

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391905 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.23

(22) Дата подачи заявки
2021.12.30

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ

(31) 63/132,031; 63/216,879

(32) 2020.12.30; 2021.06.30

(33) US

(86) PCT/US2021/065679

(87) WO 2022/147246 2022.07.07

(71) Заявитель:

ТАЙРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хадкинз Роберт Л., Бенсен Дэниел С.
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения и способы лечения заболеваний и/или состояний, связанных с ингибированием FGFR.

A1

202391905

202391905

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578556EA/042

СОЕДИНЕНИЕ ИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 63/132,031, поданной 30 декабря 2020, и предварительной заявки на патент США № 63/216,879, поданной 30 июня 2021. Каждая из данных заявок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание относится к соединениям индазола, полезным при лечении рака, к фармацевтическим композициям, включающим одно или несколько таких соединений индазола, и к способам применения таких соединений индазола в лечении рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

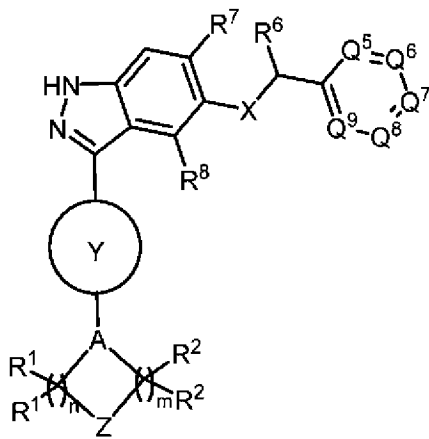
[0003] Ингибиторы киназ использовались для блокирования активности киназ и, таким образом, для лечения рака (например, путем ингибирования митотических процессов). Эти ингибиторы киназ часто представляют собой малые молекулы, таргетирующие киназы, чтобы блокировать развитие, рост или распространение рака.

[0004] Однако, несмотря на то, что известны различные ингибиторы киназ, остается потребность в селективных ингибиторах для использования для лечения таких заболеваний, как гиперпролиферативные заболевания, которые обладают одним или несколькими преимуществами по сравнению с существующими соединениями. Эти преимущества включают: улучшенную активность и/или эффективность; благоприятный профиль киназной селективности в соответствии с соответствующей терапевтической потребностью; улучшенный профиль побочных эффектов, такой как меньшее количество нежелательных побочных эффектов, меньшая интенсивность побочных эффектов или сниженная (cito)токсичность; улучшенное таргетирование мутантных рецепторов в больных клетках; улучшенные физико-химические свойства, такие как растворимость/стабильность в воде, жидкостях организма и/или фармацевтических составах; улучшенные фармакокинетические свойства, позволяющие, например, уменьшение дозы или более простую схему дозирования; более легкое производство лекарственного вещества, т.е. более короткими синтетическими путями или более легкой очисткой.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Соединения, описанные в настоящем документе, предлагают низкомолекулярные ингибиторы киназы, которые одновременно эффективны и селективны.

[0006] В некоторых аспектах, описание относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемой соли,

где

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=0, 1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу (C=O);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу (C=O);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

A=N или CH;

Z=S(O)₂; S(O); O, NR³ или CR⁴R⁴;

R³ представляет собой H; необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, -C(O)NR^aR^b; -C(O)OR^c; -C(O)R^c; -S(O)₂R^c;

или $-S(O)_2NR^aR^b$;

или R^3 вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенный 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^a представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H, -F или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H, -F, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ алкил), $-N(C_1-C_3$ алкил) $_2$, $-N(C_1-C_3$ алкил)- $SO_2(C_1-C_3$ алкил), $-C_1-C_6$ галогеналкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкоксил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^4 и $R^{4'}$, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют оксо группу;

или $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 6-членное арильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_1-C_3 алкил; C_1-C_3 алкоксил или циклоалкил;

X=O, S или NR где R представляет собой H или C_1-C_3 алкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^7 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил; $-C_1-C_6$ алкоксил или -циклоалкил; и

R^8 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил; $-C_1-C_6$ алкоксил или -циклоалкил.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) представляют собой такие, где

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H; или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H; или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное

спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или $CR^4R^{4'}$;

R^3 представляет собой H ; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H , $-OH$ или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H , галоген, C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил;

$X=O$, S или NR где R представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил; и

R^8 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил.

[0008] Также описаны стереоизомеры соединений формулы (I) и их фармацевтические соли и сольваты. Описаны способы применения соединений формулы (I), а также фармацевтические композиции, включающие соединения формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ТИПОВЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0009] Описание может быть более полно оценено со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Определенные признаки описанных композиций и способов, которые описаны в настоящем документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть представлены в комбинации в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки описанных композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой субкомбинации.

[0010] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный», используемый в настоящем документе для описания заместителя, определенного в настоящем документе, означает, что заместитель может, но не обязательно, быть замещен одним или несколькими из: галогена (например, -F, -Cl, -Br, -I), циано, -ОН, -C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -C₃-C₆спироциклоалкила, 3-7-членного спирогетероциклоалкила, мостикового циклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆галогеналкила (например, -CF₃; -CHF₂, -CH₂CF₃ и подобных), -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆ галогеналкокси (например, -OCF₃; -OCHF₂, -OCH₂CF₃ и подобных), C₁-C₆алкилтио (например, -SCH₃; -SCH₂CH₃ и подобных), C₁-C₆ алкиламино (например, -CH₂NH₂; -CH₂CH₂NH₂ и подобных), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -NH(C₁-C₆ алкокси), -C(O)NHC₁-C₆алкила, -C(O)N(C₁-C₆ алкила)₂, -COOH, -C₁-C₆алкилCOOH, -C₃-C₆циклоалкилCOOH, -C(O)NH₂, -C₁-C₆алкилCONH₂, -C₃-C₆циклоалкилCONH₂, -C₁-C₆алкилCONHC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCON(C₁-C₆алкила)₂, -C(O)C₁-C₆ алкила, -C(O)OC₁-C₆ алкила, -NHCO(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)(C₁-C₆ алкила), -S(O)C₁-C₆ алкила, -S(O)₂C₁-C₆ алкила, оксо (например, =O), 6-12-членных арильных или 5-12-членных гетероарильных групп. В других вариантах осуществления, «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что заместитель может быть, но не обязательно, замещен одним или несколькими из -C(O)(C₁-C₆галогеналкила), -NHSO₂(C₁-C₆алкила), -N(C₁-C₆алкил)SO₂(C₁-C₆алкила) или -P(O)(C₁-C₆алкила)₂ (например, -P(O)(CH₃)₂). В некоторых вариантах осуществления, каждый вышеуказанных необязательных заместителей сам замещен одной или двумя из этих групп.

[0011] Если в настоящем документе используется диапазон атомов углерода, например, C₁-C₆, охватываются все интервалы, а также отдельные числа атомов углерода. Например, «C₁-C₃» включает C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃, C₁, C₂ и C₃. Таким образом, например, «C₁ - C₄ алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода (например, 1, 2, 3 или 4), то есть, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. «C₁ - C₆ алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6).

[0012] Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к полностью насыщенному алифатической углеводородной группе. Алкильная группа может иметь разветвленную или прямую цепь. Примеры разветвленных алкильных групп

включают, но не ограничены ими, изопропил, втор-бутил, трет-бутил и подобные. Примеры алкильных групп с прямой цепью включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и подобные. Алкильная группа может иметь от 1 до 30 атомов углерода (где бы она ни появлялась в данном документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 30», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; *например*, «от 1 до 30 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкил», где не указан числовой диапазон). «Алкильная» группа может также представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 12 атомов углерода. «Алкильная» группа может также представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Только в качестве примера, «C₁-C₅ алкил» означает, что в алкильной цепи имеется от одного до пяти атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила (с разветвленной и прямой цепью) и т. д. Типовые алкильные группы включают, но не ограничены ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил. В некоторых вариантах осуществления, «Me» представляет собой метил (например, CH₃).

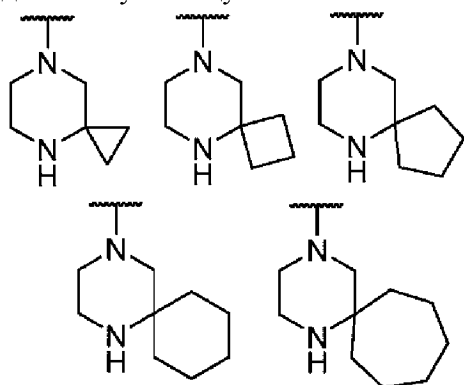
[0013] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько двойных связей. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0014] Используемый в настоящем документе термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько тройных связей. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0015] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному (без двойных или тройных связей) моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе. Когда кольца состоят из двух или нескольких колец, кольца могут быть соединены вместе конденсированным образом. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 12 атомов углерода. Например, C₃-C₆ циклоалкильная группа указывает, что в кольце имеется от трех до шести атомов углерода, то есть кольцо представляет собой циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0016] Используемый в настоящем документе термин «спироциклоалкильное кольцо» относится к циклоалкильному кольцу, имеющему один общий атом углерода с другим циклическим кольцом. Например, 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо указывает на наличие 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода в циклоалкильном кольце, которое имеет один общий атом углерода с другим циклическим кольцом. В качестве примера,

ниже показаны типовые 3-7-членные спироциклоалкильные группы, присоединенные к пиперидиновому кольцу:

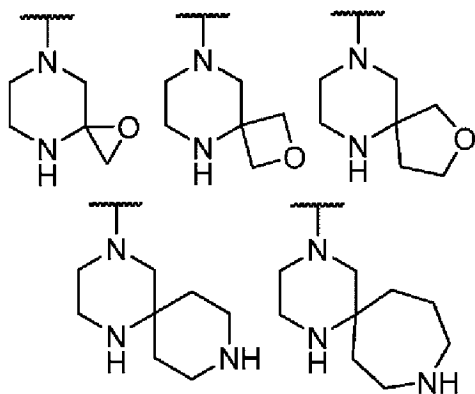


[0017] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к карбоциклической (полностью углеродной) моноциклической или полициклической ароматической системе колец (включая конденсированные системы колец, в которых два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную пи-электронную систему во всех кольцах. Число атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может представлять собой C_6 - C_{14} арильную группу, C_6 - C_{10} арильную группу или C_6 арильную группу. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

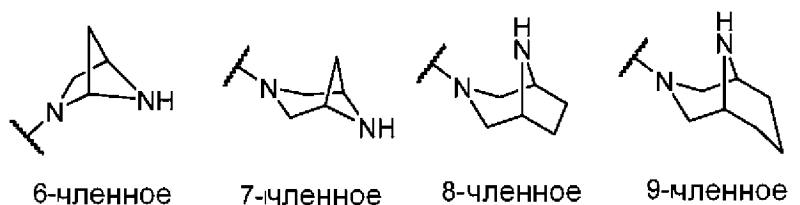
[0018] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной пи-электронной системой), которая содержит один или несколько гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включающий, но не ограниченный ими, азот, кислород и серу. Количество атомов в кольце(ах) гетероарильной группы может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Кроме того, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо, или по меньшей мере два гетероарильных кольца имеют общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничены ими, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильные кольца могут также включать мостиковые головные атомы азота. Например, но не ограничиваясь ими: пиазоло[1,5-а]пиридин, имидазо[1,2-а]пиридин и пиазоло[1,5-а]пиримидин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0019] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти-, вплоть до 18-членной моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, где атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами составляют указанную кольцевую систему. Однако гетероциклоалкил может необязательно содержать одну или несколько ненасыщенных связей, расположенных таким образом, что полностью делокализованная пи-электронная система не встречается во всех кольцах. Гетероатом(ы) представляет(ют) собой элемент, отличный от углерода, включающий, но не ограниченный ими, кислород, серу и азот. Гетероциклоалкил может дополнительно содержать одну или несколько карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, чтобы определение включало оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Когда кольца состоят из двух или нескольких колец, кольца могут быть соединены вместе конденсированным образом. Кроме того, любые атомы азота в гетероциклоалкиле могут быть кватернизованы. Гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких «гетероциклоалкильных» групп включают, но не ограничены ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазол идин, морфолин, оксиран, N-оксид пиперидина, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиаморфолин, тиаморфолин сульфоксид, тиаморфолин сульфон и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин, 3,4-метилendioксифенил).

[0020] Используемый в настоящем документе термин «спирогетероциклоалкильное кольцо» относится к гетероциклоалкильному кольцу, имеющему один общий атом углерода с другим циклическим кольцом. Например, 3-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо указывает на то, что в гетероциклоалкильном кольце имеется 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, и только один из атомов углерода в этом гетероциклоалкильном кольце также является членом другого циклического кольца. В качестве примера ниже показаны типовые 3-7-членные спирогетероциклоалкильные группы, присоединенные к пиперидиновому кольцу:



[0021] Используемый в настоящем документе термин «мостиковое бициклическое кольцо» относится к системе колец, включающей два соединенных циклоалкильных или гетероциклоалкильных кольца, которые имеют по меньшей мере три общих атома. Например, 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо указывает на то, что существует 6, 7, 8 или 9 атомов в мостиковом бициклическом кольце. В качестве примера ниже показаны типовые 6-9-членные мостиковые бициклические кольца:



[0022] Используемый в настоящем документе термин «амино» относится к группе -NH₂.

[0023] Используемый в настоящем документе термин «гидрокси» относится к группе -ОН.

[0024] Используемый в настоящем документе термин «атом галогена» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[0025] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения организма, в который ее вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли могут быть получены реакцией соединения с неорганическими кислотами, такими как галогеноводородная кислота (например, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены реакцией соединения с органической кислотой, такой как алифатическая или ароматическая карбоновая или сульфоновая кислоты, например муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, п-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль

натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, такая как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин.

[0026] Другие фармацевтически приемлемые соли включают соль трифторуксусной кислоты.

[0027] Понятно, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия явно не указана, то каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или их смесь. Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, рацемическими смесями, диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или стереоизомерными смесями. Кроме того, понятно, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или несколько двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые можно определить как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь. Понятно, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или несколько хиральных центров, также предусмотрены все возможные диастереомеры. Понятно, что в любом описанном в настоящем документе соединении предусмотрены все таутомеры. Также понятно, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, предусмотрены все изотопы включенных атомов. Например, любой случай водорода может включать водород-1 (протий), водород-2 (дейтерий), водород-3 (тритий) или другие изотопы; любой случай углерода может включать углерод-12, углерод-13, углерод-14 или другие изотопы; любой случай кислорода может включать кислород-16, кислород-17, кислород-18 или другие изотопы; любой случай фтора может включать один или несколько изотопов фтора-18, фтора-19 или других; любой случай серы может включать один или несколько изотопов серы-32, серы-34, серы-35, серы-36 или других.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «ингибитор киназы» означает любое соединение, молекулу или композицию, которые ингибируют или снижают активность киназы. Ингибирование может быть достигнуто, например, путем блокирования фосфорилирования киназы (например, конкурируя с аденозинтрифосфатом (АТФ), фосфорилирующей единицей), путем связывания с сайтом вне активного сайта, влияя на его активность путем конформационного изменения или путем лишения киназ доступа к молекулярным шаперонным системам, от которых зависит их клеточная стабильность, что приводит к их убиквитинированию и деградации.

[0029] Используемые в настоящем документе термины «субъект», «хозяин», «пациент» и «индивидуум» используются взаимозаменяемо и должны иметь свое обычное значение, а также должны относиться к организму, содержащему белки FGFR. Он включает млекопитающих, например человека, примата, отличного от человека, копытных, псовых, кошачьих, лошадей, мышей, крыс и подобных. Термин

«млекопитающее» включает как человека, так и млекопитающих, отличных от человека.

[0030] Термин «образец» или «биологический образец» имеет его обычное значение, и также охватывает различные типы образцов, полученных из организма, которые можно использовать в визуализирующих, диагностических, прогностических или контрольных анализах. Термин охватывает кровь и другие жидкие образцы биологического происхождения, образцы твердых тканей, такие как образец биопсии, культуры тканей или клетки, полученные из них, и их потомство. Этот термин включает образцы, которые подвергались каким-либо манипуляциям после их получения, например, путем обработки реагентами, солюбилизации или обогащения определенными компонентами. Термин охватывает клинический образец, а также включает клетки в клеточной культуре, клеточные супернатанты, клеточные лизаты, сыворотку, плазму, биологические жидкости и образцы тканей.

[0031] Термины «лечение», «лечение», «лечить» и подобные должны иметь свое обычное значение и также должны включать в настоящем документе общее отношение к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома, и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичной или полной стабилизации или излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. «Лечение», используемое в настоящем документе, должно иметь свое обычное значение и должно также охватывать любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (а) профилактику возникновения заболевания или симптома у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию или симптому, но еще не диагностирован как имеющий его; (b) ингибирование симптома заболевания, например, остановку его развития; и/или (c) ослабление симптома заболевания, например, вызывая регрессию заболевания или симптома.

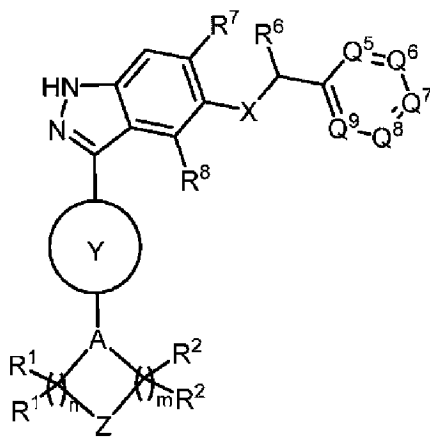
[0032] Термины «рак», «новообразование» и «опухоль» используются в настоящем документе взаимозаменяемо, должны иметь свое обычное значение и должны также относиться к клеткам, которые демонстрируют относительно автономный рост, так что они демонстрируют аберрантный фенотип роста, характеризующийся значительной потерей контроля клеточной пролиферации. В общем, клетки, представляющие интерес для обнаружения или лечения в настоящей заявке, включают клетки-предшественники, предраковые (*например*, доброкачественные), злокачественные, пре-метастатические, метастатические и не метастатические клетки. Используемый в настоящем документе термин «рак, связанный с FGFR» обозначает такие виды рака, которые включают повышенную активность мутантной киназы FGFR, например, продолжающуюся активацию FGFR.

[0033] Термин «контроль» должен иметь свое обычное значение и должен также включать образец или стандарт, используемые для сравнения с образцом, который исследуется, обрабатывается, характеризуется, анализируется и т. д. В некоторых

вариантах осуществления, контроль представляет собой образец, полученный от здорового пациента, или образец не опухолевой ткани, полученный от пациента, у которого диагностирована опухоль. В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой исторический контроль, стандартное эталонное значение или диапазон значений. В нескольких вариантах осуществления, контроль представляет собой сравнение с расположением или сценарием FGFR дикого типа.

[0034] Что касается использования в настоящем документе по существу любых терминов во множественном и/или единственном числе, специалисты в данной области техники могут перевести множественное число в единственное число и/или единственное число во множественное число в зависимости от контекста и/или применения. Различные перестановки в единственном/множественном числе могут быть явно изложены в настоящем документе для ясности. Неопределенный артикль «а» или «an» не исключает множественного числа. Тот факт, что определенные меры указаны во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не означает, что комбинация этих мер не может быть использована с пользой. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не следует рассматривать как ограничивающие объем.

[0035] В некоторых аспектах, описание относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемой соли.

[0036] В некоторых аспектах, n в соединениях формулы (I) равен 1, 2 или 3.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, n равен 1. В других вариантах осуществления, n равен 2. В других вариантах осуществления, n равен 3.

[0038] В других аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 0 или 1. В некоторых аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 0, 1 или 2. В некоторых аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 1 или 2. В некоторых аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 2 или 3.

[0039] В других аспектах, m в соединениях формулы (I) равен 1, 2 или 3.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, m равен 1. В других вариантах осуществления, m равен 2. В других вариантах осуществления, m равен 3.

[0041] В некоторых вариантах осуществления, m равен 0.

[0042] В некоторых аспектах, каждый R^1 в соединениях формулы (I) независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0043] В некоторых аспектах, каждый R^1 в соединениях формулы (I) независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0044] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R^1 в соединениях формулы (I) представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R^1 в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[0045] В некоторых вариантах осуществления, R^1 в соединениях формулы (I) представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, R^1 в соединениях формулы (I) представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, R^1 в соединениях формулы (I) представляет собой $-CH_3$.

[0048] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), один или несколько R^1 представляет собой H и один или несколько R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), один или несколько R^1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), один или несколько R^1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, $-CH_2OH$, $-CH_2N(CH_3)_2$ или $-CH_2-CN$, $-CH_2SO_2CH_3$ или $-CH_2N(CH_3)SO_2CH_3$.

[0050] В некоторых аспектах, каждый R^2 в соединениях формулы (I) независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0051] В некоторых аспектах, каждый R^2 в соединениях формулы (I) независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0052] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R^2 в соединениях формулы (I) представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R^2 в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[0053] В некоторых вариантах осуществления, R^2 в соединениях формулы (I) представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[0054] В некоторых вариантах осуществления, R^2 в соединениях формулы (I)

представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил, такой как, например, необязательно замещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[0055] В некоторых вариантах осуществления, R² в соединениях формулы (I) представляет собой -CH₃.

[0056] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I), один или несколько R² представляет собой H и один или несколько R² представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), один или несколько R² представляет собой замещенный C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), один или несколько R¹ представляет собой замещенный C₁-C₆алкил, такой как, например, -CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂ или -CH₂-CN, -CH₂SO₂CH₃ или -CH₂N(CH₃)SO₂CH₃.

[0058] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R¹ группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

[0059] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R¹ группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо, образованное двумя R¹ группами, представляет собой необязательно замещенное 3-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное спироциклопропильное кольцо, необязательно замещенное спироциклобутильное кольцо, необязательно замещенное спироциклопентильное кольцо, необязательно замещенное спироциклогексильное кольцо или необязательно замещенное спироциклогептильное кольцо.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R¹ группами, представляет собой спироциклопропильное кольцо.

[0061] В некоторых вариантах осуществления, 3 кольцо, образованное двумя R¹ группами, представляет собой спироциклобутильное кольцо.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R¹ группами, представляет собой спироциклопентильное кольцо.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R¹ группами, представляет собой спироциклогексильное кольцо.

[0064] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R^1 группами, представляет собой спироциклогептильное кольцо.

[0065] В других аспектах соединений формулы (I), две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 3-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, образованное двумя R^1 группами, представляет собой необязательно замещенное 3-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное спироазиридинильное кольцо, необязательно замещенное спироазетидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропирролидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропиперидинильное кольцо, необязательно замещенное спироазепанильное кольцо, необязательно замещенное спирооксиранильное кольцо, необязательно замещенное спирооксетанильное кольцо, необязательно замещенное спиротетрагидрофуранильное кольцо, необязательно замещенный спиротетрагидропиранильное кольцо, необязательно замещенное спирооксепанильное кольцо, и подобные.

[0066] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$).

[0067] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

[0068] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 3-7-членный спироциклоалкильное кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой необязательно замещенное 3-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное спироциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное спироциклопропильное кольцо, необязательно замещенное спироциклобутильное кольцо, необязательно замещенное спироциклопентильное кольцо, необязательно замещенное спироциклогексильное кольцо или необязательно замещенное спироциклогептильное кольцо.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой спироциклопропильное кольцо.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой спироциклобутильное кольцо.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой спироциклопентильное кольцо.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой спироциклогексильное кольцо.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, спироциклоалкильное кольцо образованное двумя R^2 группами, представляет собой спироциклогептильное кольцо.

[0074] В других аспектах соединений формулы (I), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 3-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, образованное двумя R^2 группами, представляет собой необязательно замещенное 3-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное спироазиридинильное кольцо, необязательно замещенное спироазетидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропирролидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропиперидинильное кольцо, необязательно замещенное спироазепанильное кольцо, необязательно замещенное спирооксиранильное кольцо, необязательно замещенное спирооксетанильное кольцо, необязательно замещенное спиротетрагидрофуранильное кольцо, необязательно замещенное спиротетрагидропиранильное кольцо, необязательно замещенное спиро оксепанильное кольцо, и подобные.

[0075] В некоторых аспектах соединений формулы (I), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$).

[0076] В некоторых аспектах соединения формулы (I), две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно

замещенное циклопропильное кольцо, необязательно замещенное циклобутильное кольцо, необязательно замещенное циклопентильное кольцо, необязательно замещенное циклогексильное кольцо или необязательно замещенное циклогептильное кольцо.

[0077] В некоторых аспектах соединения формулы (I), две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное циклопропильное кольцо, необязательно замещенное циклобутильное кольцо, необязательно замещенное циклопентильное кольцо, необязательно замещенное циклогексильное кольцо или необязательно замещенное циклогептильное кольцо.

[0078] В некоторых аспектах соединений формулы (I), R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, такого как, например, 6-9-членного мостикового бициклического кольца, 6-8-членного мостикового бициклического кольца, 6-7-членного мостикового бициклического кольца, 6-членного мостикового бициклического кольца, 7-членного мостикового бициклического кольца, 8-членного мостикового бициклического кольца, 9-членного мостикового бициклического кольца.

[0079] В некоторых аспектах, А в соединениях формулы (I) представляет собой А представляет собой N или CH.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), А представляет собой N.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), А представляет собой CH.

[0082] В некоторых аспектах описания, Z в соединениях формулы (I) представляет собой $S(O)_2$; $S(O)$; O, NR^3 или CR^4R^4 .

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой $S(O)_2$.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой $S(O)$.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой O.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой NR^3 .

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z

представляет собой CR^4R^4 .

[0088] В некоторых аспектах описания, R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой H; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$; или R^3 вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[0089] В некоторых аспектах описания, R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой H; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой 3-5-членный циклоалкил, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой 3-5-членный замещенный циклоалкил, такой как, например, замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил и подобные.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой замещенный циклобутил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) равен 3-5-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой 3-5-членный замещенный гетероциклоалкил.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C(O)NR^aR^b$.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C(O)OR^c$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C(O)R^c$.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой $-S(O)_2R^c$.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) представляет собой $-S(O)_2NR^aR^b$.

[00100] В некоторых аспектах описания, R^a в соединениях формулы (I) представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^a в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[00102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^a в соединениях формулы (I) представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как, например, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00103] В некоторых аспектах описания, R^b в соединениях формулы (I) представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^b в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^b в соединениях формулы (I) представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как, например, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00106] В некоторых аспектах описания, R^a и R^b вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное азиридиновое кольцо, необязательно замещенное азетидиновое кольцо, необязательно замещенное пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное пиперидиновое кольцо или необязательно замещенное азепанильное кольцо.

[00107] В некоторых аспектах описания, R^c в соединениях формулы (I) представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил.

[00108] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, R^c представляет собой метил.

