 82	0,25	> 0,5
Пример 83	0,44	> 0,5
Пример 84	0,22	> 0,5
Пример 85	0,088	> 0,5
Пример 86	0,078	> 0,5
Пример 87	0,058	> 0,5
Пример 88	0,058	> 0,5
Пример 89	0,075	> 0,5
Пример 90	0,085	> 0,5
Пример 91	0,19	> 0,5
Пример 92	0,10	> 0,5
Пример 93	0,18	> 0,5
Пример 94	0,13	> 0,5
Пример 95	0,053	> 0,5
Пример 96	0,24	> 0,5

043730

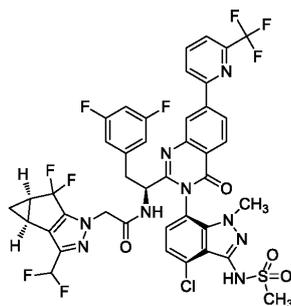
Пример 97	0,22	> 0,5
Пример 98	0,16	> 0,5
Пример 99	0,089	> 0,5
Пример 100	0,042	> 0,5
Пример 101	0,21	> 0,5
Пример 102	0,13	> 0,5
Пример 103	0,059	> 0,5
Пример 104	0,063	> 0,5
Пример 105	0,040	> 0,5
Пример 106	0,043	> 0,5
Пример 107	0,048	> 0,5
Пример 108	0,12	> 0,5
Пример 109	0,11	> 0,5
Пример 110	0,071	> 0,5
Пример 111	0,11	> 0,5
Пример 112	0,075	> 0,5
Пример 113	0,10	> 0,5
Пример 114	0,15	> 0,5
Пример 115	0,098	> 0,5
Пример 116	0,072	> 0,5
Пример 117	0,069	> 0,5
Пример 118	0,048	> 0,5
Пример 119	0,087	> 0,5
Пример 120	0,38	> 0,5
Пример 121	0,067	> 0,5
Пример 122	0,080	> 0,5
Пример 123	0,087	> 0,5
Пример 124	0,092	> 0,5
Пример 125	0,060	> 0,5
Пример 126	0,12	> 0,5
Пример 127	0,14	> 0,5
Пример 128	0,079	> 0,5
Пример 129	0,054	> 0,5

Пример 130	0,13	> 0,5
Пример 131	0,038	> 0,5
Пример 132	0,060	> 0,5
Пример 133	0,040	> 0,5
Пример 134	0,032	> 0,5
Пример 135	0,054	> 0,5
Пример 136	0,046	> 0,5
Пример 137	0,20	> 0,5
Пример 138	0,079	> 0,5
Пример 139	0,13	> 0,5
Пример 140	0,097	> 0,5
Пример 141	0,13	> 0,5
Пример 142	0,38	> 0,5
Пример 143	0,28	> 0,5
Пример 144	0,18	> 0,5
Пример 145	0,68	> 0,5
Пример 146	0,39	> 0,5
Пример 147	0,34	> 0,5
Пример 148	0,28	> 0,5

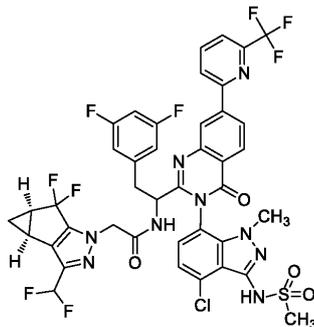
Изобретение не ограничено вышеизложенными иллюстративными примерами, и примеры следует рассматривать во всех аспектах как иллюстративные, а не как ограничивающие, причем ссылка делается на прилагаемую формулу изобретения, а не на вышеизложенные примеры, и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности притязаний, следовательно, охвачены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемой соли; и



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

3. Способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту фармацевтической композиции

по п.2.

4. Способ по п.3, где указанное введение является пероральным или включает в себя введение посредством подкожной инъекции или внутримышечно.

5. Способ по п.3, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного другого агента, применяемого для лечения ВИЧ-инфекции, выбранного из группы, состоящей из долутегравира, ламивудина, фостемсавира и каботегравира.

6. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для лечения ВИЧ-инфекции.

7. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в изготовлении лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