[00110] В некоторых вариантах осуществления, R^c представляет собой

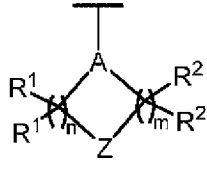
(диметиламино)метил, например, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

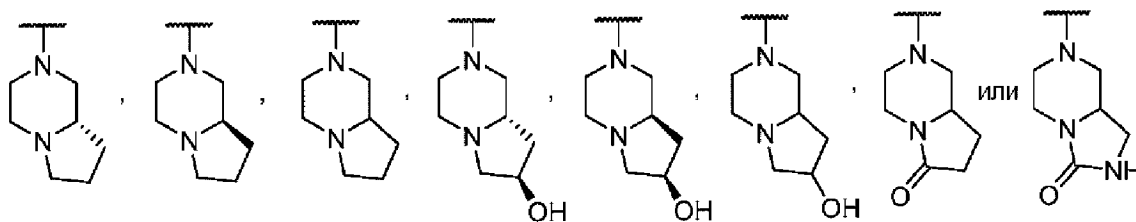
[00111] В некоторых вариантах осуществления, R^c представляет собой этил.

[00112] В некоторых вариантах осуществления, R^c представляет собой (диметиламино)этил, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00113] В других вариантах осуществления соединений формулы (I), R^c представляет собой циклоалкил, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и подобные.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^3 в соединениях формулы (I) вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, такое как, например, азиридин, азетидин, пирролидин, пиазин, имидазолин и подобные. Таким образом, в некоторых вариантах

осуществления соединений формулы (I), субструктура  представляет собой, например,



[00114] В некоторых аспектах описания, R^4 в соединениях формулы (I) представляет собой H, -F или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[00115] В некоторых аспектах описания, R^4 в соединениях формулы (I) представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[00116] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^4 представляет собой H.

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^4 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^4 представляет собой метил (например, $-\text{CH}_3$).

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^4

представляет собой замещенный C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -CH₂OH.

[00120] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -F.

[00121] В некоторых аспектах описания, R⁴ в соединениях формулы (I) представляет собой H, -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)₂, -N(C₁-C₃алкил)-SO₂(C₁-C₃алкил), -C₁-C₆галогеналкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкоксил; или R⁴ и R^{4'} вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо; или R⁴ и R^{4'}, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют оксо группу; или R⁴ вместе с R¹ или R² образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо.

[00122] В некоторых аспектах описания, R⁴ в соединениях формулы (I) представляет собой H, -OH или необязательно замещенный C₁-C₆алкил.

[00123] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой H.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -F.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -OH.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -CN.

[00127] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -NH₂.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -NH(C₁-C₃алкил), такой как, например, -NH(C₁алкил), -NH(C₂алкил), -NH(C₃алкил), -NH(CH₃), -NH-CH(CH₃)₂ и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -NH(CH₃). В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -NH-CH(CH₃)₂.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -N(C₁-C₃алкил)₂, такой как, например, -N(C₁алкил)₂, -N(C₂алкил)₂, -N(C₃алкил)₂, -N(C₁алкил)(C₂алкил), -N(CH₃)₂ и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -N(CH₃)₂.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R⁴ представляет собой -N(C₁-C₃алкил)-SO₂(C₁-C₃алкил), такой как, например, -N(C₁алкил)-SO₂(C₁-C₃алкил), -N(C₂алкил)-SO₂(C₁-C₃алкил), -N(C₃алкил)-SO₂(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)-SO₂(C₁алкил), -N(C₁-C₃алкил)-SO₂(C₂алкил), -N(C₁-C₃алкил)-SO₂(C₃алкил), -NH-SO₂(CH₃), -N(CH₃)-SO₂(CH₃) и подобные. В некоторых вариантах осуществления

соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой $-N(CH_3)-SO_2(CH_3)$.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой $-C_1-C_6$ галогеналкил, такой как, например, $-C_1$ галогеналкил, $-C_2$ галогеналкил, $-C_3$ галогеналкил, $-C_4$ галогеналкил, $-C_5$ галогеналкил, $-C_6$ галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$ и подобные.

[00132] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил, такой как, например, C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой метил (например, $-CH_3$).

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой замещенный C_1-C_6 алкил, такой как, например, $-CH_2OH$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-CN$, $-CH_2SO_2CH_3$ или $-CH_2N(CH_3)SO_2CH_3$.

[00135] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкоксил, такой как, например, необязательно замещенный C_1-C_6 алкоксил, C_1-C_5 алкоксил, C_1-C_4 алкоксил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_2 алкоксил, C_1 алкоксил, C_2 алкоксил, C_3 алкоксил, C_4 алкоксил, C_5 алкоксил, C_6 алкоксил, метоксил, этоксил, н-пропоксил, изопропоксил, н-бутоксидл, изобутоксил, втор-бутоксил и подобные.

[00136] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкоксил, такой как, например, C_1-C_6 алкоксил, C_1-C_5 алкоксил, C_1-C_4 алкоксил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_2 алкоксил, C_1 алкоксил, C_2 алкоксил, C_3 алкоксил, C_4 алкоксил, C_5 алкоксил, C_6 алкоксил, метоксил, этоксил, н-пропоксил, изопропоксил, н-бутоксидл, изобутоксил, втор-бутоксил и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), $R^{4'}$ представляет собой $-OCH_3$.

[00137] В некоторых аспектах описания, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное

гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 5-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 6-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 7-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное азиридиновое кольцо,
не обязательно замещенное азетидиновое кольцо, обязательно замещенное
пирролидиновое кольцо, обязательно замещенное пиперидиновое кольцо,
не обязательно замещенное азепаниновое кольцо, обязательно замещенное
оксетаниновое кольцо, обязательно замещенное тетрагидрофурановое кольцо,
не обязательно замещенный тетрагидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксид или обязательно
замещенный тетрагидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксид или обязательно замещенное 3-7-
членное циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-6-членное циклоалкильное
кольцо, обязательно замещенное 3-5-членное циклоалкильное кольцо, обязательно
замещенное 3-4-членное циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-членное
циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо,
не обязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное
6-членное циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 7-членное циклоалкильное
кольцо, обязательно замещенное циклопропановое кольцо, обязательно
замещенное циклобутановое кольцо, обязательно замещенное циклопентановое
кольцо, обязательно замещенное циклогексановое кольцо или обязательно
замещенное циклогептановое кольцо.

[00138] В некоторых аспектах описания, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I),
вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют обязательно
замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, такое как, например,
не обязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно
замещенное 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-5-
членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-4-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 4-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 5-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 6-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 7-членное
гетероциклоалкильное кольцо, обязательно замещенное азиридиновое кольцо,
не обязательно замещенное азетидиновое кольцо, обязательно замещенное
пирролидиновое кольцо, обязательно замещенное пиперидиновое кольцо или
не обязательно замещенное азепаниновое кольцо.

[00139] В вариантах осуществления описания, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I),
вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют обязательно
замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, такое как, например, обязательно
замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-6-членное
циклоалкильное кольцо, обязательно замещенное 3-5-членное циклоалкильное кольцо,

необязательно замещенное 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное циклопропанил кольцо, необязательно замещенное циклобутанильное кольцо, необязательно замещенное циклопентанильное кольцо, необязательно замещенное циклогексанильное кольцо или необязательно замещенное циклогептанильное кольцо.

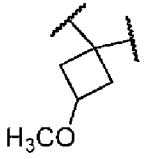
[00140] В некоторых вариантах осуществления, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное циклобутанильное кольцо или необязательно циклопентанильное кольцо.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют

гидроксизамещенное циклопентанильное кольцо, такое как, например, .

[00143] В других вариантах осуществления, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют метокси-

замещенное циклобутанильное кольцо, такое как, например, .

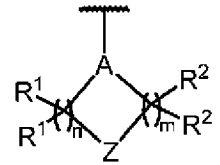
[00144] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо.

[00145] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00146] В других вариантах осуществления формулы (I), $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное конденсированное 7-членное циклоалкильное кольцо, циклопропильное кольцо, и подобные.

[00147] В некоторых вариантах осуществления где $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют

необязательно замещенное циклопропильное кольцо, Таким образом, в некоторых

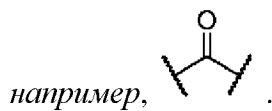


вариантах осуществления соединений формулы (I), субструктура



представляет собой, например,

[00148] В некоторых аспектах описания, R^4 и $R^{4'}$ в соединениях формулы (I), вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют оксо группу,



[00149] В некоторых аспектах описания, Y в соединениях формулы (I) представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 6-членное арильное кольцо.

[00150] В некоторых аспектах описания, Y в соединениях формулы (I) представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых аспектах описания, Y в соединениях формулы (I) представляет собой замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо.

[00151] В некоторых вариантах осуществления, Y в соединениях формулы (I) представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, такое как, например, фуран, пиррол, тиофен, изоксазол, оксазол, пиразол, имидазол, изотиазол, триазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3,5-тиатриазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,3,5-оксатриазол, 2Н-1,2,3-триазол, 1Н-1,2,4-триазол, 1Н-1,2,3-триазол, 4Н-1,2,4-триазол, 2Н-тетразол, 1Н-тетразол, и подобные.

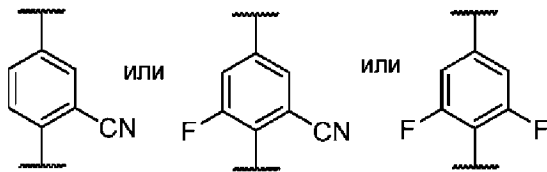
[00152] В некоторых вариантах осуществления, Y в соединениях формулы (I) представляет собой замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, такое как, например, замещенный фуран, пиррол, тиофен, изоксазол, оксазол, пиразол, имидазол, изотиазол, триазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3,5-тиатриазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,3,5-оксатриазол, 2Н-1,2,3-триазол, 1Н-1,2,4-триазол, 1Н-1,2,3-триазол, 4Н-1,2,4-триазол, 2Н-тетразол, 1Н-тетразол, и подобные.

[00153] В некоторых вариантах осуществления, Y в соединениях формулы (I) представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, такое как, например, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3,4-тетразин, 1,2,3,5-тетразин, 1,2,4,5-тетразин, и подобные. В некоторых вариантах

осуществления, Y в соединениях формулы (I) представляет собой замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, такое как, например, замещенный пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3,4-тетразин, 1,2,3,5-тетразин, 1,2,4,5-тетразин, и подобные.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), Y представляет собой 6-членное арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой замещенное 6-членное арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой замещенное фенильное кольцо.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой



[00156] В некоторых аспектах описания, Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 и Q^9 в соединениях формулы (I) каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00157] В некоторых вариантах осуществления, один из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 или Q^9 представляет собой N, и остальные каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00158] В некоторых вариантах осуществления, Q^5 представляет собой N и Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00159] В некоторых вариантах осуществления, Q^6 представляет собой N и Q^5 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00160] В некоторых вариантах осуществления, Q^7 представляет собой N и Q^5 , Q^6 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00161] В некоторых вариантах осуществления, Q^8 представляет собой N и Q^5 , Q^6 , Q^7 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00162] В некоторых вариантах осуществления, Q^9 представляет собой N и Q^5 , Q^6 , Q^7 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00163] В других вариантах осуществления, two of Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 или Q^9 представляет собой N, и остальные каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00164] В некоторых вариантах осуществления, Q^5 и Q^6 представляют собой N, и Q^7 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00165] В некоторых вариантах осуществления, Q^5 и Q^7 представляют собой N, и Q^6 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00166] В некоторых вариантах осуществления, Q^5 и Q^8 представляют собой N, и Q^6 , Q^7 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00167] В некоторых вариантах осуществления, Q^5 и Q^9 представляют собой N, и Q^6 , Q^7 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00168] В некоторых вариантах осуществления, Q^6 и Q^7 представляют собой N, и Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00169] В некоторых вариантах осуществления, Q^6 и Q^8 представляют собой N, и Q^5 , Q^7 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00170] В некоторых вариантах осуществления, Q^6 и Q^9 представляют собой N, и Q^5 , Q^7 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00171] В некоторых вариантах осуществления, Q^7 и Q^8 представляют собой N, и Q^5 , Q^6 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00172] В некоторых вариантах осуществления, Q^7 и Q^9 представляют собой N, и Q^5 , Q^6 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00173] В некоторых вариантах осуществления, Q^8 и Q^9 представляют собой N, и Q^5 , Q^6 , и Q^7 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00174] В некоторых аспектах описания, каждый R^5 в соединениях формулы (I), независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил. В некоторых аспектах описания, каждый R^5 в соединениях формулы (I), независимо представляет собой H, галоген, замещенный C_1 - C_3 алкил, замещенный C_1 - C_3 алкоксил или замещенный циклоалкил.

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^5 представляет собой H.

[00176] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^5 представляет собой галоген, такой как, -F, -Cl, -Br или -I.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R^5 представляет собой -Cl.

[00178] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил, такой как, например, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, - CH_3 , - CH_2CH_3 , -пропил и подобные.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой - CH_3 .

[00180] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкоксил, такой как, например, C_1 - C_3 алкоксил, C_1 - C_2 алкоксил, C_1 алкоксил, C_2 алкоксил, C_3 алкоксил, - OCH_3 , - OCH_2CH_3 , -пропоксил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой - OCH_3 .

[00181] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^5 представляет собой циклоалкил, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и подобные.

[00182] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), два R^5 представляют собой галоген, и оставшийся R^5 представляет собой H.

[00183] В других вариантах осуществления соединений формулы (I), два R^5 представляют собой -Cl, и оставшийся R^5 представляет собой H.

[00184] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген;

N; и Q⁷ представляет собой N.

[00195] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), Q⁵ и Q⁹ каждый независимо представляет собой CR⁵ где каждый R⁵ представляет собой -CH₃; Q⁶ представляет собой CR⁵ где R⁵ представляет собой H и Q⁸ представляет собой N; и Q⁷ представляет собой N.

[00196] В некоторых аспектах описания, X в соединениях формулы (I) представляет собой O, S или NR где R представляет собой H или C₁-C₃алкил.

[00197] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), X представляет собой O.

[00198] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), X представляет собой S.

[00199] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), X представляет собой NR где R представляет собой H или C₁-C₃алкил.

[00200] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), X представляет собой NR где R представляет собой H, *например* X представляет собой NH.

[00201] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), X представляет собой NR где R представляет собой C₁-C₃алкил, *например*, -N(C₁-C₃алкил)-, такой как, например, -N(C₁-C₃алкил)-, -N(C₁-C₂алкил)-, -N(C₁алкил)-, -N(C₂алкил)-, -N(C₃алкил)-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH₃)- и подобные.

[00202] В некоторых аспектах описания, R⁶ в соединениях формулы (I) представляет собой C₁-C₆алкил, такой как, например, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил, и подобные.

[00203] В некоторых вариантах осуществления соединений по описанию, R⁶ представляет собой -CH₃.

[00204] В некоторых аспектах, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆ алкоксил или -циклоалкил.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой галоген, такой как, например, -F, -Cl, -Br или -I.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой -F.

[00208] В других вариантах осуществления, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой -Cl.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, R⁷ в соединениях формулы (I) представляет собой -C₁-C₆алкил, такой как, например, замещенный или незамещенный: C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-

бутил, пентанил, гексанил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-CH_3$.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, R^7 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C_1-C_6$ алкоксил, такой как, например, $-C_1-C_6$ алкоксил, $-C_1-C_5$ алкоксил, $-C_1-C_4$ алкоксил, $-C_1-C_3$ алкоксил, $-C_1-C_2$ алкоксил, $-C_1$ алкоксил, $-C_2$ алкоксил, $-C_3$ алкоксил, $-C_4$ алкоксил, $-C_5$ алкоксил, $-C_6$ алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -пропоксил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-OCH_3$.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, R^7 в соединениях формулы (I) представляет собой -циклоалкил, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и подобные.

[00212] В некоторых аспектах, R^8 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкоксил или -циклоалкил.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, R^8 в соединениях формулы (I) представляет собой H.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, R^8 в соединениях формулы (I) представляет собой галоген, такой как, например, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, R^8 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, такой как, например, замещенный или незамещенный: C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^8 представляет собой $-CH_3$.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, R^8 в соединениях формулы (I) представляет собой $-C_1-C_6$ алкоксил, такой как, например, $-C_1-C_6$ алкоксил, $-C_1-C_5$ алкоксил, $-C_1-C_4$ алкоксил, $-C_1-C_3$ алкоксил, $-C_1-C_2$ алкоксил, $-C_1$ алкоксил, $-C_2$ алкоксил, $-C_3$ алкоксил, $-C_4$ алкоксил, $-C_5$ алкоксил, $-C_6$ алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -пропоксил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^8 представляет собой $-OCH_3$.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, R^8 в соединениях формулы (I) представляет собой -циклоалкил, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и подобные.

[00218] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой $-F$ и R^8 представляет собой H.

[00219] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой $-Cl$ и R^8 представляет собой H.

[00220] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой $-CH_3$ и R^8 представляет собой H.

[00221] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой $-OCH_3$ и R^8 представляет собой H.

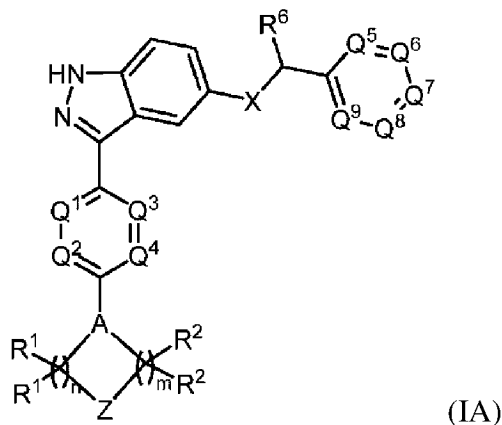
[00222] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой $-H$ и R^8 представляет собой $-F$.

[00223] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой -H и R^8 представляет собой -Cl.

[00224] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой -H и R^8 представляет собой -CH₃.

[00225] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), R^7 представляет собой -H и R^8 представляет собой OCH₃.

[00226] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (I) представляют собой соединение формулы (IA):



(IA)

где один или два из Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 каждый представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^{5a} , где каждый R^{5a} независимо представляет собой H, галоген, -CN, -C₁-C₃алкил, -C₁-C₃галогеналкил, -C₁-C₃алкоксил, -SO₂C₁-C₃алкил, -CH₂-OH, -CH₂-N(C₁-C₃алкил)₂ или -CH₂-NH(C₁-C₃алкил), и остальные переменные такие, как указаны для формулы (I).

[00227] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IA) где R^{5a} может быть -P(O)(C₁-C₆алкилом)₂, таким как, например, -P(O)(CH₃)₂.

[00228] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IA) где каждый R^{5a} независимо представляет собой H, галоген, -CN или C₁-C₃алкил.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, один из Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00230] В некоторых вариантах осуществления, Q^1 представляет собой N и Q^2, Q^3 , и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00231] В некоторых вариантах осуществления, Q^2 представляет собой N и Q^1, Q^3 , и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00232] В некоторых вариантах осуществления, Q^3 представляет собой N и Q^1, Q^2 , и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00233] В некоторых вариантах осуществления, Q^4 представляет собой N и Q^1, Q^2 , и Q^3 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00234] В других вариантах осуществления, два из Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00235] В некоторых вариантах осуществления, Q^1 и Q^2 представляют собой N, и Q^3 , и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00236] В некоторых вариантах осуществления, Q^1 и Q^3 представляют собой N, и Q^2 и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00237] В некоторых вариантах осуществления, Q^1 и Q^4 представляют собой N, и Q^2 и Q^3 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00238] В некоторых вариантах осуществления, Q^2 и Q^3 представляют собой N, и Q^1 и Q^4 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00239] В некоторых вариантах осуществления, Q^2 и Q^4 представляют собой N, и Q^1 и Q^3 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00240] В некоторых вариантах осуществления, Q^3 и Q^4 представляют собой N, и Q^1 и Q^2 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00241] В некоторых аспектах соединений формулы (IA), каждый R^{5a} независимо представляет собой H, галоген, -CN или C_1 - C_3 алкил.

[00242] В других аспектах соединений формулы (IA), каждый R^{5a} представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_3 алкил, $-C_1$ - C_3 галогеналкил, $-C_1$ - C_3 алкоксил, $-SO_2C_1$ - C_3 алкил, $-CH_2-N(C_1-C_3алкил)_2$ или $-CH_2-NH(C_1-C_3алкил)$.

[00243] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой H.

[00244] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой галоген, например, -F, -Cl, -Br или -I.

[00245] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), по меньшей мере один R^{5a} представляет собой -F.

[00246] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой -CN.

[00247] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой C_1 - C_3 алкил, такой как, например, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -пропил, и подобные. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой $-CH_3$.

[00248] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил, такой как, например, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_2 галогеналкил, C_1 галогеналкил, C_2 галогеналкил, C_3 галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, и подобные. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой $-CF_3$.

[00249] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой $-C_1$ - C_3 алкоксил, такой как, например, $-C_3$ алкоксил, $-C_2$ алкоксил или $-C_1$ алкоксил, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^{5a} представляет собой $-OCH_3$.

[00250] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой $-SO_2C_1$ - C_3 алкил, такой как, например, $-SO_2C_1$ алкил, $-SO_2C_2$ алкил, $-SO_2C_3$ алкил, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, и подобные. В некоторых вариантах осуществления,

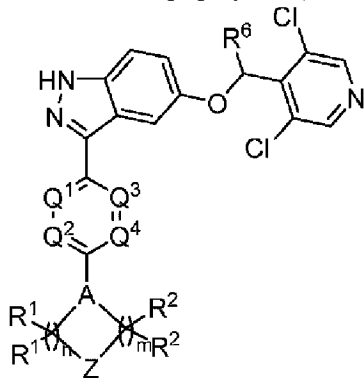
R^{5a} представляет собой $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

[00251] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, такой как, например, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{алкил})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1\text{алкил})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{алкил})(\text{C}_1\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{алкил})(\text{C}_1\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{алкил})(\text{C}_2\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^{5a} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00252] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), R^{5a} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, такой как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{C}_3\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{C}_2\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{C}_1\text{алкил})$, $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$, и подобные. В некоторых вариантах осуществления, R^{5a} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$.

[00253] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), X представляет собой O.

[00254] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) представляют собой соединения формулы (IA-1):



(IA-1),

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I) и (IA).

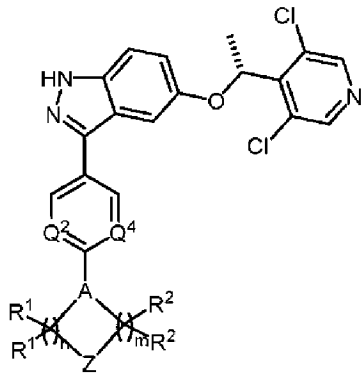
[00255] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-1), R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$.

[00256] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-1), Q^3 представляет собой CR^{5a} .

[00257] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-1), по меньшей мере один R^{5a} представляет собой галоген.

[00258] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-1), по меньшей мере один R^{5a} представляет собой -F.

[00259] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) представляют собой соединения формулы (IA-2):



(IA-2),

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I) и (IA).

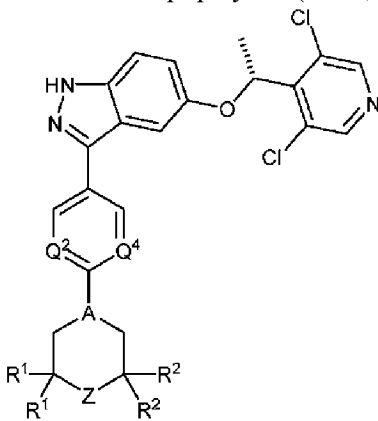
[00260] В некоторых аспектах соединений формулы (IA-2), n равен 2 и m равен 2.

[00261] В некоторых аспектах соединений формулы (IA-2), n равен 1 и m равен 1.

[00262] В некоторых аспектах соединений формулы (IA-2), n равен 1 и m равен 2.

[00263] В некоторых аспектах соединений формулы (IA-2), n равен 3 и m равен 2.

[00264] В некоторых аспектах описания, соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-3):



(IA-3)

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (IA-2).

[00265] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[00266] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

[00267] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00268] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), по меньшей мере один R^1 представляет собой H, и по меньшей мере один R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[00269] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), по меньшей мере один R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, и по меньшей мере один R^2 представляет собой H.

[00270] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 представляет собой H, и один R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[00271] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), один R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, и каждый R^2 представляет собой H.

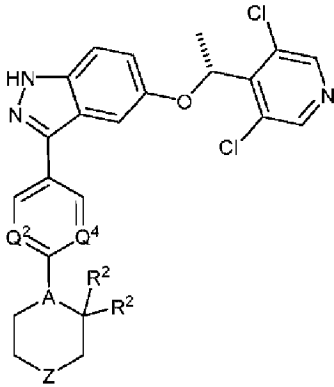
[00272] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 представляет собой H, и два R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо, такое как, например, 3-членное спироциклоалкильное кольцо, 4-членное спироциклоалкильное кольцо, 5-членное спироциклоалкильное кольцо, 6-членное спироциклоалкильное кольцо, 7-членное спироциклоалкильное кольцо, спироциклопропильное кольцо, спироциклобутильное кольцо, спироциклопентильное кольцо, спироциклогексильное кольцо или спироциклогептильное кольцо.

[00273] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо, такое как, например, спироциклопропильное кольцо.

[00274] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H. В таких вариантах осуществления, 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 6-членное мостиковое бициклическое кольцо, 7-членное мостиковое бициклическое кольцо, 8-членное мостиковое бициклическое кольцо или 9-членное мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

[00275] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-3), каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$).

[00276] В некоторых аспектах описания, соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-4):

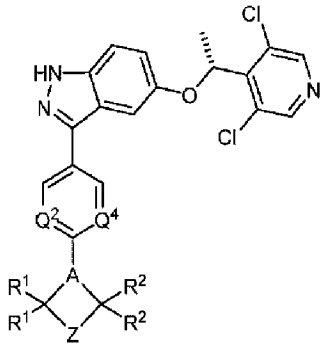


(IA-4)

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (IA-2).

[00277] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-4), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$).

[00278] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA-2) представляют собой соединения формулы (IA-5):



(IA-5),

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (IA-2).

[00279] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-5), каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00280] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-5), каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

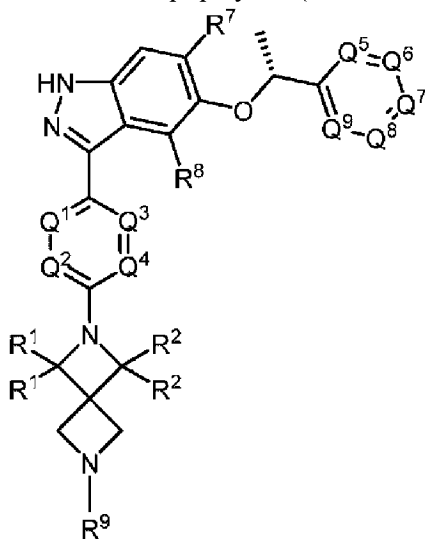
[00281] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-5), каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо, такое как, например, 3-членное спироциклоалкильное кольцо, 4-членное спироциклоалкильное кольцо, 5-членное спироциклоалкильное кольцо, 6-членное спироциклоалкильное кольцо, 7-членное спироциклоалкильное кольцо, спироциклопропильное кольцо, спироциклобутильное кольцо, спироциклопентильное кольцо, спироциклогексильное кольцо или

спироциклогептильное кольцо.

[00282] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-5), 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

[00283] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-5), одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H. В таких вариантах осуществления, 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 6-членное мостиковое бициклическое кольцо, 7-членное мостиковое бициклическое кольцо, 8-членное мостиковое бициклическое кольцо или 9-членное мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

[00284] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IA-8):



(IA-8),

где R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил, и другие переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I).

[00285] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), R^9 представляет собой $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_3$.

[00286] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), R^7 и R^8 каждый представляет собой H.

[00287] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

[00288] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), один из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00289] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), Q^4 представляет собой N и Q^1 , Q^2 , Q^3 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00290] В других вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), два из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 представляет собой N и остальные каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

[00291] В других вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), Q^2 и Q^4 представляют собой N, и Q^1 и Q^3 каждый независимо представляет собой CR^{5a} .

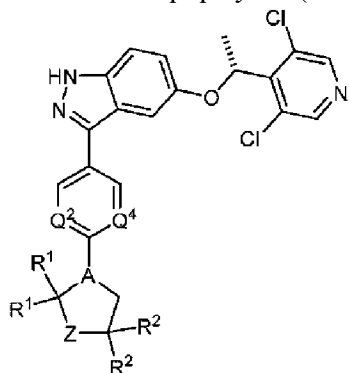
[00292] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), один из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 или Q^9 представляет собой N, и остальные каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00293] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), Q^7 представляет собой N и Q^5 , Q^6 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00294] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-8), два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 или Q^9 представляет собой N, и остальные каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00295] В некоторых вариантах осуществления, Q^6 и Q^7 представляют собой N, и Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 .

[00296] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA-2) представляют собой соединения формулы (IA-6):



(IA-6),

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (IA-2).

[00297] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-6), две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$).

[00298] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IA-6), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

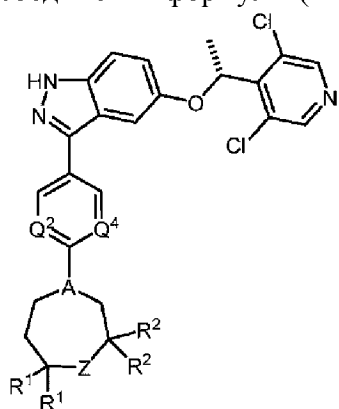
[00299] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IA-6), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо, такой как, например, необязательно замещенное 3-членное

спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное спироазиридиныльное кольцо, необязательно замещенное спироазетидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропирролидинильное кольцо, необязательно замещенное спиропиперидинил кольцо, необязательно замещенное спироазепанильное кольцо, необязательно замещенное спирооксиранильное кольцо, необязательно замещенное спирооксетанильное кольцо, необязательно замещенное спиротетрагидрофуранильное кольцо, необязательно замещенное спиротетрагидропиранильное кольцо, необязательно замещенное спирооксепанильное кольцо, и подобные.

[00300] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IA-6), необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное спироацетинильное кольцо, необязательно замещенное спиропирролидинильное кольцо или необязательно замещенное спиропиперидинильное кольцо.

[00301] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IA-6), необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой спироазетинильное кольцо, спиропирролидинильное кольцо, спиропиперидинильное кольцо, N-метилспиропиперидинильное кольцо или N-(метилсульфонил)спиропиперидинильное кольцо.

[00302] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA-2) представляют собой соединения формулы (IA-7):



(IA-7),

где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (IA-2).

[00303] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-7), каждый R¹ представляет собой H.

[00304] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-7), две R¹ группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу (C=O).

[00305] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-7),

каждый R^2 представляет собой H.

[00306] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA-7), две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу (C=O).

[00307] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) (и подвиды IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7) представляют собой такие, где Q^2 представляет собой N. В других аспектах описания, соединения формулы (IA) (и подвиды IA-8) представляют собой такие, где Q^2 представляет собой N.

[00308] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) (и подвиды IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7) представляют собой такие, где Q^4 представляет собой N. В других аспектах описания, соединения формулы (IA) (и подвиды IA-8) представляют собой такие, где Q^4 представляет собой N.

[00309] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) представляют собой такие, где оба Q^2 и Q^4 каждый представляет собой N.

[00310] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IA) представляют собой такие, где Q^4 is CR^{5a} .

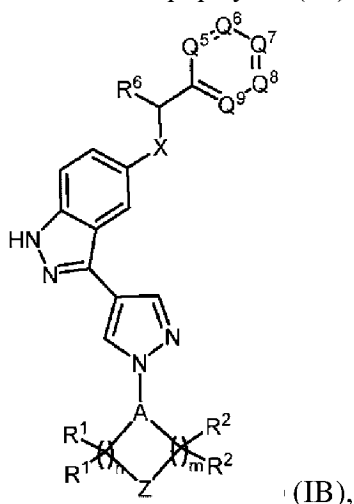
[00311] В некоторых вариантах осуществления где Q^4 представляет собой CR^{5a} , R^{5a} представляет собой H.

[00312] В некоторых вариантах осуществления где Q^4 представляет собой CR^{5a} , R^{5a} представляет собой галоген.

[00313] В некоторых вариантах осуществления где Q^4 представляет собой CR^{5a} , R^{5a} представляет собой -F.

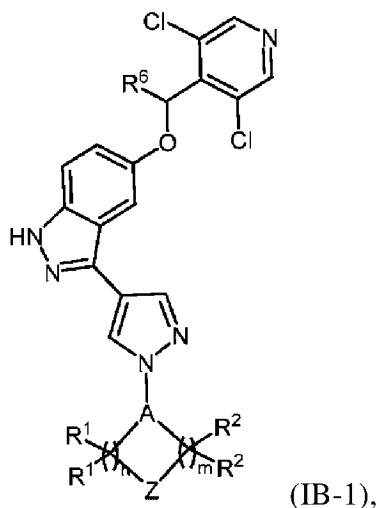
[00314] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IA), Q^2 представляет собой N и Q^4 представляет собой CR^{5a} где R^{5a} представляет собой -F.

[00315] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IB):



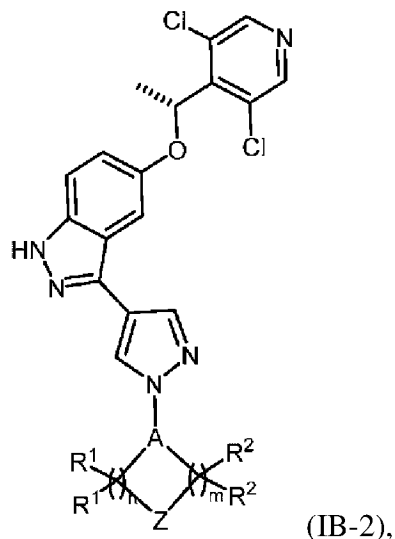
где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I).

[00316] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IB) представляют собой соединения формулы (IB-1):



где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I).

[00317] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (IB-1) представляют собой соединения формулы (IB-2):



где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I).

[00318] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IB), (IB-1) и (IB-2), $n=2$ и $m=2$.

[00319] В других вариантах осуществления соединений формулы (IB), (IB-1) и (IB-2), $n=1$ и $m=1$.

[00320] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IB), (IB-1) и (IB-2), $n=1$ и $m=2$.

[00321] В других вариантах осуществления соединений формулы (IB), (IB-1) и (IB-2), $n=3$ и $m=2$.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IB), (IB-1) и (IB-2), каждый R^1 представляет собой H, и каждый R^2 представляет собой H.

[00322] В некоторых аспектах, A в соединениях формулы (I) представляет собой N или CH.

[00323] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), A

представляет собой N.

[00324] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), A представляет собой CH.

[00325] В некоторых аспектах, Z в соединениях формулы (I) представляет собой S(O)₂; S(O); O; NR³; или CR⁴R^{4'}.

[00326] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой S(O)₂.

[00327] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой S(O).

[00328] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой O.

[00329] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой NR³.

[00330] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой NR³, R³ представляет собой H.

[00331] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой NR³, R³ представляет собой -C(O)NR^aR^b.

[00332] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой NR³, R³ представляет собой -S(O)₂NR^aR^b.

[00333] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где R³ представляет собой -C(O)NR^aR^b или -S(O)₂NR^aR^b, R^a представляет собой H и R^b представляет собой H.

[00334] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R³ представляет собой -C(O)NH₂.

[00335] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где R³ представляет собой -C(O)NR^aR^b или -S(O)₂NR^aR^b, R^a представляет собой H и R^b представляет собой C₁-C₆алкил, такой как, например, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00336] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где R³ представляет собой -C(O)NR^aR^b или -S(O)₂NR^aR^b, R^a представляет собой C₁-C₆алкил такой как, например, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные; и R^b представляет собой C₁-C₆алкил, такой как, например, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

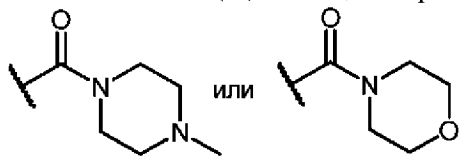
[00337] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R³ представляет собой -C(O)N(CH₃)₂.

[00338] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где R^3 представляет собой $-C(O)NR^aR^b$ или $-S(O)_2NR^aR^b$, R^a и R^b , вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенный 3-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 6-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 7-членный гетероциклоалкил.

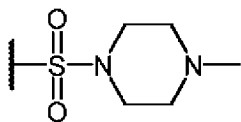
[00339] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенное пиперазинильное или необязательно замещенное морфолинильное кольцо.

[00340] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 4-метилпиперазин-1-ильное или морфолинильное кольцо.

[00341] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где R^3 представляет собой $-C(O)NR^aR^b$, R^3 представляет собой



[00342] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $-S(O)_2NR^aR^b$, R^3 представляет собой



[00343] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , R^3 представляет собой $-C(O)OR^c$.

[00344] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , R^3 представляет собой $-C(O)R^c$.

[00345] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , R^3 представляет собой $-S(O)_2R^c$.

[00346] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-C(O)OR^c$, $-C(O)R^c$ или $-S(O)_2R^c$, R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или 3-7-членный циклоалкил.

[00347] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, такой как, например, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил, C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00348] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c

представляет собой метил, например, $-\text{CH}_3$.

[00349] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2\text{N}$ -метил, например, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$.

[00350] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой (диметиламино)метил, например, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00351] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой этил.

[00352] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2\text{N}$ -этил, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$.

[00353] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой (диметиламино)этил, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00354] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

[00355] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

[00356] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

[00357] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00358] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[00359] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

[00360] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[00361] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[00362] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[00363] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[00364] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , и R^3 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[00365] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), R^c представляет собой 3-7-членный циклоалкил, такой как, например, 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил или 7-членный циклоалкил.

[00366] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^3 , R^3 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$,

такой как, например, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

[00367] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил представляет собой -CH₃.

[00368] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил представляет собой -CH₂CH₃.

[00369] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил представляет собой -CH(CH₃)₂.

[00370] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкил представляет собой 2-гидроксиэтил, например, -CH₂CH₂OH.

[00371] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкил представляет собой -CH₂C(CH₃)₂OH.

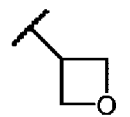
[00372] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, R³ представляет собой 3-5-членный циклоалкил, такой как, например, 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил или 5-членный циклоалкил.

[00373] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный циклоалкил представляет собой циклобутил.

[00374] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, R³ представляет собой 3-5-членный гетероциклоалкил, такой как, например, 3-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероциклоалкил.

[00375] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой NR³, и R³ представляет собой 3-5-членный гетероциклоалкил, 3-5-

членный гетероциклоалкил представляет собой оксетанил,



[00376] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой CR⁴R^{4'}.

[00377] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, R⁴ и R^{4'} каждый представляет собой H.

[00378] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, R⁴ и R^{4'} каждый представляет собой необязательно

замещенный C₁-C₆алкил, такой как, например, необязательно замещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил, C₁-C₂алкил, C₁алкил, C₂алкил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил, C₆алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, пентанил, гексанил и подобные.

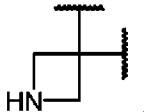
[00379] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, R⁴ представляет собой H и R^{4'} представляет собой OH.

[00380] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, R⁴ и R^{4'} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, такое как, например, необязательно замещенное 3-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.


[00381] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00382] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой азетидинильное кольцо.

[00383] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, и R⁴ и R^{4'} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное азетидинильное кольцо,

азетидинильное кольцо не замещено, например, .

[00384] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'}, и R⁴ и R^{4'} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное азетидинильное кольцо,

азетидинильное кольцо представляет собой .

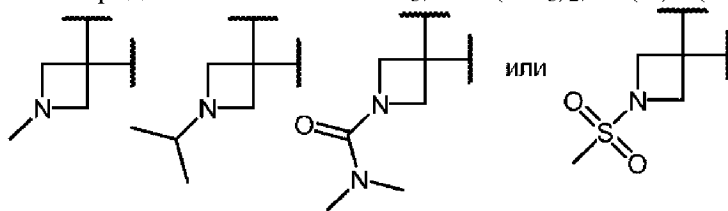
[00385] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'} и R⁴ и R^{4'} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют необязательно замещенное азетидинильное кольцо, азетидинильное кольцо может быть N- замещенным.

[00386] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR⁴R^{4'} и R⁴ и R^{4'} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют N- замещенное азетидинильное кольцо, N- заместитель

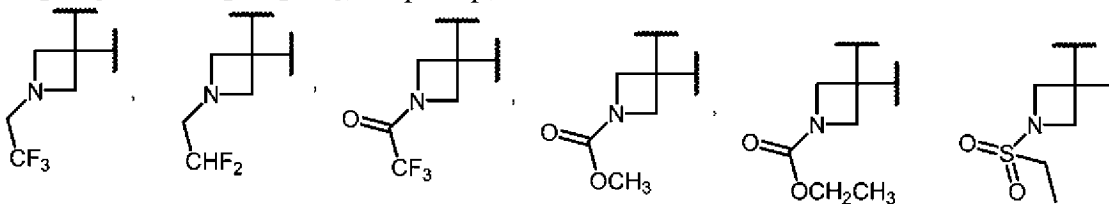
представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

[00387] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$ и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют N- замещенное азетидинильное кольцо, N- заместитель представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

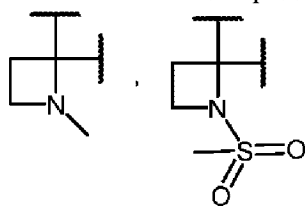
[00388] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), N- заместитель представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_3$, например,



[00389] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), N- заместитель представляет собой $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или $-SO_2CH_2CH_3$, например,

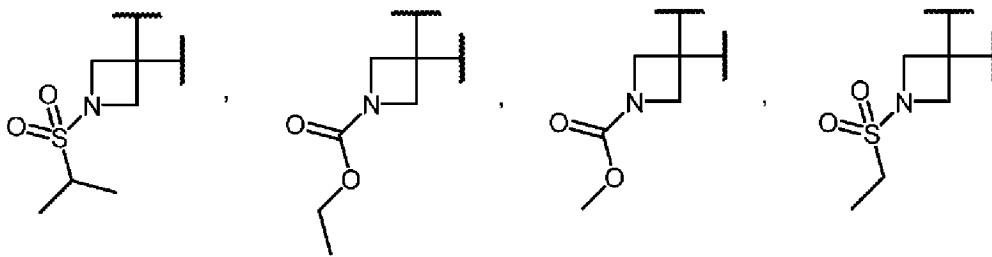


[00390] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$ и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют N- замещенное азетидинильное кольцо, N- замещенное азетидинильное кольцо представляет собой



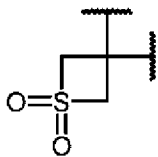
[00391] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$ и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют N- замещенное азетидинильное кольцо, N- заместитель представляет собой $-C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_2CH_3$.

[00392] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$ и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют N- замещенное азетидинильное кольцо, N- замещенное азетидинильное кольцо представляет собой



[00393] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$, и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное тетран 1,1-диоксидное кольцо.

[00394] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой:



[00395] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$, R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет

собой необязательно замещенное оксетановое кольцо, такое как, например,



[00396] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$, и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00397] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$, и R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пирролидинильное кольцо, N- замещенное пирролидинильное кольцо, незамещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, незамещенное пирроло-2,5-дионовое кольцо, N- замещенное пирроло-2,5-дионовое кольцо, незамещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, тетрагидрофуранильное кольцо или тетрагидротиофен-1,1-диоксидное кольцо.

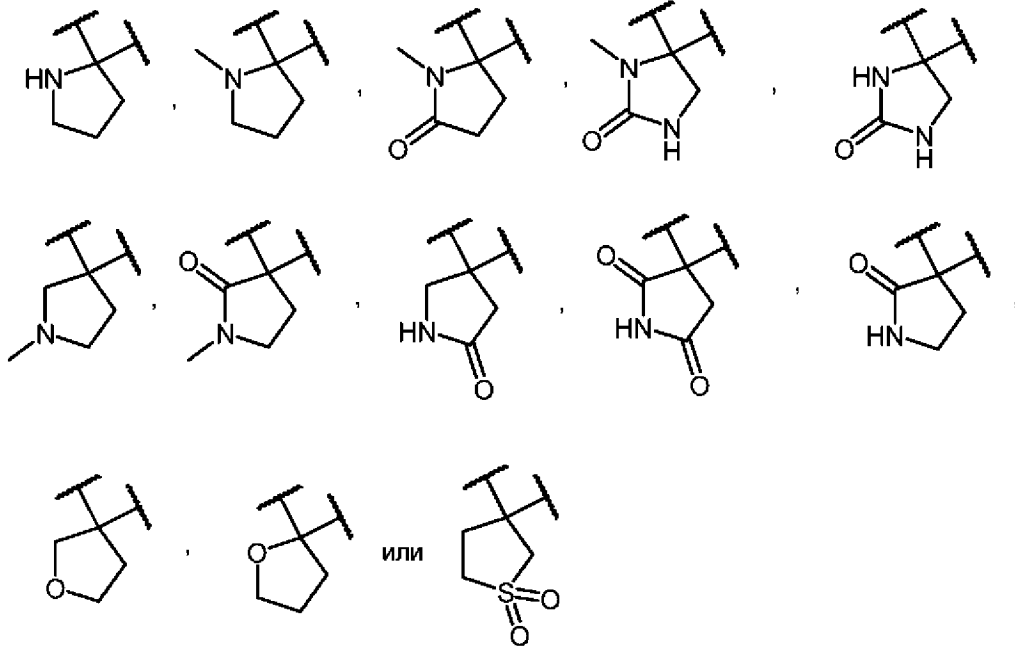
[00398] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), указанный N- заместитель представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, такой как, например, $-CH_3$.

[00399] В некоторых вариантах осуществления, N- заместитель представляет собой

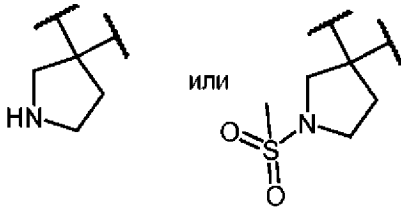
$-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

[00400] В некоторых вариантах осуществления, N- заместитель представляет собой $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, такой как, например, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$ или $-SO_2C_1-C_6$ алкил, такой как, например, $-SO_2CH_3$.

[00401] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой



[00402] В других вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой



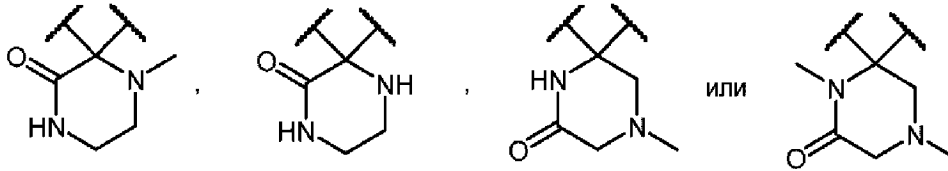
[00403] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) где Z представляет собой CR^4R^4 , и R^4 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00404] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенный пиперизини-2-оновое кольцо или N- замещенный пиперизини-2-оновое кольцо.

[00405] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), N- заместитель представляет собой $-CH_3$.

[00406] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z

представляет собой

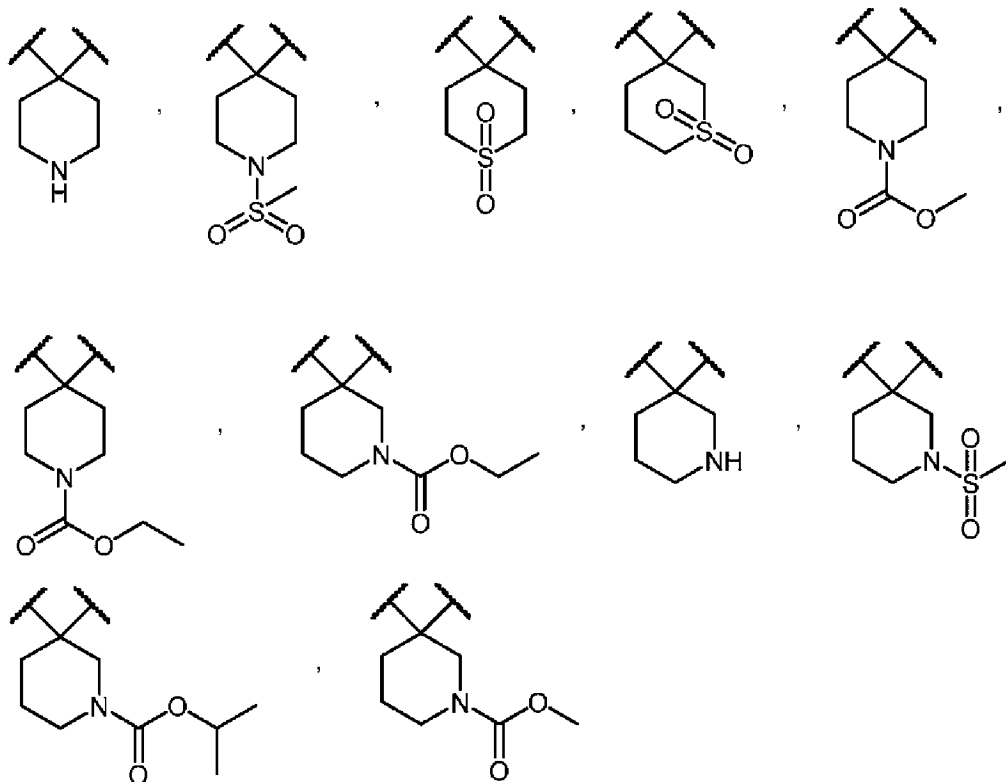


[00407] В другом варианте осуществления соединения формулы (I), обязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо или тетрагидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксидное кольцо.

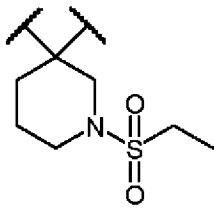
[00408] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), пиперидиновое кольцо N- замещено $-C(O)OC_1-C_6$ алкилом, таким как, например, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил или $-SO_2C_1-C_6$ алкил, такой как, например, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$.

[00409] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), пиперидиновое кольцо N- замещено $-C(O)OC_1-C_6$ алкилом, таким как, например, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил или $-SO_2C_1-C_6$ алкил, такой как, например, $-SO_2CH_3$.

[00410] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой

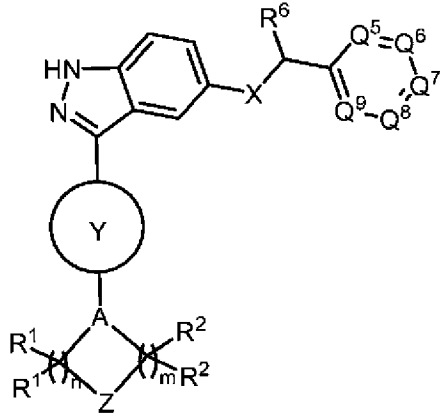


[00411] В других В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z представляет собой



Соединения формулы (II)

[00412] В некоторых аспектах, описание относится к соединениям формулы (II)



(II),

или их фармацевтически приемлемой соли,

где

$n = 1, 2$ или 3 ;

$m = 1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H; или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H; или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или $CR^4R^{4'}$;

R^3 представляет собой H ; необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H , $-OH$ или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо;

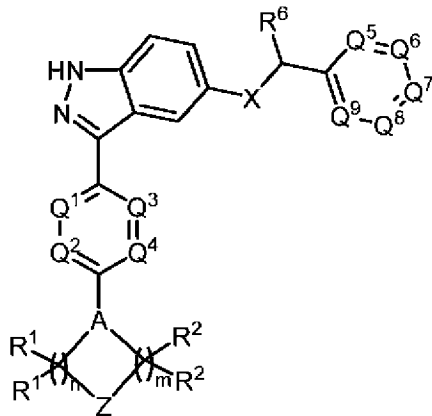
Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H , галоген, C_1-C_3 алкил; C_1-C_3 алкоксил или циклоалкил;

$X=O$, S или NR где R представляет собой H или C_1-C_3 алкил; и

R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил.

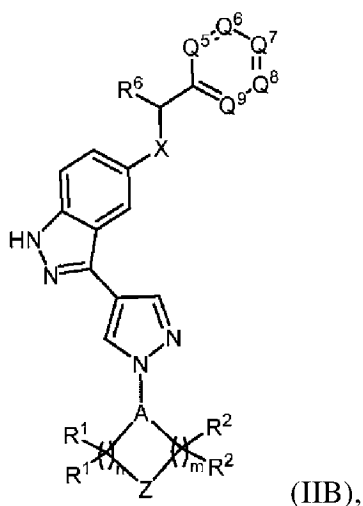
[00413] В некоторых аспектах описания, соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (IIA):



(IIA)

где один или два из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 представляют собой N и остальные представляют собой CR^{5a} , где каждый R^{5a} независимо представляет собой H , галоген или C_1-C_3 алкил, и остальные переменные такие, как указаны для формулы (II).

[00414] В некоторых аспектах, соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (IIB):



где переменные имеют значения, указанные выше для формулы (II).

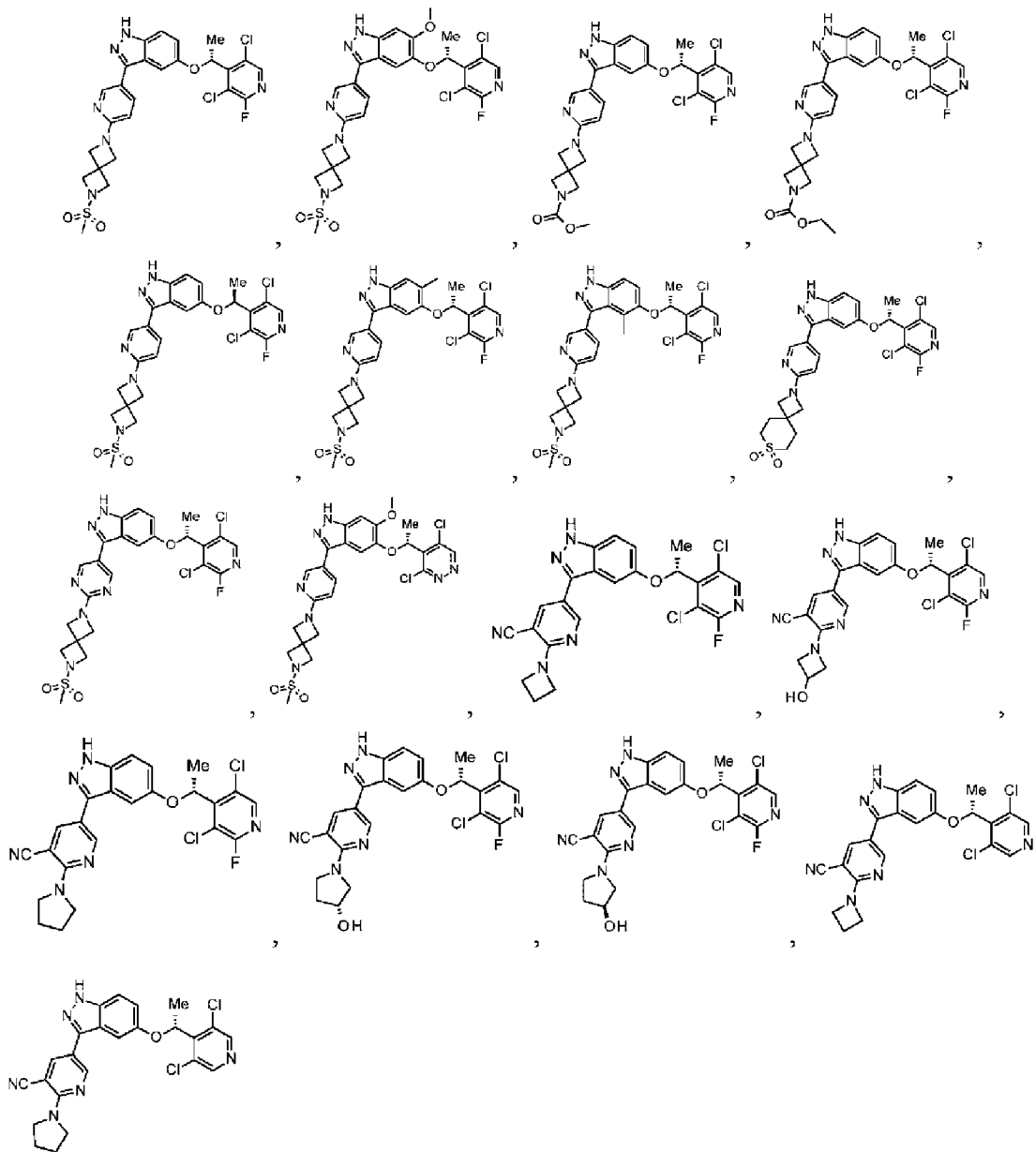
[00415] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II), Q^6 и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген, и Q^5 , Q^7 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой H.

[00416] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II), Q^6 и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 is -F, и Q^5 , Q^7 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой H.

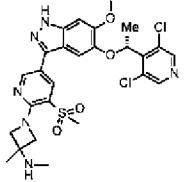
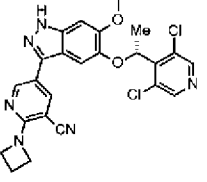
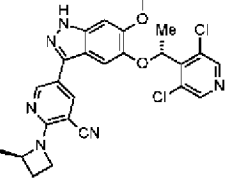
[00417] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II), Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген, и Q^6 , Q^7 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H.

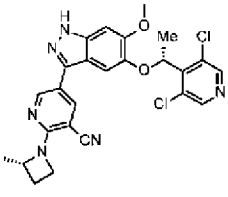
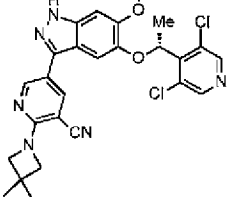
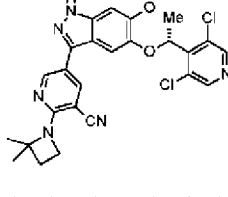
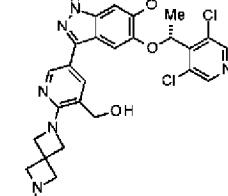
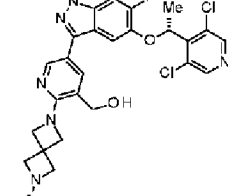
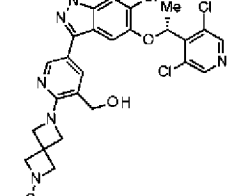
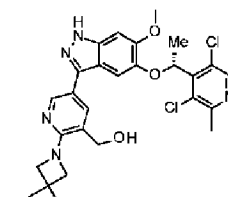
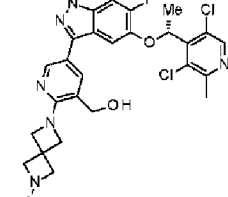
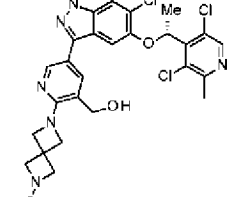
[00418] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II), Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой -Cl, и Q^6 , Q^7 , и Q^8 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой H.

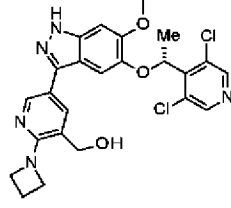
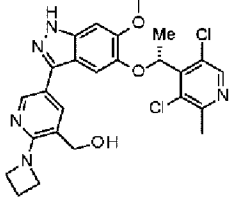
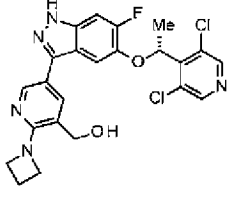
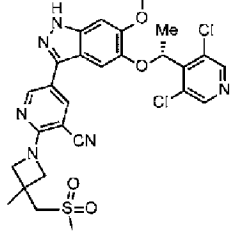
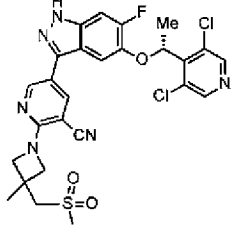
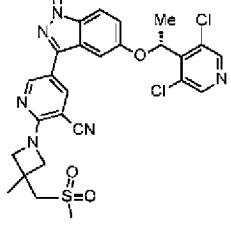
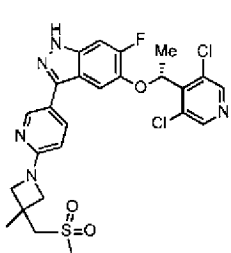
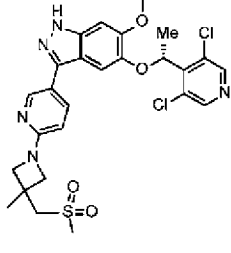
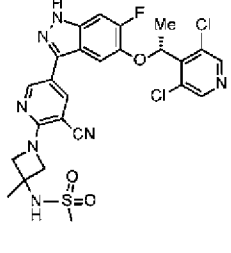
[00419] В некоторых аспектах, описание относится к следующим соединениям или их фармацевтически приемлемым солям:

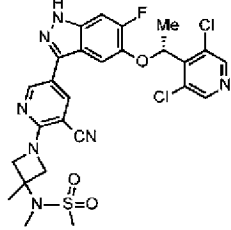
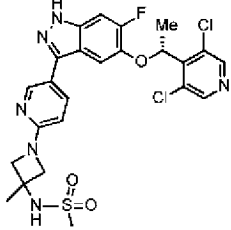
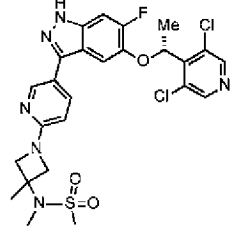
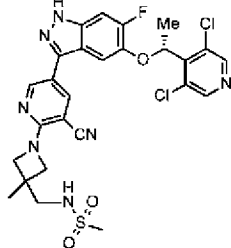
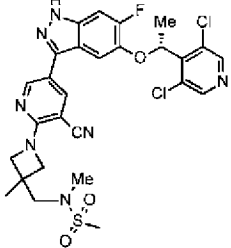
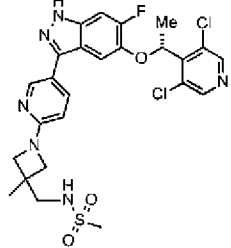
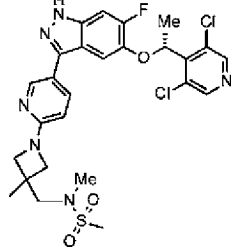
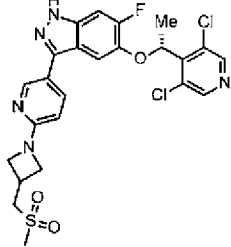
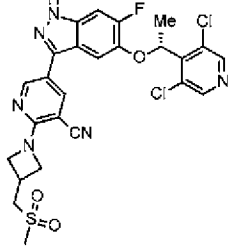


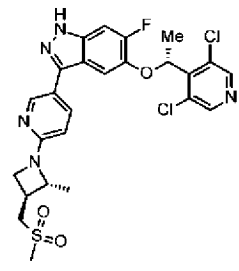
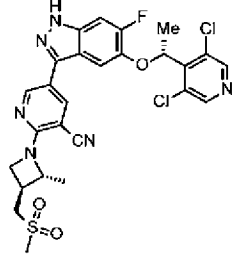
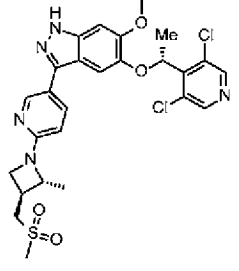
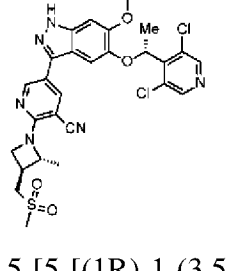
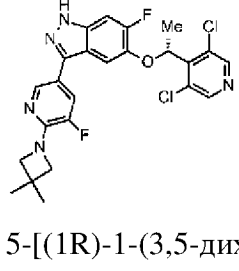
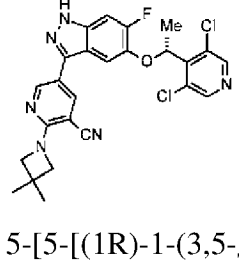
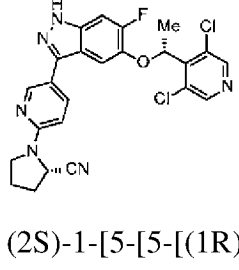
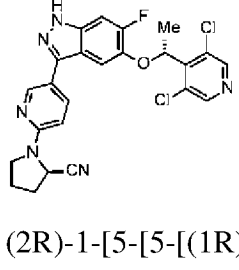
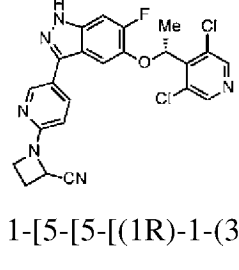
[00420] В других аспектах, описание относится к следующим соединениям или их фармацевтически приемлемым солям:

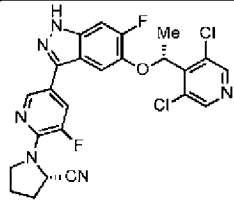
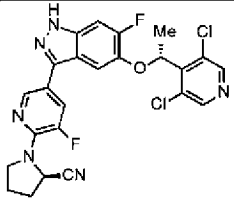
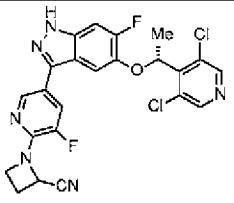
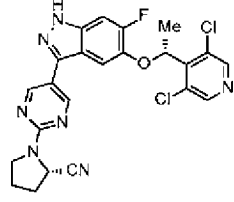
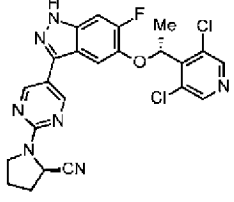
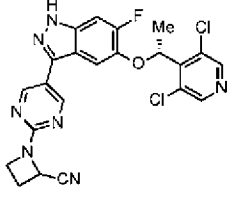
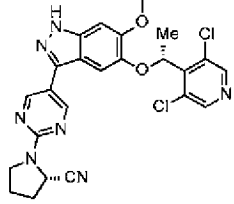
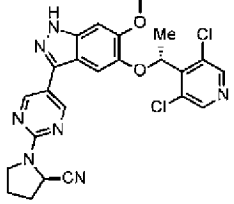
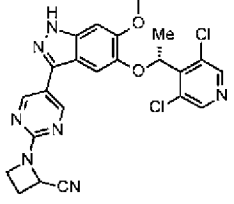
Структура	Структура	Структура
 <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-3-метилсульфонил-2-пиридил]-N,3-диметил-азетидин-3-амин</p>	 <p>2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-[(2R)-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>

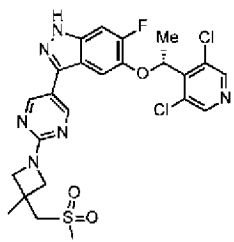
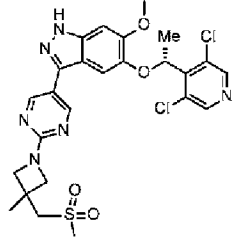
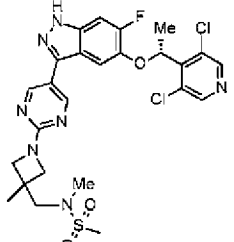
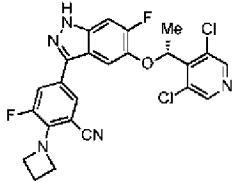
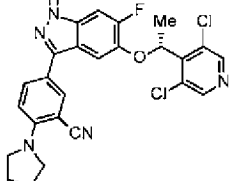
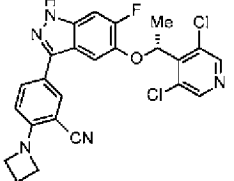
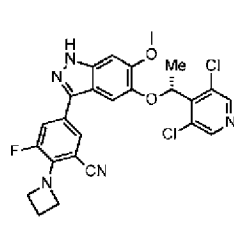
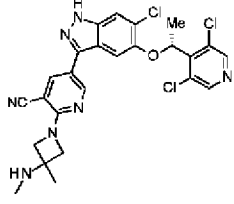
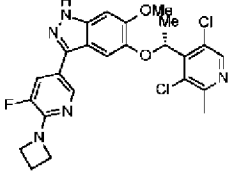
Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 439 592 696">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 439 1011 696">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 439 1431 696">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(2,2-диметилазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 1005 592 1312">[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="624 1005 1011 1312">[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="1043 1005 1431 1312">[5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>
 <p data-bbox="204 1632 592 1939">[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="624 1632 1011 1939">[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="1043 1632 1431 1939">[5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]метанол</p>

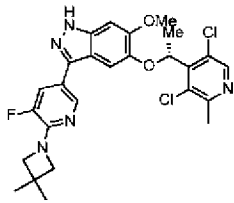
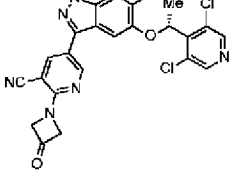
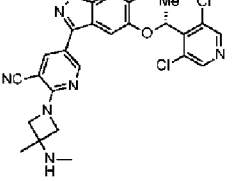
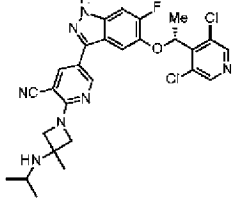
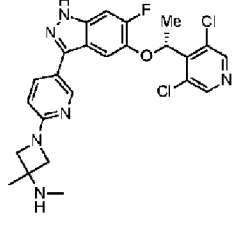
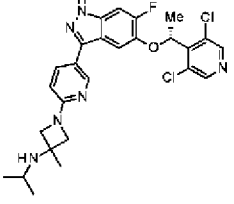
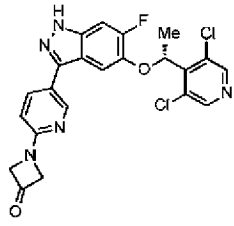
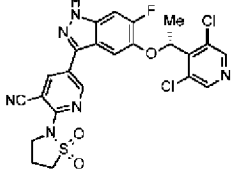
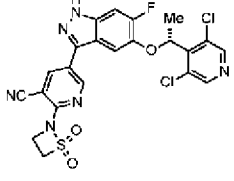
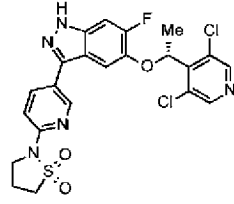
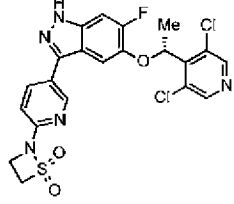
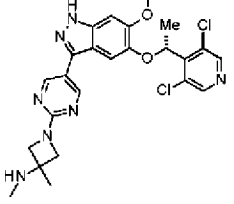
Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 439 592 696">[2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="624 439 1011 696">[2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-3-пиридил]метанол</p>	 <p data-bbox="1043 439 1431 696">[2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-3-пиридил]метанол</p>
 <p data-bbox="204 969 592 1350">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 969 1011 1350">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 969 1431 1350">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 1641 592 1977">5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[6-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол</p>	 <p data-bbox="624 1641 1011 1977">5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[6-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол</p>	 <p data-bbox="1043 1641 1431 1977">N-[1-[3-циано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метансульфонамид</p>

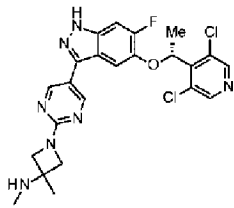
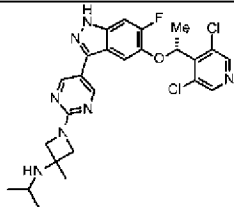
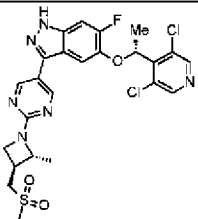
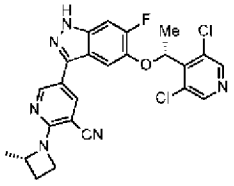
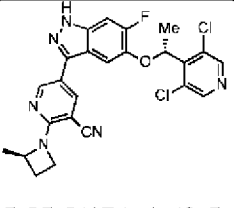
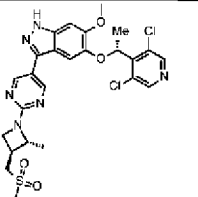
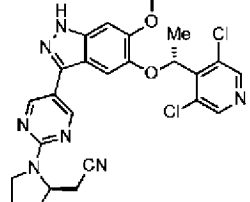
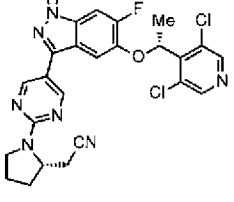
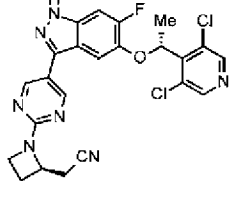
Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 465 592 835">N-[1-[3-циано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]-N-метил-метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="624 465 1011 779">N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="1043 465 1431 779">N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]-N-метил-метансульфонамид</p>
 <p data-bbox="204 1126 592 1547">N-[[1-[3-циано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="624 1126 1011 1496">N-[[1-[3-циано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метил]-N-метил-метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="1043 1126 1431 1496">N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>
 <p data-bbox="204 1850 592 2051">N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метил-азетидин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="624 1850 1011 2051">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[6-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>	 <p data-bbox="1043 1850 1431 2051">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>

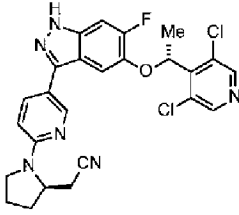
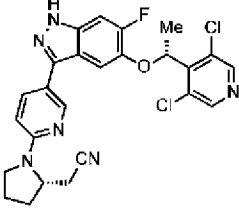
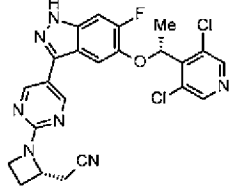
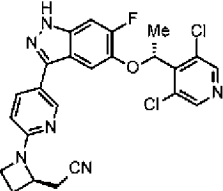
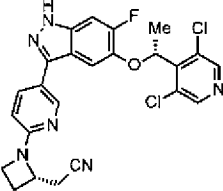
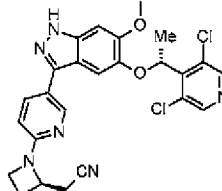
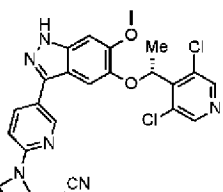
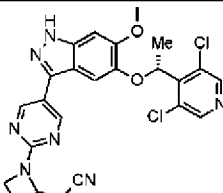
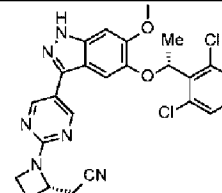
Структура	Структура	Структура
азетидин-3-ил]метил]-N-метил-метансульфонамид	индин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол	тидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил
 <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-3-[6-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол</p>	 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-3-[6-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол</p>
 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-3-[6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-5-фтор-3-пиридил]-6-фтор-1H-индазол</p>	 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>
 <p>(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-</p>	 <p>(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-</p>	 <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-2-</p>

Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 488 592 801">(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 488 1011 801">(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 488 1431 745">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]азетидин-2-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 1048 592 1361">(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 1048 1011 1361">(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 1048 1431 1305">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]азетидин-2-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 1601 592 1915">(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 1601 1011 1915">(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]пирролидин-2-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 1601 1431 1859">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]азетидин-2-карбонитрил</p>

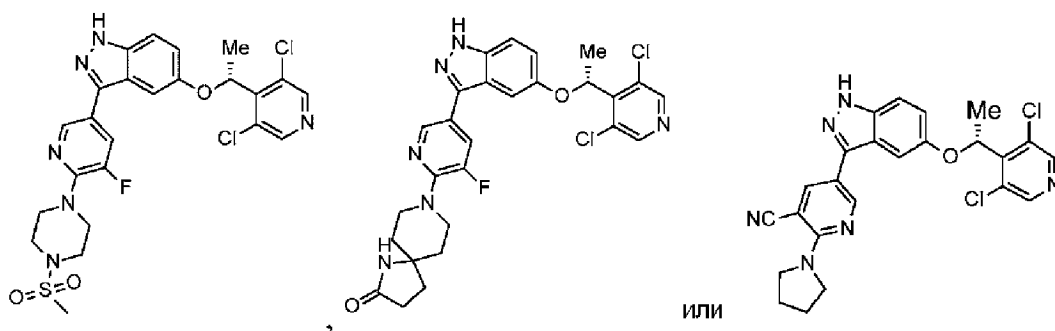
Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 504 582 817">5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[2-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>	 <p data-bbox="624 474 1002 788">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[2-[3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>	 <p data-bbox="1043 474 1422 855">N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-3-метил-азетидин-3-ил]метил]-N-метилметансульфонамид</p>
 <p data-bbox="204 1086 566 1348">2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-3-фторбензонитрил</p>	 <p data-bbox="624 1086 1002 1348">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пирролидин-1-илбензонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 1086 1422 1348">2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]бензонитрил</p>
 <p data-bbox="204 1624 598 1870">2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-3-фторбензонитрил</p>	 <p data-bbox="624 1601 1002 1908">5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[3-метил-3-(метиламино)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 1579 1422 1825">3-[6-(азетидин-1-ил)-5-фтор-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол</p>

Структура	Структура	Структура
 <p data-bbox="204 459 592 728">5-[[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(3-[6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-5-фтор-3-пиридил]-6-метокси-1H-индазол</p>	 <p data-bbox="624 436 1002 705">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(3-оксоазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 436 1422 750">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[3-метил-3-(метиламино)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 996 592 1310">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[3-(изопропиламино)-3-метил-азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="624 1019 1002 1265">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N,3-диметил-азетидин-3-амин</p>	 <p data-bbox="1043 996 1422 1265">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N-изопропил-3-метил-азетидин-3-амин</p>
 <p data-bbox="204 1579 592 1780">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-3-он</p>	 <p data-bbox="624 1534 1002 1780">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p data-bbox="1043 1534 1422 1780">5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(1,1-диоксотиазетидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>
 <p data-bbox="204 2033 592 2076">2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-</p>	 <p data-bbox="624 2033 1002 2076">2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-</p>	 <p data-bbox="1043 2033 1422 2076">1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-</p>

Структура	Структура	Структура
4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,2-тиазолидине 1,1-диоксид	4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]тиазетидине 1,1-диоксид	4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N,3-диметил-азетидин-3-амин
 <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N,3-диметил-азетидин-3-амин</p>	 <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N-изопропил-3-метил-азетидин-3-амин</p>	 <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[2-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>
 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-[(2R)-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>	 <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[2-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>
 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N-цианоэтил-азетидин-3-амин</p>	 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N-цианоэтил-азетидин-3-амин</p>	 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N-цианоэтил-азетидин-3-амин</p>

Структура	Структура	Структура
ил]пирролидин-2-ил]ацетонитрил	ил]пирролидин-2-ил]ацетонитрил	ил]азетидин-2-ил]ацетонитрил
 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>
 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>
 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>	 <p>2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]ацетонитрил</p>

[00421] В других аспектах, описание относится к следующим соединениям или его фармацевтически приемлемым солям:



[00422] В некоторых аспектах, изобретение относится к соединениям, показанным в приведенных ниже примерах, или их фармацевтически приемлемым солям.

[00423] Ссылки в настоящем документе на формулу (I) или формулу (II) или подвиды, таким образом, подразумевают, что они охватывают идентифицированную формулу и любые подвиды формул, описанных в настоящем документе. Например, ссылки на формулу (I) также охватывают подвиды формул IA, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IB, IB-1 и IB-2. Ссылки на формулу (I) также охватывают подвиды формулы IA-8.

[00424] Стереоизомеры соединений формулы (I) или формулы (II) также рассматриваются в настоящем описании. Таким образом, описание охватывает все стереоизомеры и структурные изомеры любого соединения, описанного или заявленного в настоящем документе, включая все энантиомеры и диастереомеры или их смеси.

[00425] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений формулы (I) или формулы (II) также входят в объем настоящего описания.

[00426] Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. То есть, если это явно несовместимо или специально исключено, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым(и) другим(и) вариантом(ами) осуществления, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подкомбинации. В то время как вариант осуществления может быть описан как часть последовательности стадий или часть более общей структуры, каждая упомянутая стадия может также рассматриваться как независимый вариант осуществления сам по себе, комбинируемый с другими.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00427] Рассматриваемые фармацевтические композиции обычно составляют для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, а также один или

несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и адъюванты.

[00428] Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При желании одно или несколько соединений по изобретению и другой(ие) агент(ы) могут быть смешаны в препарате, или оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для использования их в комбинации по отдельности или одновременно.

[00429] В некоторых вариантах осуществления, концентрация одного или нескольких соединений, содержащихся в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя указанными выше числами и включающее их) масс/масс, масс/об или об/об.

[00430] В некоторых вариантах осуществления, концентрация одного или нескольких соединений по изобретению превышает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25% , 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя указанными выше числами, включая любые два числа) масс/масс, масс/об или об/об.

[00431] В некоторых вариантах осуществления, концентрация одного или нескольких соединений по изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до

приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% масс/масс, масс/об или об/об.

[00432] В некоторых вариантах осуществления, концентрация одного или нескольких соединений по изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9% масс/масс, масс/об или об/об.

[00433] В некоторых вариантах осуществления количество одного или нескольких соединений по изобретению равно или меньше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами, указанными выше, и включая их).

[00434] В некоторых вариантах осуществления, количество одного или нескольких соединений по изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше).

[00435] В некоторых вариантах осуществления количество одного или нескольких соединений по изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1 г-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

[00436] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей

примерами доз, которые можно использовать, являются дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в день. Типовая доза составляет от 10 до 30 мг в день. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

[00437] Если не указано иное, количества соединений, описанных в данном документе, указаны в пересчете на свободное основание. То есть количества указывают количество вводимого соединения, за исключением, например, растворителя (такого как сольваты) или противоионов (таких как фармацевтически приемлемые соли).

[00438] Ниже описаны не ограничивающие примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения.

[00439] В некоторых вариантах осуществления, изобретение предлагает фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую соединение по изобретению, и фармацевтический эксципиент, пригодный для перорального введения.

[00440] В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую: (i) эффективное количество соединения изобретения; необязательно, (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, пригодный для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

[00441] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального приема. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть предложены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора, или суспензии в водной или не водной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Такие дозированные формы могут быть приготовлены любым из методов фармации, но все способы включают стадию связывания активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, и затем, при необходимости, приданием продукту желаемой формы. Например, таблетку можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного с эксципиентом, таким как, но не ограничиваясь ими, связующий агент, смазывающий агент, инертный разбавитель и /или

поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[00442] Это изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в области фармацевтики в качестве средства имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов во времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низким содержанием влаги или низкой влажностью. Фармацевтические композиции и дозированные формы по изобретению, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничены ими, герметически запечатанную фольгу, пластик или подобные, контейнеры с разовой дозой, блистерные упаковки и ленточные упаковки.

[00443] Активный ингредиент можно смешивать в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами составления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения. При приготовлении композиций для пероральной дозированной формы, в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и подобные в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие агенты и разрыхлители, могут быть использованы в случае пероральных твердых препаратов в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или не водными способами.

[00444] Связующие агенты, подходящие для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, но не ограничены ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота,

другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

[00445] Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

[00446] В композициях по изобретению можно использовать разрыхлители для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к образованию таблеток, которые могут распасться во флаконе. Слишком малое количество может оказаться недостаточным для того, чтобы произошел распад, и, таким образом, может измениться скорость и степень высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) из дозированной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком маленьким, ни слишком большим, чтобы неблагоприятно изменить высвобождение активного(ых) ингредиента(ов), может быть использовано для получения дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе. Количество используемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения, и может быть легко определяемо для специалистов в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от примерно 0,5 до примерно 15% масс. разрыхлителя или от примерно 1 до примерно 5% масс. разрыхлителя. Разрыхлители, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничено ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[00447] Смазывающие агенты, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничены ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, светлое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие агенты включают,

например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния, или их смеси. Необязательно может быть добавлен смазывающий агент в количестве менее примерно 1% масс. фармацевтической композиции.

[00448] Когда водные суспензии и/или эликсиры желательны для перорального введения, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, при желании, с эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[00449] Таблетки могут быть без покрытия или покрыты известными методами для замедления разложения и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть предложены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00450] Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничены ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть может быть использована смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может быть использована смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может быть использована смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[00451] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно могут иметь значение HLB примерно 10 или меньше. Эмпирический параметр, используемый для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах.

[00452] Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются те соединения, которые имеют значение HLB больше примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттерийные соединения, для которых шкала HLB обычно неприменима. Аналогичным образом, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-

активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или меньшее примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества представляет собой лишь приблизительное значение, обычно используемое для приготовления промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00453] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть как ионными, так и не ионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничены ими, соли алкиламмония; соли фузидиевой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров жирных кислот карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

[00454] В вышеупомянутой группе, ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров жирных кислот карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

[00455] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерин, ПЭГ-фосфатидилэтаноламин, ПВП-фосфатидилэтаноламин, лактиловые сложные эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат, стеароил лактат, сукцинилированные моноглицериды, моно/диацетилированные эфиры моно/диглицеридов винной кислоты, эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

[00456] Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничены ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенольные сложные эфиры жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и глицерина и

жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирной кислоты; продукты гидрофильной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирных кислот и продукты гидрофильной переэтерификации полиола, по меньшей мере, с одним представителем из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиолом может быть глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

[00457] Другие гидрофильно-неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилалаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерин, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, РОЕ-9 лауриловый эфир, РОЕ-23 лауриловый эфир, РОЕ-10 олеиловый эфир, РОЕ-20 олеиловый эфир, РОЕ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд ПЭГ 10-100 нонилфенола, ряд ПЭГ 15-100 октилфенола и полочкамеры.

[00458] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирных кислот; стеринны и производные стериннов; полиоксиэтилированные стеринны и производные стериннов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахара; сахарные эфиры; молочнокислые производные моно- и диглицеридов; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним представителем из

группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеридов; маслорастворимые витамины/витаминовые производные; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или представляют собой продукты гидрофобной переэтерификации полиола, по меньшей мере, с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[00459] В одном варианте осуществления, композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и для сведения к минимуму осаждения соединения по настоящему изобретению. Это может быть особенно важно для композиций для не перорального применения, например композиций для инъекций. Также может быть добавлен солюбилизатор для увеличения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[00460] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничены ими, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, Транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от примерно 200 до примерно 6000, такие как эфир тетрагидрофурурилового спирта ПЭГ (гликофурол) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и их изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

[00461] Можно также использовать смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничены ими, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, Транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400,

гликофуrol и пропиленгликоль.

[00462] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, конкретно не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области техники. В некоторых обстоятельствах может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, значительно превышающие биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, с удалением избытка солюбилизатора перед введением композиции субъекту с использованием обычных методов, таких как дистилляция или испарение. Таким образом, солюбилизатор, если он присутствует, может находиться в массовом соотношении 10%, 25%, 50%), 100% или вплоть до примерно 200% по массе в расчете на общий вес лекарственного средства и других эксципиентов. При желании можно также использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5%>, 2%>, 1%) или даже меньше. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 100%, более типично, от примерно 5% до примерно 25% по массе.

[00463] Композиция может дополнительно включать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничения, вещества, препятствующие клейкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие вещества, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, одоранты, замутнители, суспендирующие агенты, связующие агенты, наполнители, пластификаторы, смазывающие агенты и их смеси.

[00464] Кроме того, в композицию могут быть включены кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиэтил)аминометан (TRIS) и подобные. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, карбоновая кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевиная кислота и

подобные. Также можно использовать соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Когда основание представляет собой соль, катион может быть любым подходящим и фармацевтически приемлемым катионом, таким как катион аммония, щелочных металлов, щелочноземельных металлов и подобные. Пример может включать, но не ограничен ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00465] Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и подобные. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфо кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, карбоновую кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфо кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и подобные.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00466] В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает фармацевтическую композицию для инъекции, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтический эксципиент, пригодный для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях такие, как описано в настоящем документе.

[00467] Формы, в которые могут быть включены новые композиции по настоящему изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[00468] Водные растворы в солевом растворе также обычно используются для инъекций. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и подобные (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и с помощью поверхностно-активных веществ. Предупредить действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и подобных.

[00469] Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения

по настоящему изобретению в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, определенными желательными способами приготовления являются методы вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[00470] Фармацевтические композиции для местного (например, трансдермального) введения.

[00471] В некоторых вариантах осуществления, изобретение предлагает фармацевтическую композицию для трансдермальной доставки, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтический эксципиент, пригодный для трансдермальной доставки.

[00472] Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой форме, подходящих для локального или местного применения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать зону длительного воздействия активных ингредиентов. Напротив, состав в виде раствора может обеспечить более непосредственное воздействие активного ингредиента на выбранную площадь.

[00473] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелевые носители или эксципиенты, которые представляют собой соединения, которые обеспечивают повышенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Многие из этих молекул, усиливающих проникновение, известны специалистам в области составления рецептов для местного применения.

[00474] Примеры таких носителей и эксципиентов включают, но не ограничены ими, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристан и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00475] В другом типовом составе для применения в способах по настоящему изобретению используются устройства для трансдермальной доставки («пластыри»).

Такие трансдермальные пластыри можно использовать для непрерывного или периодического вливания соединения по настоящему изобретению в контролируемых количествах с или без другого агента.

Изготовление и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области техники. См., например, патенты США №№ 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, импульсной доставки или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Фармацевтические композиции для ингаляций.

[00476] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно, композиции вводят пероральным или назальным путем для местного или системного действия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или аппарату для дыхания с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00477] Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Препараты таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все они включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

[00478] Введение соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную,

внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузионную), местную (например, трансдермальную аппликацию), ректальное введение, местную доставку с помощью катетера или стента или путем ингаляции. Соединения можно также вводить в жировую ткань или интратекально.

[00479] Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести нарушения или состояния, скорости введения, расположения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека массой 70 кг это будет составлять примерно от 0,05 до 7 г/день, предпочтительно, примерно от 0,05 до примерно 2,5 г/день. В некоторых случаях, уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы без каких-либо вредных побочных эффектов, например, путем разделения таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение всего дня.

[00480] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят в виде однократной дозы.

[00481] Как правило, такое введение осуществляется путем инъекции, например, внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости могут использоваться и другие пути. Разовая доза соединения по изобретению также может быть использована для лечения острого состояния.

[00482] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят многократными дозами. Дозирование может быть примерно однократным, двукратным, трехкратным, четырехкратным, пятикратным, шестикратным или более шести раз в день. Дозирование может быть примерно один раз в месяц, один раз каждые две недели, один раз в неделю или один раз через день. В другом варианте осуществления, соединение по изобретению и другой агент вводят вместе от примерно одного раза в день до примерно 6 раз в день. В другом варианте осуществления, введение соединения по изобретению и агента продолжают менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления, введение продолжают более примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование, которое поддерживается столько времени, сколько необходимо.

[00483] Введение соединений по изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят постоянно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

[00484] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной или многократных доз любым из общепринятых способов

введения агентов, обладающих схожими свойствами, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальную инъекцию, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде ингаляций.

[00485] Композиции по изобретению также могут быть доставлены с помощью пропитанного или покрытого устройства, такого как, например, стент, или цилиндрического полимера, введенного в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или ослаблению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения по изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в артериальной стенке, которые способствуют рестенозу. Соединение по изобретению можно вводить, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из трансплантатов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может быть полимерной матрицей и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого применения, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(эфира-сложного эфира) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этиленвинилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут быть неразлагающимися или могут разлагаться со временем, высвобождая соединение или соединения. Соединения по изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центробежным способом, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Соединения можно наносить в растворителе, и растворитель может испаряться, образуя таким образом слой соединения на стенте. Альтернативно, соединение может быть расположено в теле стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть изготовлены путем погружения изготовленного стента, содержащего такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения по изобретению в подходящем растворителе с последующим выпариванием растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента можно удалить с помощью дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по изобретению. Для этой цели может быть использована любая биологическая связь, такая как

сложноэфирная, амидная или ангидридная связи. Соединения по изобретению можно дополнительно вводить внутрь сосудов из баллона, используемого во время ангиопластики. Внесосудистое введение соединений через перикард или путем адвентивного введения составов по изобретению также можно осуществлять для уменьшения рестеноза.

[00486] Разнообразные стенты, которые можно использовать как описано, описаны, например, в следующих ссылках, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[00487] Соединения по изобретению можно вводить дозами. В данной области техники известно, что из-за межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация схемы дозирования. Дозировка соединения по настоящему изобретению может быть определена путем рутинных экспериментов в свете настоящего описания.

[00488] Когда соединение по изобретению вводят в составе композиции, которая включает один или несколько агентов, и агент имеет более короткий период полужизни, чем соединение по изобретению, стандартные дозированные формы агента и соединения по изобретению можно соответствующим образом скорректировать.

[00489] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентерального введения, в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в стандартных дозированных формах, пригодных для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение по изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, он может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

[00490] Типовые формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании, такие дозированные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Способы применения

[00491] Рецепторы FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4) имеют несколько общих структурных признаков, включая три внеклеточных иммуноглобулиноподобных (Ig) домена, гидрофобный трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, разделенный встроенным киназным доменом, с последующим

цитоплазматическим С-концевым хвостом (Johnson et al., *Adv. Cancer Res.* 60:1-40, 1993; и Wilkie et al., *Curr. Biol.* 5:500-507, 1995). В FGFR1, встроенный киназный домен охватывает положения с 582 по 595 изоформы альфа-А1 FGFR1. В FGFR2, встроенный киназный домен охватывает положения с 585 по 598 изоформы FGFR2 IIIe. В FGFR3, встроенный киназный домен охватывает положения с 576 по 589 изоформы FGFR3 IIIe. В FGFR4, встроенный киназный домен охватывает положения с 571 по 584 изоформы 1 FGFR4. С-концевой хвост FGFR начинается после конца домена тирозинкиназы и доходит до С-конца белка. Было идентифицировано несколько изоформ каждого FGFR, которые являются результатом альтернативного сплайсинга их мРНК (Johnson et al., *Mol. Cell. Biol.* 11:4627-4634, 1995; и Chellaiah et al., *J. Biol. Chem.* 269:11620-11627, 1994).

[00492] Несколько вариантов рецепторов, которые получаются в результате этого альтернативного сплайсинга, обладают различной специфичностью и аффинностью связывания лиганда (Zimmer et al., *J. Biol. Chem.* 268:7899-7903, 1993; Cheon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:989-993, 1994; и Miki et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:246-250, 1992). Белковые последовательности для белков FGFR и нуклеиновые кислоты, кодирующие белки FGFR, известны в данной области техники. Передача сигналов с помощью FGFR регулирует ключевые биологические процессы, включая пролиферацию, выживание, миграцию и дифференциацию клеток. Нарушение регуляции гена FGFR, белка FGFR или его экспрессии, или активности, или уровня их было связано со многими типами рака. Например, нарушение регуляции FGFR может происходить по множеству механизмов, таких как сверхэкспрессия гена FGFR, амплификация гена FGFR, активирующие мутации (например, точечные мутации или укорочения) и хромосомные перестройки, которые приводят к слитым белкам FGFR. Нарушение регуляции гена FGFR, белка FGFR, экспрессии, активности или уровня того же может привести (или частично вызвать) к развитию различных видов рака, связанных с FGFR.

[00493] Слитые белка FGFR известны в данной области техники. См., например, Baroy et al., *PloS One*; 11(9):e0163859. doi: 10.1371/journal.pone.0163859, 2016; Ren et al., *Int. J. Cancer*, 139(4):836-40, 2016; Marchwicka et al., *Cell Biosci.*, 6:7. doi: 10.1186/s13578-016-0075-9, 2016; публикацию заявки на патент PCT № WO 2014/071419A2; публикацию заявки на патент США № 2015/0366866A1; публикацию заявки на патент PCT № WO 2016/084883A1; публикацию заявки на патент PCT № WO 2016/030509A1; публикацию заявки на патент PCT № WO 2015/150900A2; публикацию заявки на патент PCT № WO 2015/120094A2; Kasaian et al., *BMC Cancer.*, 15:984, 2015; Vakil et al., *Neuro-Oncology*, 18:Supp. Supplement 3, pp. iii93. Abstract Number: LG-64, 17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Liverpool, United Kingdom, 2016; Astsaturov et al., *Journal of Clinical Oncology*, 34:Supp. Supplement 15, Abstract Number: 11504, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Heinrich et al., *Journal of Clinical Oncology*, 34:Supp. Supplement 15, Abstract Number: 11012, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Hall et al., *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 14, No. 12, Supp.2, Abstract Number: B151, AACR-NCI-EORTC

International Conference: Molecular Targets и Cancer Therapeutics, 2015; Reuther et al., Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 17, No. 6, pp. 813, Abstract Number: ST02, 2015 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Austin, TX; Moeini et al., Clin. Cancer. Res., 22(2):291-300, 2016; Schrock et al, J Thorac. Oncol. pii S1556-0864(18)30674-9, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.027; Pekmezci et al, Acta Neurotapho/. Commun. 6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z; Lowery et al. Clin Cancer Res. pii: clincanres.0078.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078; Ryland et al. J Clin Patho/ pii: jclinpath-2018-205195, 2018. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195; Ferguson et al. J Neuropatho/ Exp Neural 77(6):437-442, 2018. doi: 10.1093/jnen/nly022; Wu et al, BMC Cancer 18(1):343, 2018. doi: 10.1186/s12885-018-4236-6; Shibata et al, Cancer Sci 109(5):1282-1291, 2018. doi: 10.1111/cas.13582; Pappopoulos et al, Br J Cancer, 1117(11):1592-1599, 2017. doi: 10.1038/bjc.2017.330; Hall et al, PLoS One, 11(9):e1062594, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0162594; Johnson et al, Oncologist, 22(12):1478-1490, 2017. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0242; Yang et al, Am J Hum Genet, 98(5):843-856, 2016. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.017; публикацию заявки на патент США № 2013/009621; Babina и Turner, Nat Rev Cancer 17(5):318-332, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.8; Ryland et al, J Clin Patho/., 2018 May 14. pii: jclinpath-2018-205195. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195; Kumar et al, Am J Clin Patho/. 143(5):738-748, 2015. doi: 10.1309/AJCPUD6W1JLQQMNA; Grand et al, Genes Chromosomes Cancer40(1):78-83, 2004. doi: 10.1002/gcc.20023; Reeser, et al, J Mo/ Diagn, 19(5):682-696, 2017. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006; Basturk, et al, Mod Patho/, 30(12):1760-1772, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2017.60; Wang, et al, Cancer 123(20):3916-3924, 2017. doi: 10.1002/cncr.30837; Kim, et al, Oncotarget, 8(9):15014-15022, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.14788; Busse, et al, Genes Chromosomes Cancer, 56(10):730-749, 2017. doi: 10.1002/gcc.22477; Shi, et al, J Transl Med., 14(1):339, 2016. doi: 10.1186/s12967-016-1075-6, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Точечные мутации FGFR известны в данной области техники. См., например, UniParc запись UPI00000534B8; UniParc запись UPI0000001COF; UniParc запись UPI000002A99A; UniParc запись UPI000012A72A; UniParc запись UPI000059D1C2; UniParc запись UPI000002A9AC; Uniparc запись UPI000012A72C; Uniparc запись UPI000012A72D; Uniparc запись UPI000013EOB8; Uniparc запись UPI0001CE06A3; Gen bank запись BAD92868.l; Ang et al., Diagn. Mo/. Patho/. Feb 24, 2014; публикацию заявки на патент США № 2011/0008347; Gallo et al., Cytokine Growth Factor Rev. 26:425-449, 2015; Davies et al., J. Cancer Res. 65:7591, 2005; Kelleher et al., Carcinogenesis 34:2198, 2013; Cazier et al., Nat. Commun. 5:3756, 2014; Liu et al., Genet. Mo/. Res. 13:1109, 2014; Trudel et al., Blood 107:4039, 2006; Gallo et al., Cytokine Growth Factor Rev. 26:425, 2015; Liao et al., Cancer Res. 73:5195-5205, 2013; Martincorena et al., Science 348:880 (2015); публикацию заявки на патент США № US2016/0235744A1; патент США № 9254288B2; патент США № 9267176B2; публикацию заявки на патент США № S2016/0215350A1; публикацию заявки на европейский патент № EP3023101A1; публикацию заявки на патент PCT № WO2016105503A1; Rivera et al., Acta. Neuropatho/.,131(6):847-63, 2016; Lo Iacono et al.,

Oncotarget., 7(12):14394-404, 2016; Deeken et al., Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. Abstract Number: el 7520, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Sullivan et al., Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. Abstract Number: 11596, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Nguyen et al., Molecular Cancer Therapeutics, Vol. 14, No. 12, Supp.2, Abstract Number: C199, AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets и Cancer Therapeutics, 2015; Li et al., Hum. Pathol., 55:143-50, 2016; европейский патент № EP2203449B1; Yoza et al., Genes Cells., (10):1049-1058, 2016; патент США № 9,254,288B2; публикацию заявки на европейский патент № 3023101A1; публикацию заявки PCT № WO 2015/099127A1; европейский патент № EP2203449B1; Yoza et al., Genes Cells., (10):1049-1058, 2016; Bunney et al., EbioMedicine, 2(3):194-204, 2015; Byron et al., Neoplasia, 15(8):975-88, 2013; публикацию заявки на европейский патент № EP3023101A1; публикацию заявки PCT № WO 2015/099127A1; Thussbas et al., J. Clin. Oncol., 24(23):3747-55, 2006; Chell et al., Oncogene, 32(25):3059-70, 2013; Tanizaki et al, Cancer Res. 75(15):3149-3146 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3771; Yang et al, EBioMedicine pii S2352-3964(18)30218-4. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.011; Jakobsen, et al Oncotarget 9(40):26195-26208, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25490; Stone, et al Acta Neuropathol/ 135(1):115-129, 2017. doi: 10.1007/s00401-017-1773-z; Pekmezci et al, Acta Nurotaphol. Commun. 6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z; De Mattos-Arruda et al, Oncotarget 9(29):20617-20630, 2018. doi:10.18632/oncotarget.25041; Oliveira et al, J Exp Clin Cancer Res 37(1):84, 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y; Cha et al, Mo/ Oneal 12(7):993-1003, 2018. doi: 10.1002/1878-0261.12194; Ikeda et al, Oncologist, 23(5):586-593, 2018. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0479; Pelaez-Garda et al, PLoS One, 8(5):e63695, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0063695; Shimada et al, Oncotarget, 8(55):93567-93579, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.20510; Welander et al, World J Surg, 42(2):482-489, 2018. doi: 10.1007/s00268-017-4320-0; Chandrani et al, Ann Oneal, 28(3):597-603, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdw636; Dalin et al, Nat Commun, 8(1):1197, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01178-z; Taurin et al, Intl Gynecol Cancer, 28(1):152-160, 2018. doi: 10.1097/IGC.0000000000001129; Haugh et al, J Invest Dermatol 138(2):384-393, 2018. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.022; Babina и Turner, Nat Rev Cancer 17(5):318-332, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.8; Greenman et al, Nature 446(7132):153-158, 2007. doi: 10.1038/nature05610; Helsten et al, Clin Cancer Res, 22(1):259-267, 2016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212; Kim et al, BMC Urol, 18:68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1; Goyal et al, Cancer Discov, 7(3):252-263, 2017. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000; Premov et al, Oncogene, 36(22):3168-3177, 2017. doi: 10.1038/onc.2016.464; Geelvink et al, Int J Mo/ Sci. 19(9): pii:E2548, 2018. doi: 10.3390/ijms19092548; Lee et al, Exp Ther Med. 16(2):1343-1349, 2018. doi: 10.3892/etm.2018.6323; Kas et al, Cancer Res, 78(19):5668-5679, 2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0757; Chesi et al, Blood, 97(3):729-736, 2001. PMID: 11157491. Note that the deletion of FGFR3 isoform Ille residues 795-808 also deletes the stop codon, elongating the protein by 99 amino acids

(ATGPQQCEGSLAAHPAAGAQLPLGMRLSADGETATQSFGLCVVCVCVCVCVCTSACACVRAH LASRCRGTGVPAAVQRSPDWCCSTEGPLFWGDPVQNVSGPTRWDPVGQGAGPDMARPLP LHHGTSQGALGPSHTQS); Ge, et al, Am J Cancer Res. 7(7):1540-1553, 2017. PMID: 28744403; Jiao et al, Nat Genet, 45(12):1470-1473, 2013. doi: 10.1038/ng.2813; Jusakul et al, Cancer Discov. 7(10):1116-1135, 2017. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368; Guyard et al, Respir Res., 18(1):120, 2018. doi: 10.1186/s12931-017-0605-y; Paik et al, Clin Cancer Res., 23(18):5366-5373, 2017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0645; Roy et al, Mod Pathol., 30(8):1133-1143, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2017.33; Chakrabarty et al, Br J Cancer, 117(1):136-143, 2017. doi: 10.1038/bjc.2017.148; Hoang et al, Sci Transl Med., 5(197):197ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.3006200; Kim et al, Ann Oncol., 28(6):1250-1259. doi: 10.1093/annonc/mdx098, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00494] Было обнаружено, что соединения по описанию ингибируют FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4, и поэтому считается, что они полезны для лечения заболеваний и нарушений, которые можно лечить с помощью ингибитора FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении заболеваний и нарушений, связанных с FGFR, например, пролиферативных нарушений, таких как рак, включая гемобластозы и солидную опухоль, и нарушений, связанных с ангиогенезом. Соединения по описанию также могут быть полезны при лечении нарушений, возникающих в результате аутосомно-доминантных мутаций в FGFR, *например*, FGFR3, включая, например, нарушения развития. Нарушения развития, подлежащие лечению соединениями по настоящему изобретению, включают ахондроплазию (Ach) и родственные синдромы хондродисплазии, включая гипохондроплазию (Hch), тяжелую ахондроплазию с задержкой развития и акантокератодермией (SADDAN) и танатофорную дисплазию (TD).

[00495] Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений, связанных с FGFR, включают акантокератодермию, ахондроплазию, синдром Аперта, синдром Бере-Стивенсона (BSS), камптодактилию, высокорослость и синдром потери слуха (CATSHL), синдром расщелины губы и неба, врожденный порок сердца (например, связанный с наружными половыми органами промежуточного типа), краниосиностоз, синдром Крузона, эктродактилию, энцефалокраниокожный липоматоз, синдром Хартсфилда, гипохондроплазию, гипогонадотропный гипогонадизм (например, гипогонадотропный гипогонадизм 2 с или без аносмии, синдром Каллмана), вульгарный ихтиоз и/или атопический дерматит, синдром Джексона-Вейса, летальную легочную ацинарную дисплазию, микрофтальмию, коронарный краниосиностоз Мюнке, остеоглофоническую дисплазию, синдром Пфайффера, себорейный кератоз, синдактилию, танатофорную дисплазию (например, тип I или тип II), тригоцефалию I (также называемую метопическим краниосиностозом), и индуцированную опухолью остеомалацию.

[00496] Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений, связанных с FGFR1, включают врожденный порок сердца (например, связанный с наружными

половыми органами промежуточного типа), краниосиностоз, энцефалокраниокожный липоматоз, синдром Хартсфилда, гипогонадотропный гипогонадизм (например, гипогонадотропный гипогонадизм 2 с или без аноسمии, синдром Каллмана), вульгарный ихтиоз и/или атопический дерматит, синдром Джексона-Вейса, остеоглофоническую дисплазию, синдром Пфайффера, тригоцефалию 1 (также называемую метопическим краниосиностозом) и индуцированную опухолью остеомалацию.

[00497] Неограничивающие примеры FGFR2-ассоциированных заболеваний и нарушений включают синдром Аперта, синдром Бере-Стивенсона (BSS), синдром Крузона, экстродактилию, синдром Джексона-Вейсса, летальную легочную ацинарную дисплазию, синдром Пфейффера и синдактилию. Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений, связанных с FGFR3, включают акантокератодермию, ахондроплазию, камптодактилию, высокорослость и синдром потери слуха (CATSHL), расщелину губы и неба, краниосиностоз, гипохондроплазию, микрофтальмию, коронарный краниосиностоз Мюнке, себорейный кератоз, и танатофорную дисплазию (например, типа I или типа II). См. также: UniParc запись UPI00000534B8; UniParc запись UPI0000001COF; Uni Pare запись UPI000002A99A; UniParc запись UPI000012A72A; Yong-Xing et al., *Hum. Mol. Genet.* 9(13):2001-2008, 2000; Eeva-Maria Laitinen et al., *PLoS One* 7(6):e39450, 2012; Hart et al., *Oncogene* 19(29):3309-3320, 2000; Shiang et al., *Cell* 76:335-342, 1994; Rosseau et al., *Nature* 371:252-254, 1994; Tavormina et al., *Nature Genet.* 9:321-328, 1995; Bellus et al., *Nature Genet.* 10:357-359, 1995; Muenke et al., *Nature Genet.* 8:269-274, 1994; Rutland et al., *Nature Genet.* 9:173-176, 1995; Reardon et al., *Nature Genet.* 8:98-103, 1994; Wilkie et al., *Nature Genet.* 9:165-172, 1995; Jabs et al., *Nature Genet.* 8:275-279, 1994; патент Японии № JP05868992B2; Ye et al., *Plast. Reconstr. Surg.*, 137(3):952-61, 2016; патент США № 9447098B2; Bellus et al., *Am. J. Med. Genet.* 85(1):53-65, 1999; публикацию заявки на патент PCT № WO2016139227A1; публикацию заявки на патент Австралии № AU2014362227A1; патент Китая № CN102741256B; Ohishi et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, doi: 10.1002/ajmg.a.37992, 2016; Nagahara et al., *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, 25(3): 103-106, 2016; Hibberd et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, doi: 10.1002/ajmg.a.37862, 2016; Dias et al., *Exp. Mol. Pathol.*, 101(1):116-23, 2016; Lin et al., *Mol. Med. Rep.*, 14(3):1941-6, 2016; Barnett et al., *Hum. Mutat.*, 37(9):955-63, 2016; Krstevska-Konstantinova et al., *Med. Arch.*, 70(2):148-50, 2016; Kuentz et al., *Br. J. Dermatol.*, doi: 10.1111/bjd.14681, 2016; Ron et al., *Am. J. Case Rep.*, 15;17:254-8, 2016; Fernandes et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, 170(6):1532-7, 2016; Lindy et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, 170(6):1573-9, 2016; Bennett et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 98(3):579-87, 2016; Ichiyama et al., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereal.*, 30(3):442-5, 2016; Zhao et al., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8(10):19241-9, 2015; Hasegawa et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, 170A(5):1370-2, 2016; Legeai-Mallet, *Endocr. Dev.*, 30:98-105, 2016; Takagi, *Am. J. Med. Genet. A.*, 167A(II):2851-4, 2015; Goncalves, *Fertil. Steril.*, 104(5):1261-7.e1, 2015; Miller et al., *Journal of Clinical Oncology*, 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. AbstractNumber: e22500, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; Sarabipour et al., *J. Mol. Biol.*, 428(20):3903-3910, 2016; Escobar et al., *Am. J. Med. Genet. A.*, 170(7):1908-11, 2016;

Mazen et al., *Sex Dev.*, 10(1):16-22, 2016; Taylan et al., *J Allergy Clin Immunol*, 136(2):507-9, 2015. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.010; Kant et al, *EuroJourn Endocrinol*, 172(6):763-770, 2015. doi: 10.1530/EJE-14-0945; Gonzalez-Del Angel et al, *Am J med Genet A*, 176(1):161-166, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38526; Lei и Deng, *Int J Biol Sci* 13(9):1163:1171, 2017. doi: 10.7150/ijbs.20792; Lajeunie et al, *Eur J Hum Genet*, 14(3):289-298, 2006. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201558; Karadimas et al, *Prenat Diagn*, 26(3):258-261, 2006. doi: 10.1002/pd.1392; Ibrahimi et al, *Hum Mo/ Genet* 13(19):2313-2324, 2004. doi: 10.1093/hmg/ddh235; Trarbach et al, *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(10):4006-4012, 2006. doi: 10.1210/jc.2005-2793; Dode et al, *Nat Genet*, 33(4):463-465, 2003. doi: 10.1038/ng1122, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00498] Термин «нарушение, связанное с ангиогенезом» означает заболевание, характеризующееся частично увеличенным числом или размером кровеносных сосудов в ткани субъекта или пациента по сравнению с аналогичной тканью субъекта, не страдающего заболеванием. Неограничивающие примеры нарушений, связанных с ангиогенезом, включают: рак (например, любой из типовых видов рака, описанных в настоящем документе, такой как рак предстательной железы, рак легких, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, рак толстой кишки, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак яичников рак, меланома, гепатома, саркома и лимфома), экссудативную дегенерацию желтого пятна, пролиферативную диабетическую ретинопатию, ишемическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, неоваскулярную глаукому, рубец радужной оболочки, неоваскуляризацию роговицы, циклит, серповидно-клеточную ретинопатию и птеригиум.

[00499] Соединения по описанию ингибируют FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4 дикого типа. В других аспектах соединения по описанию ингибируют мутантный FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4. В других аспектах, соединения по описанию ингибируют FGFR1, FGFR2, FGFR3 и/или FGFR4, которые включают мутацию ингибитора киназы FGFR.

[00500] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с FGFR) представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с FGFR) представляет собой солидную опухоль.

[00501] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с FGFR) представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному, аденокарциному легкого, крупноклеточную карциному, мезотелиому, нейроэндокринную карциному легкого, рак легкого, связанный с курением), рак предстательной железы, колоректальный рак (например, ректальную аденокарциному), рак эндометрия (например, эндометриоидный рак эндометрия, аденокарциному эндометрия), рак молочной железы

(например, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, трижды отрицательный рак молочной железы, нейроэндокринную карциному молочной железы), рак кожи (например, меланому, плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточный рак, крупноклеточный плоскоклеточный рак), рак желчного пузыря, липосаркому (например, дедифференцированную липосаркому, миксоидную липосаркому), феохромоцитому, миоэпителиальную карциному, уротелиальную карциному, сперматоцитарную семиному, рак желудка, рак головы и шеи (например, карциному головы и шеи (плоскоклеточную), аденоидно-кистозную аденокарциному головы и шеи), рак головного мозга (например, глиально-невральные опухоли, глиому, нейробластому, глиобластому, пилоидную астроцитому, розеткообразующую глионевральную опухоль, дисэмбриоплатическую нейроэпителиальную опухоль, анапластическую астроцитому, медуллобластому, ганглиоглиому, олигодендроглиому), злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, саркому (например, саркому мягких тканей (например, лейомиосаркому), остеосаркому), рак пищевода (например, аденокарциному пищевода), лимфому, рак мочевого пузыря (например, уротелиальную (переходноклеточную) карциному мочевого пузыря), рак шейки матки (например, плоскоклеточный рак шейки матки, аденокарциному шейки матки), рак маточной трубы (например, карциному маточной трубы), рак яичников (например, серозный рак яичников, муцинозный рак яичников), холангиокарциному, аденоидно-кистозную карциному, рак поджелудочной железы (например, экзокринную карциному поджелудочной железы, аденокарциному протоков поджелудочной железы, внутриэпителиальную неоплазия рака поджелудочной железы), рак слюнных желез (например, плеоморфную аденокарциному слюнных желез, аденоидно-кистозный рак слюнных желез), рак полости рта (например, плоскоклеточный рак полости рта), рак матки, рак желудка или желудка (например, аденокарциному желудка), стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, миелому (например, множественную миелому), лимфоэпителиому, рак анального канала (например, анальную плоскоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, аденокарциному простаты), почечно-клеточный рак, рак тимуса, аденокарциному гастроэзофагеального соединения, рак яичка, рабдомиосаркому (например, альвеолярную рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому), почечно-папиллярную карциному, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), циному, внутripеченочную холангиокарциному, карциноид, миелоидные пролиферативные нарушения (также называемые миелоидными пролиферативными новообразованиями (MPN); например, миелолиферативный синдром 8p11 (EMS, также называемый лейкозом/лимфомой стволовых клеток), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML)), лимфому (например, Т-клеточную лимфому, Т-лимфобластную лимфому, острый лимфобластный лейкоз (ALL), В-клеточную лимфому), миелоидные и лимфоидные новообразования, хронический нейтрофильный лейкоз, фосфатурическую мезенхимальную опухоль, рак щитовидной железы (например, анапластическую карциному щитовидной железы) или рак желчных протоков.

[00502] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с FGFR) выбран из группы: острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), рак у подростков, аденокарцинома, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальная опухоль, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, неизвестная первичная карцинома, опухоли сердца, рак шейки матки, детский рак, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолифферативные новообразования, новообразования по локализации, новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, кожная ангиосаркома, рак желчных протоков, протоковая карцинома *in situ*, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая болезнь, глиома, волосатоклеточная опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, новообразования грудной клетки, голова и новообразования шеи, опухоль ЦНС, первичная опухоль ЦНС, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфома Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркома Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангеранса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, лимфома, макроглобулинемия, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, остеосаркома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карцинома срединного тракта, рак полости рта, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолифферативные новообразования, новообразования по локализации, новообразования, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественная миелома, миелолифферативные новообразования, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого, новообразование легкого, рак легких, новообразования легких, новообразования дыхательных путей, бронхогенная карцинома, новообразования бронхов, рак полости рта, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак носовых пазух и полости носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, рак гипофиза, новообразование плазматических клеток, плевропульмональная бластома, рак молочной железы, связанный

с беременностью, первичная лимфома центральной нервной системы, первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак толстой кишки, новообразования толстой кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, саркома, синдром Сезари, рак кожи, опухоли шпигца, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, неизвестная первичная карцинома, рак уретры, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильямса.

[00503] В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз (например, гемобластозы, которые представляют собой рак, связанный с FGFR) выбран из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезней Ходжкина (также называемых лимфомой Ходжкина) и миелом, например, острого лимфолейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), острого недифференцированного лейкоза (AUL), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), пролимфоцитарного лейкоза (PML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), Т-клеточного ALL у взрослых, AML с трехлинейной миелодисплазией (AML/TMDS), смешанного лейкоза (MLL), миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативных заболеваний (MPD) и множественной миеломы (MM).

[00504] Дополнительные примеры гемобластозов включают миелопролиферативные заболевания (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитопения (ET) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз (например, гемобластоз, который представляет собой рак, связанный с FGFR) представляет собой AML или CMML. В некоторых вариантах осуществления, рак (например, рак, связанный с FGFR) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидные опухоли, которые представляют собой рак, связанный с FGFR) включают, например, рак легкого (например, аденокарциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточный рак легкого), рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак головного мозга, рак яичка, рак желчных протоков, рак шейки матки, рак предстательной железы и сперматоцитарные семиномы. См., например, Turner and Grose, *Nat. Rev. Cancer*, 10(2):116-129, 2010.

[00505] В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, холангиокарциномы, рака головы и шеи, рака легких, множественной миеломы, рабдомиосаркомы, рака уретры и рака матки. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака молочной железы и рака головного

мозга.

[00506] В некоторых вариантах осуществления, рак, связанный с FGFR1, выбран из группы, состоящей из рака легких, рака молочной железы и рака головного мозга.

[00507] В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака матки, холангиокарциномы и рака легких.

[00508] В некоторых вариантах осуществления, рак, ассоциированный с FGFR2, выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака матки, холангиокарциномы и рака легких. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака мочевого пузыря, рака уретры, множественной миеломы и рака головы и шеи.

[00509] В некоторых вариантах осуществления, рак, ассоциированный с FGFR3, выбран из группы, состоящей из рака легких, рака мочевого пузыря, рака уретры, множественной миеломы и рака головы и шеи.

[00510] В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из рака легкого, рабдомиосаркомы и рака молочной железы.

[00511] В некоторых вариантах осуществления, рак, ассоциированный с FGFR4, выбран из рака легкого, рабдомиосаркомы и рака молочной железы.

[00512] В некоторых аспектах, соединения по описанию применимы для лечения рака, связанного с амплификации или сверхэкспрессии FGFR1, например, рака молочной железы или карциномы (например, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, протоковой карциномы *in situ* (молочной железы)), протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, экзокринной карциномы поджелудочной железы, связанного с курением рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака или карциномы легкого, рака или карциномы предстательной железы, рака яичников, рака фаллопиевых труб, рака мочевого пузыря, рабдомиосаркомы, рака головы и шеи (например, плоскоклеточного рака головы и шеи), рака пищевода (например, плоскоклеточного рак апищевода), саркомы (например, остеосаркомы), гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, колоректального рака (например, колоректальной аденокарциномы), рака предстательной железы, опухоли слюнных желез, мультиформной глиобластомы, рака мочевого пузыря, уротелиальной карциномы, карциномы неизвестной первичной формы, плоскоклеточных опухолей вне легких, рака желудка, карциномы гастроэзофагиального перехода, аденоидно-кистозной карциномы, плоскоклеточной карциномы анального отверстия, плоскоклеточной карциномы полости рта, холангиокарциномы, гемангиоэндотелиомы, лейомиосаркомы, меланомы, нейроэндокринной карциномы, плоскоклеточной карциномы, карциносаркомы матки.

[00513] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению применимы для лечения рака, связанного с амплификацией FGFR2, например, рака желудка, аденокарциномы гастоэзофагеального перехода, рака молочной железы (например, трижды отрицательного рака молочной железы), рака толстой кишки,

колоректального рака (например, колоректальной аденокарциномы), уротелиального рака, аденокарциномы мочевого пузыря, карциномы неизвестной первичной стадии, холангиокарциномы, аденокарциномы эндометрия, аденокарциномы пищевода, карциномы желчного пузыря, рак яичников, карциномы маточной трубы, экзокринной карциномы поджелудочной железы, саркомы, плоскоклеточного рака.

[00514] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению применимы для лечения рака, связанного со сверхэкспрессией FGFR2, например, миксоидной липокарциномы, рака прямой кишки, почечно-клеточного рака, рака молочной железы.

[00515] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению применимы для лечения рака, связанного с повышением активности FGFR3, например, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, экзокринной карциномы поджелудочной железы. В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению полезны при лечении рака, связанного со сверхэкспрессией активности FGFR3, например множественной миеломы, карциномы щитовидной железы. В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению полезны при лечении рака, связанного с усилением активности FGFR3, например, рака мочевого пузыря и аденоидно-кистозного рака слюнных желез, уротелиального рака, рака молочной железы, карциноида, карциномы неизвестной первичной формы, колоректального рака (например, колоректальной аденокарциномы), карциномы желчного пузыря, рак желудка, аденокарциномы гастрозофагеального перехода, глиомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников, карциномы фаллопиевой трубы, экзокринной карциномы поджелудочной железы.

[00516] В некоторых аспектах, соединения по описанию применимы для лечения рака, связанного с амплификацией FGFR4, например, рабдомиосаркомы, рака или карциномы предстательной железы, рака молочной железы, уротелиального рака, карциноида, карциномы с неизвестной первичной опухолью, аденокарциномы пищевода, карциномы головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, рака яичников, карциномы маточной трубы, перитонеальной карциномы, почечно-клеточной карциномы.

[00517] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению применимы для лечения рака, связанного с повышением активности FGFR4, например, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы надпочечников, рака молочной железы.

[00518] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению полезны при лечении рака, связанного со сверхэкспрессией активности FGFR4, например, интраэпителиального новообразования поджелудочной железы и аденокарциномы протоков поджелудочной железы.

[00519] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению являются более селективными в отношении одного FGFR, чем в отношении другого. Используемый

в настоящем документе термин «селективность» соединения в отношении первой мишени по сравнению со второй мишенью означает, что соединение обладает более сильной активностью в отношении первой мишени, чем второй мишени. Кратность селективности можно рассчитать любым способом, известным в данной области техники. Например, кратность селективности можно рассчитать путем деления значения IC50 (или значения Kd) соединения для второй мишени (например, FGFR1) на значение IC50 того же соединения для первой мишени (например, FGFR2 или FGFR3). Значение IC50 можно определить любым способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, сначала определяют, что соединение имеет активность менее 500 нМ в отношении первой мишени. В некоторых вариантах осуществления, сначала определяют, что соединение обладает активностью менее 500 нМ в отношении второй мишени.

[00520] Например, в некоторых аспектах, соединения по описанию являются более селективными в отношении FGFR3, чем в отношении FGFR1. В некоторых аспектах, соединения являются по меньшей мере в 3 раза более селективными в отношении FGFR3, чем в отношении FGFR1. В некоторых аспектах, соединения в 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 или 1000 раз более селективны в отношении FGFR3, чем в отношении FGFR1.

[00521] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению являются более селективными в отношении FGFR2, чем в отношении FGFR1. В некоторых аспектах, соединения являются по меньшей мере в 3 раза более селективными в отношении FGFR2, чем в отношении FGFR1. В некоторых аспектах соединения в 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 или 1000 раз более селективны в отношении FGFR2, чем в отношении FGFR1.

[00522] В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению являются более селективными в отношении первого члена семейства FGFR (*например*, FGFR2 или FGFR3), чем второго члена семейства FGFR (*например*, FGFR1 или FGFR4). В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению являются по меньшей мере в 3 раза более селективными в отношении первого члена семейства FGFR по сравнению со вторым членом семейства FGFR. В некоторых аспектах соединения являются по меньшей мере в 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или по меньшей мере в 1000 раз более селективными в отношении первого члена семьи FGFR, чем для второго члена семьи FGFR.

[00523] В некоторых аспектах, соединения по описанию являются более селективными в отношении киназы FGFR по сравнению с другой киназой, которая не является киназой FGFR. Например, соединения по описанию по меньшей мере в 3 раза более селективны в отношении киназы FGFR по сравнению с другой киназой, которая не является киназой FGFR. В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению по меньшей мере в 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 раз или по меньшей мере в 1000 раз более селективны в отношении киназы FGFR по

сравнению с другой киназой, которая не является киназой FGFR. Киназы, которые не являются киназами FGFR, включают, например, киназу KDR и киназу Aurora B.

[00524] В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию обладают способностью проникать в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу FGFR в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение субъекта с раком (например, раком, связанным с FGFR, таким как рак головного мозга, связанный с FGFR, или рак ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения субъекту. В некоторых таких вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, применимы для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, первичной опухоли головного мозга, связанной с FGFR, или метастатической опухоли головного мозга.

[00525] В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию демонстрируют одно или несколько из следующих свойств: высокая абсорбция через ЖКТ, низкий клиренс и низкий потенциал межлекарственных взаимодействий.

[00526] В некоторых аспектах, соединения согласно описанию могут быть использованы для лечения субъекта, у которого диагностировано (или идентифицировано как имеющееся) заболевание или нарушение, связанное с FGFR (например, рак, связанный с FGFR), что включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по описанию. В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано заболевание или нарушение, связанное с FGFR (например, рак, связанный с FGFR), которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по описанию. В некоторых вариантах осуществления, субъект, у которого было идентифицировано или диагностировано заболевание или нарушение, связанное с FGFR (например, рак, связанный с FGFR), с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена FGFR, киназы FGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них у субъекта или образца биопсии субъекта, или путем проведения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предложен в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, связанное с FGFR, представляет собой рак, связанный с FGFR. Например, рак, связанный с FGFR, может представлять собой рак, который включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору FGFR.

[00527] Также предложены способы лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает: (a) обнаружение у субъекта заболевания или нарушения, связанного с FGFR; и (b) введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения по описанию. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента (например, второго ингибитора FGFR, второго соединения по настоящему изобретению или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее лечился первым ингибитором FGFR или ранее лечился другим лечением. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта определено заболевание или нарушение, связанное с FGFR, с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена FGFR, киназы FGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, у субъекта или в образце биопсии субъекта, или путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления тест или анализ предложен в виде набора.

[00528] Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает: (а) обнаружение рака, связанного с FGFR, у субъекта; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по описанию. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента (например, второго ингибитора FGFR, второго соединения по настоящему изобретению или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее лечился первым ингибитором FGFR или ранее лечился другим противораковым лечением, например, по меньшей мере, частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта определяют рак, связанный с FGFR, с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена FGFR, киназы FGFR, экспрессии или активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта или путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предложен в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, связанный с FGFR. Например, рак, связанный с FGFR, может представлять собой рак, который включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору FGFR. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, связанный с FGFR. Например, рак, связанный с FGFR, может представлять собой рак, который включает одну или несколько мутаций, активирующих FGFR.

[00529] Также предложены способы лечения субъекта, которые включают проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения того, имеет ли субъект нарушение регуляции гена FGFR, киназы FGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена FGFR, киназы FGFR, или экспрессии, или активности, или

уровня любого из них. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента (например, второго ингибитора FGFR, второго соединения по настоящему изобретению или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления этих способов, субъект ранее лечился первым ингибитором FGFR или ранее лечился другим противораковым лечением, например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой субъекта с подозрением на заболевание или нарушение, связанное с FGFR (например, рак, связанный с FGFR), субъекта с одним или несколькими симптомами заболевания или нарушения, связанного с FGFR (например, рака, связанного с FGFR) или субъекта, имеющего повышенный риск развития заболевания или нарушения, связанного с FGFR (например, рака, связанного с FGFR). В некоторых вариантах осуществления, в анализе используется секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или FISH-анализ разделения. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию. В настоящем документе описаны дополнительные неограничивающие анализы, которые могут быть использованы в этих методах. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена FGFR, киназы FGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору FGFR.

[00530] В настоящем документе также предложены способы выбора лечения для субъекта, где способы включают стадию проведения анализа на образце, полученном от субъекта, для определения того, имеет ли субъект нарушение регуляции гена FGFR, киназы FGFR или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или нескольких мутаций резистентности к ингибитору FGFR), и идентификации или диагностики субъекта, у которого установлено нарушение регуляции гена FGFR, киназы FGFR, или экспрессии, активности или уровня любого из них, как имеющего рак, связанный с FGFR. Некоторые варианты осуществления дополнительно включают введение выбранного лечения субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с FGFR. Например, в некоторых вариантах осуществления, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с FGFR. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ *in vitro*. Например, анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или FISH-анализ. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой набор, одобренный регулирующим органом, например одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию.

[00531] В настоящем документе также предложены способы лечения рака,

связанного с FGFR, у субъекта, которые включают (а) введение одной или нескольких (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более или десяти или более) доз первого ингибитора киназы FGFR субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с FGFR (например, любой из типов рака, связанного с FGFR, описанных в настоящем документе) (например, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с FGFR, с использованием любого из типовых способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники); (б) после стадии (а), определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта; (с) введение терапевтически эффективного количества второго ингибитора FGFR или соединения по описанию в качестве монотерапии или в комбинации с дополнительной терапией или терапевтическим агентом субъекту, у которого идентифицирован примерно такой же или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК, что и по сравнению с эталонным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, любым из эталонных уровней циркулирующей опухолевой ДНК, описанных в настоящем документе). В некоторых примерах этих способов, контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (а). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (а). В некоторых примерах этих способов, эталонный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в популяции субъектов, имеющих сходный рак, связанный с FGFR, и имеющих сходную стадию рака, связанного с FGFR, но получающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не получающих терапевтического лечения, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего аналогичный рак, связанный с FGFR и имеющую аналогичную стадию рака, связанного с FGFR, но получающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых примерах этих способов первым ингибитором FGFR является: ARQ-087, ASP5878, AZD4547, B-701, BAY1179470, BAY1187982, BGJ398, бриваниб, Debio 1347, довитибиб, E7090, эрдафитиниб, FPA144, HMPL-453, INCB054828, ленватиниб, луситаниб, LY3076226, MAX-40279, нинтеданиб, орантиниб, пемигатиниб, понатиниб, PRN1371, рогаратиниб, сульфатиниб, TAS-120 или RLY-4008.

[00532] Соединения по описанию также можно вводить вместе с дополнительной терапией или терапевтическими агентами. В некоторых аспектах, дополнительная терапия или терапевтический агент включает одно или несколько средств лучевой терапии, химиотерапевтический агент (например, любой из типовых химиотерапевтических агентов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники), ингибитор контрольной точки (например, любой из типовых ингибиторов контрольной

точки, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники), хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичная резекция опухоли) и один или несколько других ингибиторов киназы (например, любые ингибиторы киназы, описанные в настоящем документе или известные в данной области техники).

[00533] Соединения по описанию также могут быть полезны в качестве адьювантов при лечении рака, то есть их можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими агентами, например, химиотерапевтическим агентом, который работает по тому же или другому механизму действия. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению можно применять перед введением дополнительного терапевтического агента или дополнительной терапии. Например, субъекту, нуждающемуся в этом, может быть введена одна или несколько доз соединения по описанию в течение определенного периода времени, а затем проведена по меньшей мере частичная резекция опухоли. В некоторых вариантах осуществления, лечение одной или несколькими дозами соединения по описанию уменьшает размер опухоли (например, опухолевую массу) до, по меньшей мере, частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется рак (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является трудно поддающимся лечению или не переносит стандартную терапию (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор FGFR или мультикиназный ингибитор, иммунотерапия, лучевая терапия или агент на основе платины (например, цисплатин)). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется рак (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является трудно поддающимся лечению или не переносит предшествующую терапию (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор FGFR или мультикиназный ингибитор, иммунотерапия, лучевая терапия или агент на основе платины (например, цисплатин)).

[00534] В некоторых вариантах осуществления любых способов, описанных в настоящем документе, соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или нескольких дополнительных видов терапии или терапевтических (например, химиотерапевтических) агентов. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие FGFR-таргетные терапевтические агенты (например, первый или второй ингибитор киназы FGFR), другие ингибиторы киназы (например, терапевтические агенты, таргетирующие рецепторную тирозинкиназу (например, ингибиторы Trk или ингибиторы EGFR)), ингибиторы пути передачи сигнала, ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, обатаклас); цитотоксическую химиотерапию, терапию, таргетирующую ангиогенез, иммунно-таргетные агенты, включая иммунотерапию, и лучевую терапию.

[00535] Также в настоящем документе предложены способы лечения заболевания

или нарушения, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической комбинации для лечения заболевания или нарушения, которая включает (а) соединение по настоящему изобретению, (b) дополнительный терапевтический агент и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения заболевания или нарушения, где количества соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных доз. В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в дозах, принимаемых ежедневно или периодически. В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде комбинированной дозы. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, связанное с FGFR. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят одну или несколько доз соединения по настоящему изобретению перед введением фармацевтической композиции.

[00536] В некоторых вариантах осуществления, период лечения составляет по меньшей мере 7 дней (например, по меньшей мере или примерно 8 дней, по меньшей мере или примерно 9 дней, по меньшей мере или примерно 10 дней, по меньшей мере или примерно 11 дней, по меньшей мере или примерно 12 дней, по крайней мере или примерно 13 дней, по крайней мере или примерно 14 дней, по меньшей мере или примерно 15 дней, по меньшей мере или примерно 16 дней, по меньшей мере или примерно 17 дней, по меньшей мере или примерно 18 дней, по меньшей мере или примерно 19 дней, по меньшей мере или примерно 20 дней, по меньшей мере или примерно 21 день, по меньшей мере или примерно 22 дня, по меньшей мере или примерно 23 дня, по меньшей мере или примерно 24 дня, по меньшей мере или примерно 25 дней, по меньшей мере или примерно 26 дней, по меньшей мере или примерно 27 дней, по меньшей мере или примерно 28 дней, по меньшей мере или примерно 29 дней, или по меньшей мере или примерно 30 дней).

[00537] В некоторых вариантах осуществления, период лечения составляет по меньшей мере 21 день (например, по меньшей мере или примерно 22 дня, по меньшей мере или примерно 23 дня, по меньшей мере или примерно 24 дня, по меньшей мере или примерно 25 дней, по меньшей мере или примерно 26 дней, по меньшей мере или примерно 27 дней, по меньшей мере или примерно 28 дней, по меньшей мере или примерно 29 дней, по меньшей мере или примерно 30 дней, по меньшей мере или примерно 31 день, по меньшей мере или примерно 32 дня, по меньшей мере или примерно 33 дня, по меньшей мере или примерно 34 дня, по меньшей мере или примерно 35 дней, по меньшей мере или примерно 36 дней, по меньшей мере или примерно 37 дней, по

меньшей мере или примерно 38 дней, по меньшей мере или примерно 39 дней или по меньшей мере или примерно 40 дней).

[00538] Также в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по описанию в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами). В некоторых вариантах осуществления, композиция подходит для местного применения. При изготовлении представленных в настоящем документе композиций, активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое действует как носитель, носитель или среда для активного ингредиента. Так, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердой или жидкой среды), мазей, содержащих, например, до 10% по массе действующего вещества, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные растворы для инъекций, стерильные расфасованные порошки. В некоторых вариантах осуществления, композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

[00539] Композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут быть составлены в виде стандартной дозированной формы, каждая из которых содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), чаще от примерно 100 до примерно 500 мг активного ингредиента. Термин «стандартная дозированная форма» относится к физически дискретным единицам для субъектов-людей и других субъектов, каждая единица которых содержит заданное количество активного вещества (т.е. соединения по описанию) для получения желаемого терапевтического эффекта с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

[00540] В некоторых вариантах осуществления, композиции, предложенные в настоящем документе, содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг активного ингредиента, т.е. соединения по описанию. Специалисту в данной области техники понятно, что речь идет о соединениях или композициях, содержащих от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 15 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 25 мг, от примерно 25 мг до примерно 30 мг, от примерно 30 мг до примерно 35 мг, от примерно 35 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 45 мг или от примерно 45 мг до примерно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в настоящем документе композиции содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники понятно, что речь идет о соединениях или композициях, содержащих от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 150 мг, от примерно 150 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 250 мг,

примерно 250 мг от примерно 300 мг, от примерно 350 мг до примерно 400 мг или от примерно 450 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в настоящем документе композиции содержат от примерно 500 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники понятно, что речь идет о соединениях или композициях, содержащих от примерно 500 мг до примерно 550 мг, от примерно 550 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 650 мг, от примерно 650 мг до примерно 700 мг, примерно 700 мг от примерно 750 мг, от примерно 750 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 850 мг, от примерно 850 мг до примерно 900 мг, от примерно 900 мг до примерно 950 мг или от примерно 950 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента.

[00541] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение, возраст, вес и ответ отдельного субъекта, тяжесть симптомов субъекта и подобные.

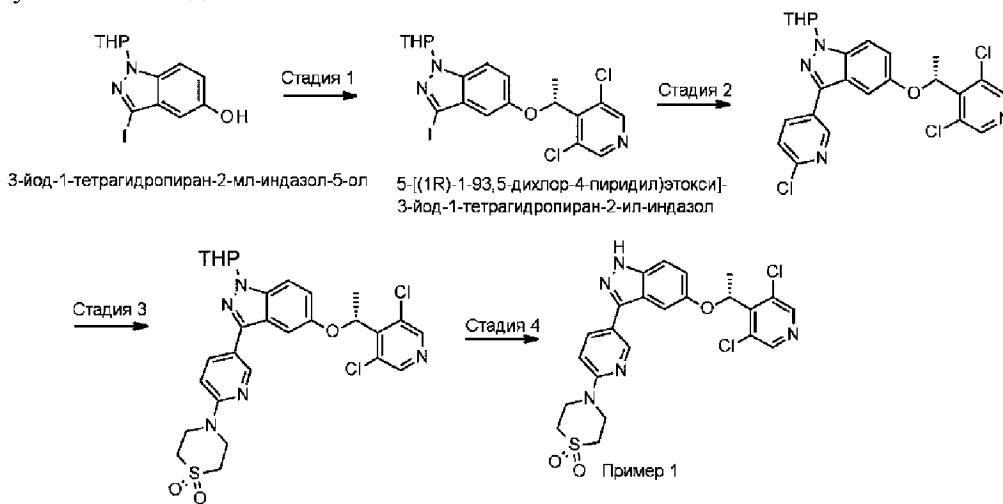
[00542] В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить в количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, можно вводить в количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 45 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 60 мг/кг или от примерно 40 мг/кг до примерно 70 мг/кг. Например, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг или примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, такое введение может осуществляться один раз в день или два раза в день (BID).

Примеры

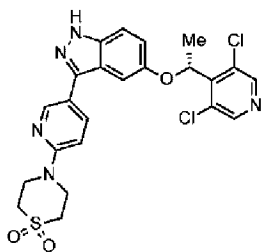
[00543] Примеры и получение, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют соединения по настоящему изобретению и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом следующих примеров и получений.

[00544] В некоторых вариантах осуществления, когда предложены отдельные энантиомеры, энантиомеры могут быть разделены обычными способами (хиральная хроматография, получение диастереомерных солей, хиральная дериватизация, кристаллизация, ферментативные реакции и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, хиральное промежуточное соединение очищают для получения энантиомерно чистого (или по существу энантиомерно чистого, энантиомерно обогащенного и т.д.)

промежуточного соединения.



Пример 1. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,4-тиазинан 1,1-диоксид



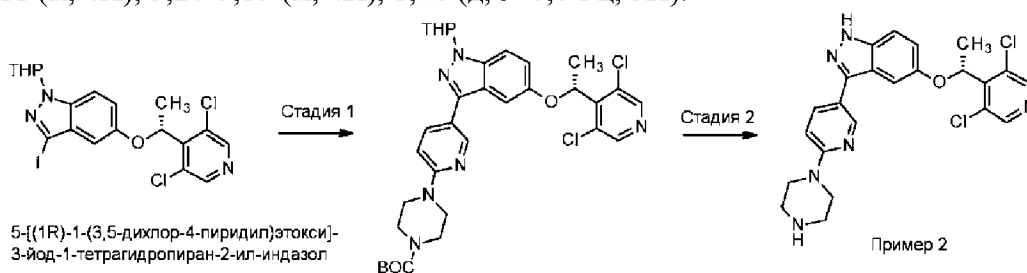
[00545] Стадия 1. 5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол. Смесь 3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ола (1,0 г, 2,90 ммоль, 1,0 экв), [(1S)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этил]метансульфоната (780 мг, 2,90 ммоль, 1,0 экв) и карбоната цезия (1,41 г, 14,45 ммоль, 1,5 экв) в N, N-диметилформамиде (20 мл) нагревают при 130°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток суспендируют в насыщенном хлориде аммония (50 мл). Раствор экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 40 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-30% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (1,01 г, 88% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=517,2 (M+H).

[00546] Стадия 2. 3-(6-хлор-3-пиридил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. Раствор 5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (1,32 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв), 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (790 мг, 3,31 ммоль, 1,3 экв), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (190 мг, 0,255 ммоль, 0,1 экв) и карбоната калия (700 мг, 5,1 ммоль, 2,0 экв) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1 мл) продувают азотом в течение 15 минут. После нагревания при 90°C в течение 16 ч, реакцию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через Целит. Фильтрат

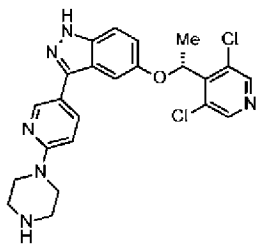
концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в насыщенном бикарбонате натрия (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 25 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-50% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (870 мг, 68% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=503,1$ (M+H).

[00547] Стадия 3. 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)тиоморфолин 1,1-диоксид. Раствор продукта со стадии 2 (280 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв), (150 мг, 1,12 ммоль, 2,0 экв), Xantphos (64 мг, 0,11 ммоль, 0,2 экв), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (51 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв) и карбонат цезия (364 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв) в N, N-диметилформамиде (10 мл) продувают азотом в течение 15 минут. После нагревания при 95°C в течение 16 часов, реакцию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через Целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 40 г колонка), элюируя градиентом 0-100% этилацетат в гептане с получением коричневого твердого вещества (290 мг, 89% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=601,2$ (M+H).

[00548] Стадия 4. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1Н-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,4-тиазиан 1,1-диоксид. Раствор продукта со стадии 3 (290 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,5 мл) обрабатывают 4М HCl в 1,4-диоксане (0,95 мл, 3,79 ммоль, 8,0 экв) и нагревают при 100°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 1 часа. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20% метаноле в дихлорметане (10 мл) с последующим добавлением MP-Carbonate (1,0 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде с получением белого твердого вещества (29 мг, 12% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=518,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,18-4,11 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).



Пример 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-индазол дигидрохлорид

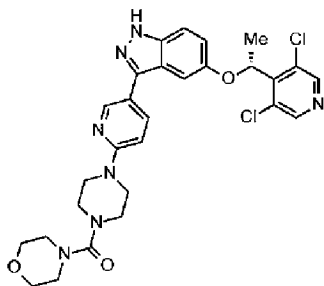


[00549] Стадия 1. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Раствор 5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (3,1 г, 5,99 ммоль, 1 экв) и трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (3,03 г, 7,78 ммоль, 1,3 экв) в смеси 20 к 1 1,4-диоксане и воде (50 мл) продувают азотом в течение 10 минут. Карбонат калия (1,65 г, 11,98 ммоль, 2,0 экв) и дихлорид [1,1' бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,44 г, 0,6 ммоль, 0,1 экв) добавляют и реакционную смесь продувают азотом в течение дополнительных 5 минут. Реакцию нагревают при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (100 мл) и дихлорметаном (100 мл). Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт преабсорбируют на силикагель (5 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (Sorbtech 120 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 0-30% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (2,19 г, 56% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=653$ (M+H).

[00550] Стадия 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-индазол дигидрохлорид. Раствор продукта со стадии 1 (70,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (1,0 мл) обрабатывают 4М HCl в диоксане (0,27 мл, 1,1 ммоль, 10,0 экв) при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растирают со смесью 1 к 3 дихлорметана и метанола (2,8 мл) с получением белого твердого вещества (23,0 мг, 40% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=469,2$ (свободное основание M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,47 (шс, 2H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,97-3,93 (м, 4H), 3,27 (шс, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 3. [4-[5-[5-((1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси)]-1Н-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]-морфолино-метанон



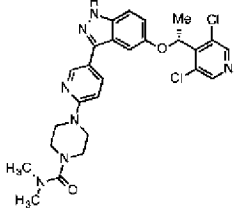
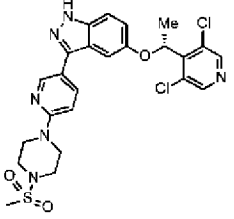
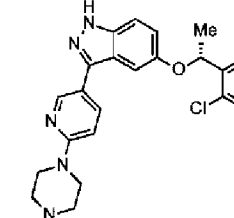
[00551] Стадия 1. (4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(морфолино)метанон.

Триэтиламин (28,0 мкл, 0,204 ммоль, 1,1 экв) и морфолин-4-карбонилхлорид (30,5 мг, 0,204 ммоль, 1,1 экв) добавляют к раствору примера 2 (102,6 мг, 0,185 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа, реакцию разбавляют насыщенным раствором соли (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (90 мг, 73% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=666$ (M+H).

[00552] Стадия 2. (R)-(4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(морфолино)метанон. Пример 3 стадия 1 (90 мг, 0,135 ммоль, 1 экв) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воду (1 мл) обрабатывают 4M HCl в 1,4-диоксане (0,27 мл, 1,08 ммоль, 8,0 экв) и нагревают при 60°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 20 минут. Дополнительный 4M HCl в 1,4-диоксане (0,27 мл, 1,08 ммоль, 8,0 экв) добавляют, и реакцию нагревают при 60°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 20 дополнительных минут. После охлаждения до комнатной температуры, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (20 мл), обрабатывают смолой MP-Carbonate (3,2 ммоль/г, 1 г), перемешивают в течение 30 минут, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток пре-абсорбируют в Целит (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества (36,9 мг, 47% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=582,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,01 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,56 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=2,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,10 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,63-3,57 (м, 8H), 3,33-3,30 (м, 4H), 3,22-3,18 (м, 4H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

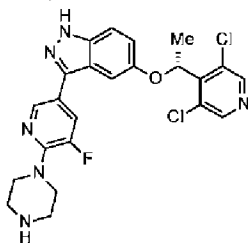
Примеры 4-9 синтезируют с применением методики для примера 3.

<p>Пример 4 [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=595,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,94 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,1$ Гц,</p>
--	--	---

<p>пиридил]пиперазин-1-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон</p>		<p>1H), 7,12 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,69-3,63 (м, 4H), 3,46-3,41 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 4H), 2,44 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 5 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N, N-диметил-пиперазин-1-карбоксамид</p>		<p>ЖХМС: m/z=540,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=4,1, 6,2 Гц, 4H), 3,28-3,23 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 6 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=525,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,66-3,54 (м, 8H), 2,39 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,03 (т, J=7,4 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 7 Метил 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=527,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H),</p>

		3,63-3,57 (м, 4Н), 3,56-3,49 (м, 4Н), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3Н)
Пример 8 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=631,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (с, 2Н), 8,57 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,90 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 3,68-3,63 (м, 4Н), 3,32-3,27 (м, 4Н), 3,25-3,19 (м, 4Н), 2,47-2,39 (м, 4Н), 2,24 (с, 3Н), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3Н)
Пример 9 1-[4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]пропан-1-он		ЖХМС: m/z=525,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (с, 1Н), 8,60 (с, 2Н), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 3,66-3,54 (м, 8Н), 2,39 (кв, J=7,4 Гц, 2Н), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 1,03 (т, J=7,4 Гц, 3Н)

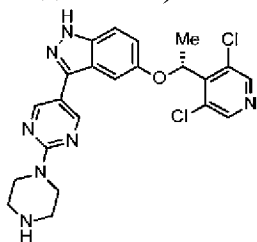
Пример 10. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-(5-фтор-6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)-1H-индазол



[00553] Этот пример синтезируют с применением методики для примера 1 с применением 2-хлор-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина и ВОС-пиперазина с получением белого твердого вещества. Анализ: ЖХМС: m/z=487,0 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (с, 1Н), 8,44 (с, 2Н), 7,66 (дд, J=1,7, 14,1 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1Н), 6,06 (кв, J=6,6 Гц,

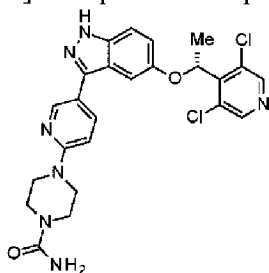
1H), 3,61-3,53 (м, 4H), 3,12-3,01 (м, 4H), 1,83 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 11. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-(2-пиперазин-1-илпиримидин-5-ил)-1H-индазол



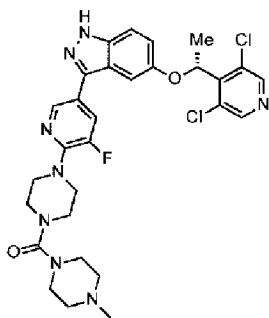
[00554] Пример 11 синтезируют с применением трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата и методики для примера 2 с получением не совсем белого твердого вещества (150 мг, 64% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=470,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,11 (шс, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,82-3,67 (м, 4H), 2,87-2,68 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 12. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксамид



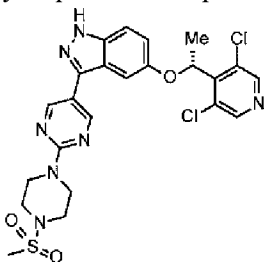
[00555] (R)-4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид. (Триметилсилил)изоцианат (66 мкл, 0,49 ммоль, 1,1 экв) и триэтиламин (68 мкл, 0,49 ммоль, 1,1 экв) последовательно добавляют к раствору примера 2 (208 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 20 часов, летучие вещества удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт пре-абсорбируют на Целит (0,5 г), затем очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества (36,0 мг, 16% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=512,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,02 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,14-6,02 (м, 3H), 3,62-3,50 (м, 5H), 3,50-3,39 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 13. [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]пиперазин-1-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанол



[00556] (R)-4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. Триэтиламин (21,6 мкл, 0,156 ммоль, 2,0 экв) и 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид гидрохлорид (17,6 мг, 0,089 ммоль, 1,0 экв) последовательно добавляют к раствору примера 10 (43 мг, 0,089 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа, добавляют дополнительный триэтиламин (21,6 мкл, 0,156 ммоль, 2,0 экв) и 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид гидрохлорид (17,6 мг, 0,089 ммоль, 1,0 экв) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт пре-абсорбируют на Целит (0,5 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Дополнительная очистка на автоматизированной хроматографической системе Interchim (Sorbtech 25 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 0-15% метанол в дихлорметане с получением белого твердого вещества (12,0 мг, 22% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=613,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (шс, 1H), 8,50 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,69 (дд, $J=1,8, 13,9$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=0,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,05 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,62-3,57 (м, 4H), 3,47-3,42 (м, 4H), 3,40-3,34 (м, 4H), 2,44 (шт, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,82 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

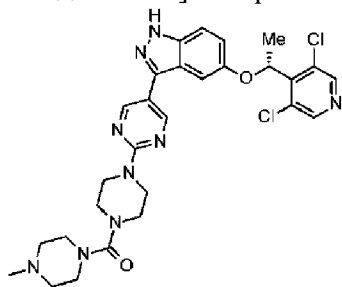
Пример 14. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол



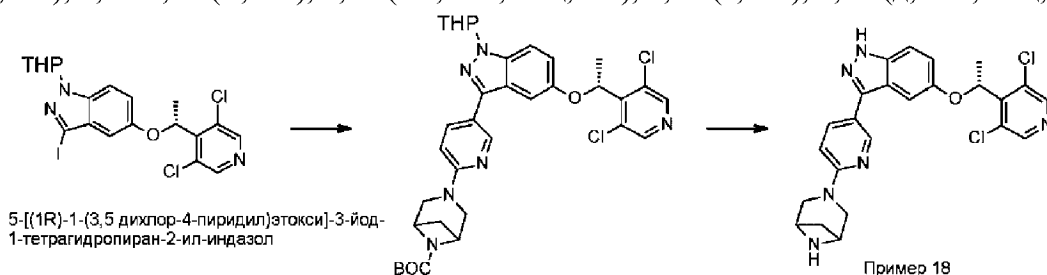
[00557] (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол. Метансульфонилхлорид (25 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле (1 мл) добавляют по каплям к раствору примера 11 (104 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в пиридине (10 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре, добавляют дополнительный метансульфонилхлорид (13 мг, 0,11 ммоль, 0,5 экв) в ацетонитриле (0,5 мл). После перемешивания в течение 70 часов, реакцию концентрируют при пониженном давлении.

Остаток растворяют в ДМСО (6 мл) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (20 мг, 17% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=548,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=13,12$ (шс, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,48 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 4H), 3,27-3,22 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

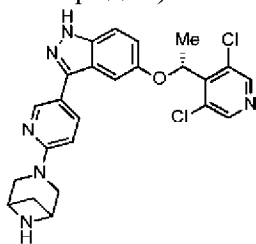
Пример 15. [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанол



[00558] 4-Метилпиперазин-1-карбонилхлорид (44 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) добавляют раствор пример 11 (104 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в пиридине (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (6 мл) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim ((RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (30 мг, 23% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=596,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (шс, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 4H), 3,29-3,25 (м, 4H), 3,24-3,17 (м, 4H), 2,31 (шт, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).



Пример 16. 3-[6-(3,6-Диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол

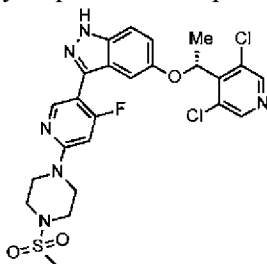


[00559] Стадия 1. трет-Бутил 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-

(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилат. Раствор 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (170 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв), трет-бутил 3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилата (128 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв), [1,1' бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (24 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв) и карбоната калия (91 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) продувают азотом в течение 15 минут и затем нагревают при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 25 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-70% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (80 мг, 36% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=665,1 (M+H).

[00560] Стадия 2. 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан. Раствор продукта со стадии 1 (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,5 мл) обрабатывают 4M HCl в 1,4-диоксане (0,65 мл, 2,65 ммоль, 20,0 экв) и нагревают при 100°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20% метаноле в дихлорметане (10 мл) с последующим добавлением смолы MP-Carbonate (1,0 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, лиофилизируют с получением не совсем белого твердого вещества (8 мг, 14% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=481,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,55 (дд, J=0,5, 2,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,97 (ддд, J=2,0, 4,5, 8,6 Гц, 2H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,17 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,52 (шд, J=6,1 Гц, 2H), 4,12-3,99 (м, 4H), 3,18-3,06 (м, 1H), 1,97 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,82 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 17. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(4-метилсульфонил-пиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



[00561] Стадия 1. 3-(6-Хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол. Раствор 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (0,4 г, 0,77 ммоль, 1 экв) и 2-

хлор-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,258 г, 1,0 ммоль, 1,3 экв) в смеси 20 к 1 1,4-диоксана и воды (10 мл) продувают азотом в течение 15 минут. Карбонат калия (0,28 г, 2,0 ммоль, 2,6 экв) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (56 мг, 0,077 ммоль, 0,01 экв) добавляют, и реакционную смесь продувают азотом в течение дополнительных 5 минут. Реакцию нагревают при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрируют при пониженном давлении и разбавляют насыщенным раствором соли (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Слои разделяют, и органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт пре-абсорбируют на силикагель (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (Sorbtech 40 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 5-50% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (360 мг, 89% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=521,8 (M+H).

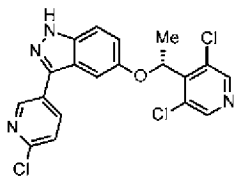
[00562] Стадия 2. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Раствор продукта со стадии 1 (360 мг, 0,69 ммоль, 1 экв), ВОС-пиперазин (193 мг, 1,04 ммоль, 1,5 экв), Xantphos (80 мг, 0,14 ммоль, 0,2 экв), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (63 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв) и карбонат цезия (450 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв) в N, N-диметилформамиде (10 мл) продувают азотом в течение 10 минут. После нагревания при 95°C в течение 16 часов, реакцию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через Целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 25 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-15% метанол в дихлорметане с получением коричневого твердого вещества (107 мг, 23% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=653,1 (M+H).

[00563] Стадия 3. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(4-фтор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол. Раствор продукта со стадии 2 (90 мг, 0,14 ммоль, 1 экв) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) обрабатывают 4M HCl в 1,4-диоксане (0,7 мл, 2,68 ммоль, 20 экв) и нагревают при 100°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 1 часа. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20% метанол в дихлорметане (10 мл) с последующим добавлением MP-Carbonate (1,0 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 25 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (15 мг, 20% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=487,1 (M+H).

[00564] Стадия 4. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(4-фтор-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол. Метансульфонилхлорид (3 мкл, 0,04 ммоль, 1,5 экв) добавляют к раствору продукта со стадии 3 (15 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв) в пиридине (2,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение

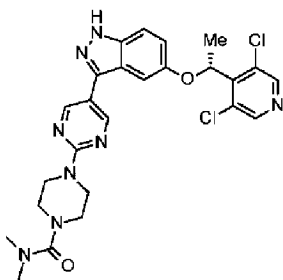
16 часов, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток сначала очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде, затем повторно очищают на Автоматизированной хроматографической системе Teledyne ACCQPrep (Waters Atlantis T3 Prep OBD колонка, 5 мкм, 19×250 мм), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, лиофилизируют с получением белого твердого вещества (R)-ADE-163 (12 мг, 70% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=565,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (с, 2H), 8,36 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 6,86 (т, J=2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=13,7 Гц, 1H), 6,05 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,81-3,76 (м, 4H), 3,38-3,34 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 18. 3-(6-Хлор-3-пиридил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол



[00565] С 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола снимают защиту с применением условий для примера 1 стадия 4. Анализ: ЖХМС: $m/z=421,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,42 (шс, 1H), 8,84 (дд, J=0,6, 2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,21 (дд, J=2,6, 8,3 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=0,6, 8,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J - 9,2 Гц, 1H), 7,24 д, J=2,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,2, 9 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H).

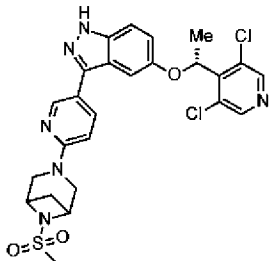
Пример 19. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N, N-диметил-пиперазин-1-карбоксамид



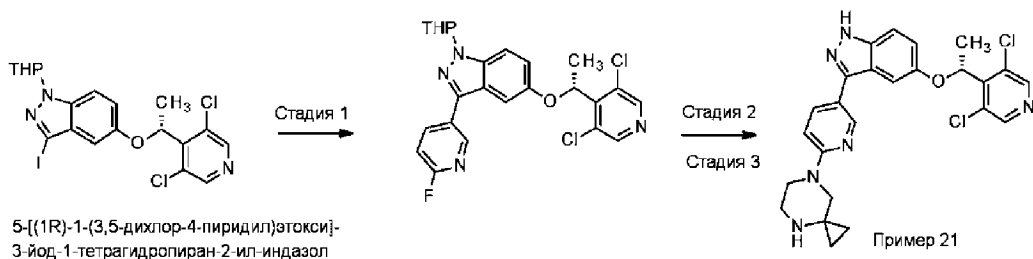
[00566] 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-N, N-диметил-пиперазин-1-карбоксамид. Триэтиламин (65 мг, 0,638 ммоль, 3 экв) и N, N-диметилкарбамоилхлорид (23 мг, 0,213 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле (1 мл) добавляют по каплям к раствору примера 11 (100 мг, 0,213 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (6 мл) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf GOLD 100 г HP C18 колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (40 мг, 35% выход). Анализ: ЖХМС:

$m/z=541,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,13 (шс, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,2, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,87-3,80 (м, 4H), 3,26-3,21 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

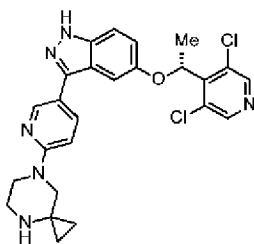
Пример 20. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(6-метилсульфонил-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



[00567] 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(6-метилсульфонил-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-1H-индазол. Триэтиламин (24,8 мкл, 0,178 ммоль, 1,2 экв) и метансульфонилхлорид (11,5 мкл, 0,149 ммоль, 1 экв) последовательно добавляют к раствору примера 16 (71 мг, 0,149 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов, дополнительный метансульфонилхлорид ($2 \times 11,5$ мкл, 0,149 ммоль, 2 экв) и триэтиламин (24,8 мкл, 0,178 ммоль, 1,2 экв) добавляют с интервалами 24 часа и перемешивают всего в течение 72 часов. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт пре-абсорбируют на Целит (0,5 г), затем очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества. Анализ: ЖХМС: $m/z=559,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,97 (дд, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,24 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=1,9, 9,0$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,05 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,57 (шд, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,10 (шд, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,88 (шд, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).



Пример 21. 3-[6-(4,7-диазаспиро[2,5]октан-7-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол



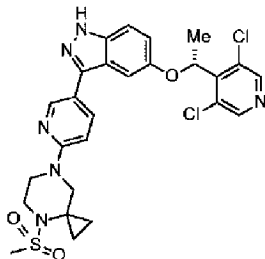
[00568] Стадия 1. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол. Раствор 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (3,0 г, 5,80 ммоль, 1,0 экв), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,6 г, 6,96 ммоль, 1,2 экв), [1,1' бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (430 мг, 0,58 ммоль, 0,1 экв) и карбоната калия (1,6 г, 11,66 ммоль, 2,0 экв) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) продувают азотом в течение 15 минут и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 40 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-60% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (2,5 г, 88% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=487,1$ (M+H).

[00569] Стадия 2. трет-Бутил 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат. Суспензию продукта со стадии 1 (350 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв), трет-бутил 4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (310 мг, 1,44 ммоль, 2,0 экв) и карбоната калия (400 мг, 2,88 ммоль, 4,0 экв) в ДМСО (5,0 мл) нагревают при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (417 мг, 87% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=679,1$ (M+H).

[00570] Стадия 3. 3-[6-(4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол. Раствор продукта со стадии 2 (25 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,4 мл) обрабатывают 4M HCl в 1,4-диоксане (0,2 мл, 0,75 ммоль, 20,0 экв) и нагревают при 100°C в микроволнах в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20% метаноле в дихлорметане (10 мл) с последующим добавлением MP-Carbonate (1,0 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил. Фракции продукта лиофилизируют с получением не совсем белого твердого вещества (7,5 мг, 20% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=495,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50-

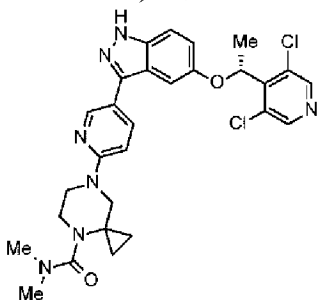
8,44 (м, 3H), 7,88 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,72-0,65 (м, 4H).

Пример 22. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(4-метилсульфонил-4,7-диазаспиро[2,5]октан-7-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



[00571] Метансульфонилхлорид (21 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 экв) добавляют к раствору примера 21 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв) в пиридине (5,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов, дополнительный метансульфонилхлорид (21 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 экв) вместе с N, N-диизопропилэтиламином (0,1 мл) добавляют при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 дополнительных часов, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток сначала очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде, затем повторно очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, лиофилизируют с получением не совсем белого твердого вещества (16,0 мг, 16% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=573,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (с, 3H), 7,90 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=0,5, 8,9 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,80-3,74 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,82 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,23-1,20 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 2H).

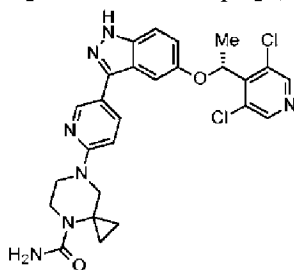
Пример 23. (R)-7-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-N, N-диметил-4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксамид



[00572] Диметилкарбаминовый хлорид (23 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 экв) добавляют к раствору примера 21 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв) в пиридине (5,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов, дополнительный диметилкарбаминовый хлорид (23 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 экв) вместе с N, N-диизопропилэтиламином (0,1 мл) добавляют при комнатной температуре. После

перемешивания в течение 2 дополнительных часов, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток сначала очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде, затем повторно очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (5 мг, 5% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=566,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (дд, $J=0,6, 2,4$ Гц, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,93 (дд, $J=2,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=0,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=2,4, 9,1$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=0,5, 8,9$ Гц, 1H), 6,16 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,24 (с, 6H), 3,08-3,01 (м, 2H), 1,83 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,76-0,61 (м, 4H).

Пример 24. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксамид

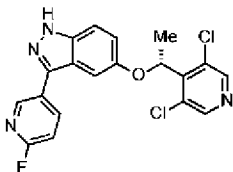


[00573] Стадия 1. 4-Нитрофенил (R)-7-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат. р-Нитрофенилхлорформиат (48,8 мг, 0,242 ммоль, 1,1 экв) и триэтиламин (150 мкл, 1,1 ммоль, 5 экв) последовательно добавляют к раствору примера 21 (119 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, коричневый раствор разбавляют водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением белого твердого вещества (40 мг, 28% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=660,1$ (M+H).

[00574] Стадия 2. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксамид. Концентрированный гидроксид аммония (71 мкл, 0,515 ммоль, 10 экв) добавляют к раствору продукта со стадии 1 (34 мг, 0,0515 ммоль, 1 экв) в ДМСО (2 мл). Желтый раствор нагревают при 90°C в течение ночи, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил

в воде с получением белого твердого вещества (40 мг, 28% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=538,2$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,12 (шс, 1H), 8,64 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,93 (дд, $J=2,3$, 8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,05 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,85 (шс, 2H), 3,61 (с, 4H), 1,81 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,14-1,05 (м, 4H).

Пример 25. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-1H-индазол

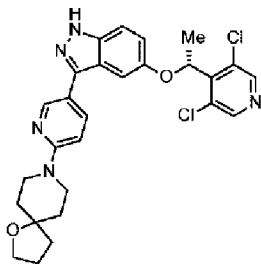


[00575] Стадия 1. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-1H-индазол. Смесь 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (1,0 г, 1,93 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (3 мл, 39,2 ммоль, 20 экв) при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (100 мл), промывают насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт сушат при комнатной температуре под вакуумом в течение ночи с получением оранжевого твердого вещества (1,05 г), которое затем используют. Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=434$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,37 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 7,46 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 6,59 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,07 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00576] Стадия 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол. Раствор продукта со стадии 1 (1,0 г, 2,3 ммоль, 1 экв) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,67 г, 2,995 ммоль, 1,3 экв) в смеси 20 к 1 1,4-диоксана и воды (21 мл) продувают азотом в течение 15 минут. Карбонат калия (0,825 г, 5,98 ммоль, 2,6 экв) и (1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен)палладия(II) дихлорид (168 мг, 0,23 ммоль, 0,01 экв) добавляют, и реакционную смесь продувают азотом в течение дополнительных 5 минут. Реакцию нагревают при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрируют при пониженном давлении и разбавляют насыщенным раствором соли (30 мл) и дихлорметан (30 мл). Слои разделяют и органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток абсорбируют на силикагель (2 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (Sorbtech 40 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 20-80% этилацетат в гептане с получением желтого твердого вещества (0,42 г, 45% выход). Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=403,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,55 (шс, 1H), 8,68 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,24 (дт, $J=2,4$, 8,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=0,8$, 8,7 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,06 (дд, $J=2,8$, 8,4 Гц, 1H), 6,06 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 26. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-

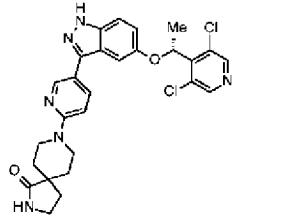
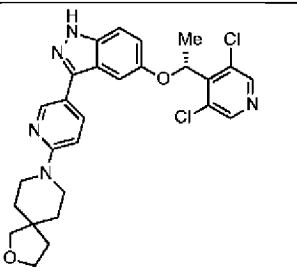
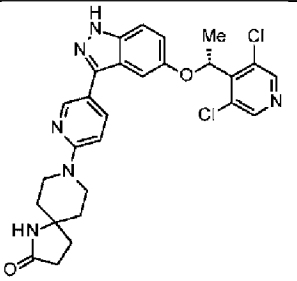
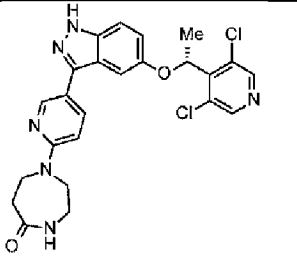
пиридил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан

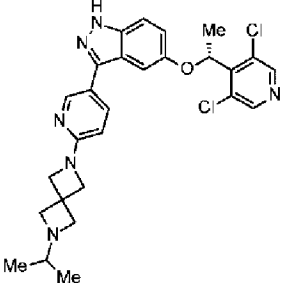
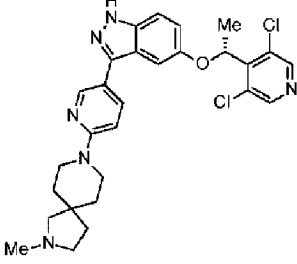
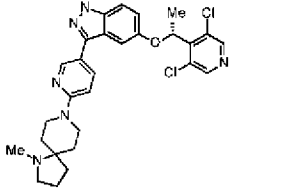


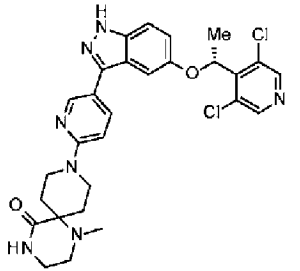
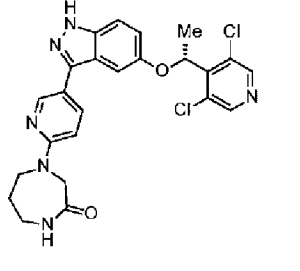
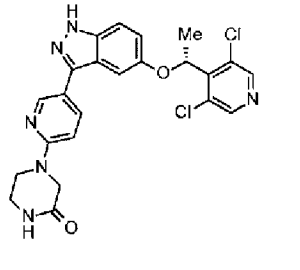
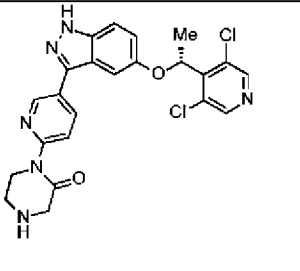
[00577] Стадия 1. 8-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан. Суспензию 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв), 1-окса-8-азаспиро[4,5]декана (110 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв) и карбоната калия (145 мг, 1,05 ммоль, 5,0 экв) в 1-метил-2-пирролидоне (5 мл) нагревают в герметично закрытой пробирке при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и абсорбируют над целитом при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением белого твердого вещества (105 мг, 84% выход). Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=608,1$ (M+H),

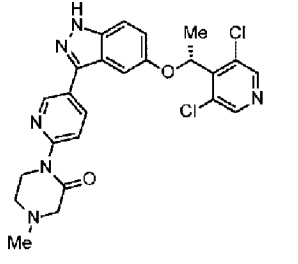
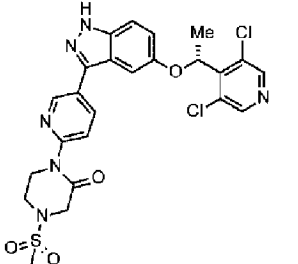
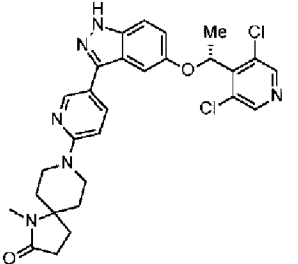
[00578] Стадия 2. (R)-8-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан. Раствор продукта со стадии 1 (105 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,1 мл) обрабатывают 4М HCl в 1,4-диоксане (0,86 мл, 3,45 ммоль, 20,0 экв) и нагревают при 100°C в микроволнах в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20% метаноле в дихлорметане (10 мл) с последующим добавлением смолы MP-Carbonate (1,0 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, лиофилизируют с получением белого твердого вещества (40,1 мг, 44% выход). Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=524,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,80-3,73 (м, 4H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,61 (т, J=5,6 Гц, 4H).

Примеры 27-34 синтезируют с применением методики для примера 26.

<p>Пример 27</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он</p>		<p>ЖХМС $m/z=537,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 3H), 7,89 (дд, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,43 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=2,3$, 8,9 Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,13 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,55 (шс, 1H), 4,31 (тд, $J=3,8$, 13,7 Гц, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,23-3,15 (м, 2H), 2,23 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,59 (шд, $J=13,3$ Гц, 2H)</p>
<p>Пример 28</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан</p>		<p>ЖХМС $m/z=524,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,85 (дд, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 7,41 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,08 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,88 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,56-3,48 (м, 2H), 1,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,79 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,65 (т, $J=5,7$ Гц, 4H)</p>
<p>Пример 29</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он</p>		<p>ЖХМС $m/z=537$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,97 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=2,3$, 8,9 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, $J=2,1$, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,10 (кв, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,60-3,49 (м, 2H), 2,24 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,93 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,64 (шт, $J=5,3$ Гц, 4H).</p>
<p>Пример 30</p> <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-</p>		<p>ЖХМС $m/z=497$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,98 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,54 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,64 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,17 (д,</p>

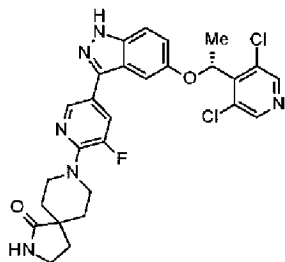
<p>пиридил]-1,4- диазепан-5-он</p>		<p>J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,24 (ддд, J=1,3, 5,6, 7,2 Гц, 2H), 2,58-2,53 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 31 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-изопропил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС m/z=523,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (шс, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (с, 2H), 7,89 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,04 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 3,40 (с, 4H), 2,29 (спт, J=6,2 Гц, 1H), 1,80 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,2 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 32 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан</p>		<p>ЖХМС m/z=537 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,97 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,83 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,67-3,51 (м, 4H), 2,74 (шт, J=7,0 Гц, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,78-1,70 (м, 5H), 1,66-1,55 (м, 4H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,42 (с, 1F).</p>
<p>Пример 33 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1-метил-1,8-диазаспиро[4,5]декан</p>		<p>ЖХМС m/z=537,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52-8,44 (м, 3H), 7,90 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=0,4, 9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,49-4,41 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,07-1,84 (м, 6H), 1,82 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,54 (шд, J=12,6 Гц, 2H)</p>

<p>Пример 34</p> <p>9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1-метил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-5-он</p>		<p>ЖХМС $m/z=566,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,97 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,05 (тд, J=4,0, 12,8 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,06 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 35</p> <p>4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,4-дiazепан-2-он</p>		<p>ЖХМС $m/z=497$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,99 (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,32 (шс, 1H), 7,87 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J=5,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,99 (шс, 2H), 3,25 (шс, 2H), 1,78-1,72 (м, 5H)</p>
<p>Пример 36</p> <p>4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-2-он</p>		<p>ЖХМС $m/z=483,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (шс, 1H), 7,90 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 37</p> <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-2-</p>		<p>ЖХМС $m/z=483,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,35 (с, 1H), 9,29 (шс, 2H), 8,90 (дд, J=0,7, 2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,26 (дд, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=0,7, 8,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H),</p>

он		7,13 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,58 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 38 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-4-метилпиперазин-2-он		ЖХМС m/z=497,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,29 (с, 1H), 8,87 (дд, J=0,6, 2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,18 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=0,7, 8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=4,8, 6,7 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,78 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 39 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-4-метилсульфонилпиперазин-2-он		ЖХМС m/z=561,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,32 (с, 1H), 8,89 (дд, J=0,7, 2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,22 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=0,7, 8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=4,7, 6,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,77 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 40 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1-метил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он		ЖХМС m/z=551,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,99 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,44 (шд, J=13,2 Гц, 2H), 2,99 (шт, J=12,4 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,30 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,02 (т, J=7,9 Гц, 2H), 1,89 (дт, J=4,4, 12,7 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,48

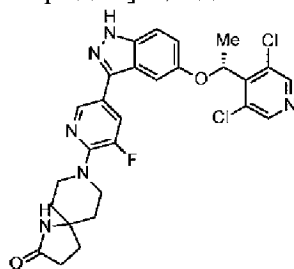
(шд, J=12,6 Гц, 2H).

Пример 41. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



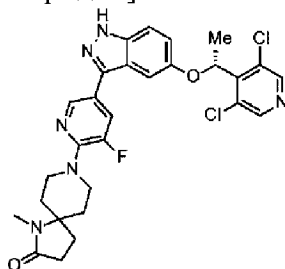
[00579] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этоксид)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола способом для примера 17 с получением белого твердого вещества (49 мг, 35% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=555,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,57 (шс, 1H), 8,47 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,64 (дд, J=2,0, 14,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,09-5,97 (м, 2H), 4,16 (тд, J=3,8, 13,4 Гц, 2H), 3,40 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,21 (шт, J=11,7 Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 4H), 1,82 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,66-1,52 (м, 2H).

Пример 42. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



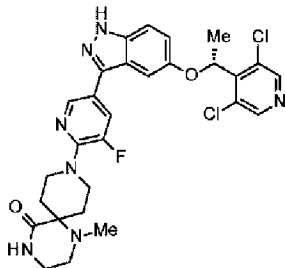
[00580] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этоксид)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола способом для примера 17 с получением белого твердого вещества (45 мг, 58% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=555,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,91 (шс, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,39 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,57 (дд, J=1,9, 14,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,03 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,36-3,24 (м, 2H), 2,51 (т, J=8,1 Гц, 2H), 2,05 (т, J=8,1 Гц, 2H), 1,90-1,78 (м, 7H).

Пример 43. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-1-метил-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



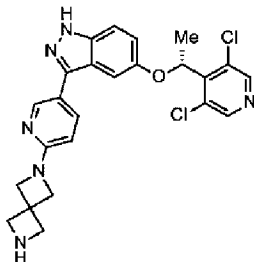
[00581] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола способом для примера 17. Анализ: ЖХМС: $m/z=569,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,46 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=2,0, 14,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,11 (шд, J=13,4 Гц, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,32-2,26 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,49 (шд, J=12,5 Гц, 2H).

Пример 44. 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-1-метил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-5-он



[00582] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола способом для примера 17. Анализ: ЖХМС: $m/z=584,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,16 (шс, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,44 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=2,0, 14,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,85 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,06 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,05-1,91 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).

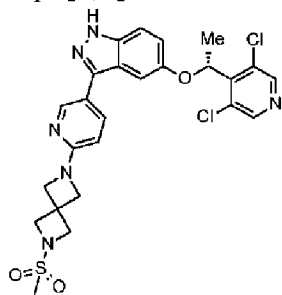
Пример 45. 3-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол



[00583] Стадия 1. трет-Бутил (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептане-2-карбоксилат. Смесь примера 25 (0,295 г, 0,732 ммоль, 1 экв), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептане-2-карбоксилата (0,29 г, 1,464 ммоль, 2 экв) и карбоната калия (0,4 г, 2,93 ммоль, 4 экв) в безводном N-метилпирролидоне нагревают при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют через шприцевый фильтр и фильтрат пре-абсорбируют на Целит (5 г). Продукт очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением желтоватого твердого вещества (0,3 г, 71% выход) Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=581$ (M+H).

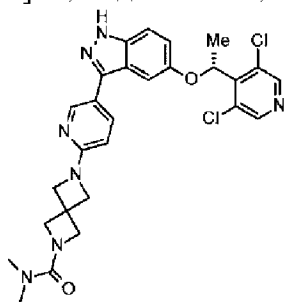
[00584] Стадия 2. 3-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол. Раствор продукта со стадии 1 (50 мг, 0,086 ммоль, 1 экв) в безводном дихлорметане (2 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (0,53 мл, 6,88 ммоль, 80 экв) при комнатной температуре в течение 16 часов. Дополнительную трифторуксусную кислоту (0,23 мл, 3,01 ммоль, 35 экв) добавляют и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток растворяют в метаноле (10 мл), обрабатывают смолой MP-Carbonate (3,2 ммоль/g, 1 г), перемешивают в течение 30 минут, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток абсорбируют в Целит (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества (30 мг, 73% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=481,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,20-3,82 (м, 5H), 3,66 (шс, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 46. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол

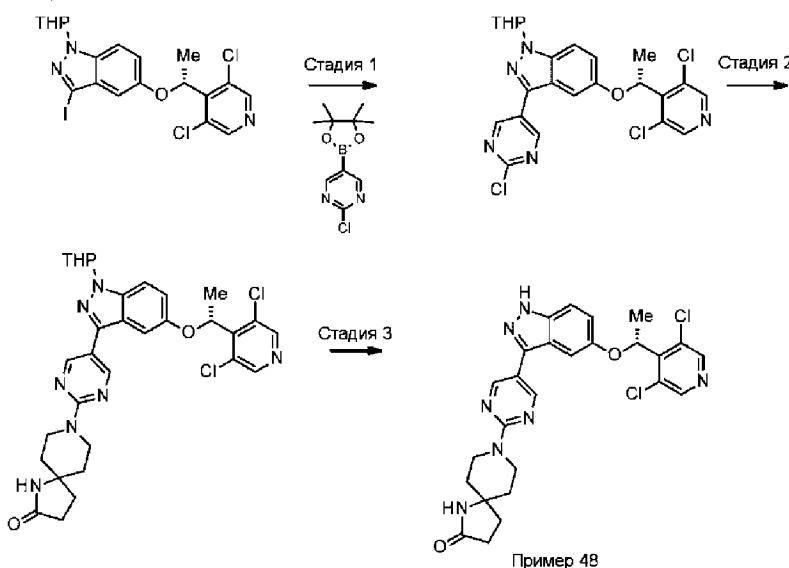


[00585] (5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол. Триэтиламин (20,5 мкл, 0,148 ммоль, 1,2 экв) и метилсульфонилхлорид (9,5 мкл, 0,123 ммоль, 1,0 экв) последовательно добавляют при комнатной температуре к раствору примера 45 (59,0 мг, 0,123 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (3 мл). После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и разбавляют насыщенным раствором соли (30 мл) и дихлорметан (30 мл). Слои разделяют. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении на Целит (1 г). Продукт очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества (45,0 мг, 65% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=559,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (дд, J=0,6, 2,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=0,4, 8,6 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).

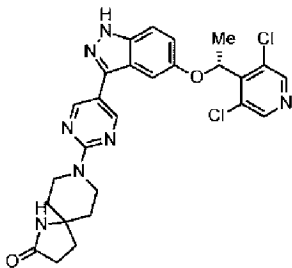
Пример 47. 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N, N-диметил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксамид



[00586] 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N, N-диметил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксамид. Триэтиламин (24,4 мл, 0,175 ммоль, 1,2 экв) и диметилкарбаминовый хлорид (14,8 мл, 0,161 ммоль, 1,1 экв) последовательно добавляют при комнатной температуре к раствору примера 45 (70,0 мг, 0,146 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (3 мл). После перемешивания в течение 2 часов, добавляют дополнительный диметилкарбаминовый хлорид (4 мл, 0,044 ммоль, 0,3 экв) и триэтиламин (8,1 мл, 0,058 ммоль, 0,4 экв), и реакцию перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и разбавляют насыщенным раствором соли (30 мл) и дихлорметаном (30 мл). Слои разделяют. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт абсорбируют в Целит (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, собирают и лиофилизируют с получением белого твердого вещества (33,0 мг, 41% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=552,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (с, 2H), 8,51 (дд, J=0,7, 2,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=0,6, 8,7 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,14 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 2,77 (с, 6H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,36 (с, 1H).



Пример 48. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



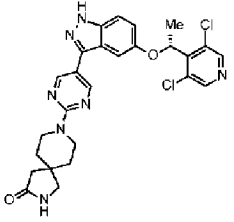
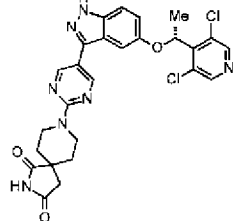
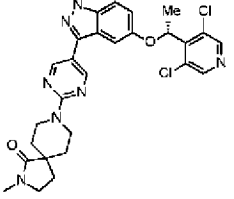
[00587] Стадия 1. 3-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол. Смесь 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (1,5 г, 2,89 ммоль, 1 экв), 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (904 мг, 3,76 ммоль, 1,3 экв), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (211 мг, 0,289 ммоль, 0,1 экв), карбоната калия (798 мг, 5,79 ммоль, 2 экв) и воды (2 мл) в 1,4-диоксане (24 мл) продувают азотом в течение 10 минут. Смесь энергично перемешивают в атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Коричневую реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток абсорбируют в Целит (10 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (Sorbtech 80 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 0-50% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (1,17 г, 80% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=504,1 (M+H).

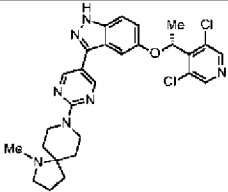
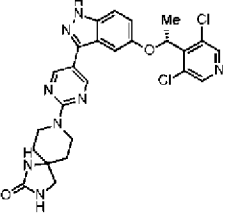
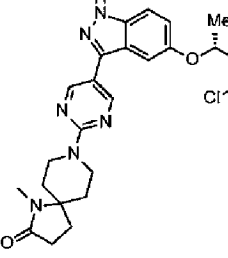
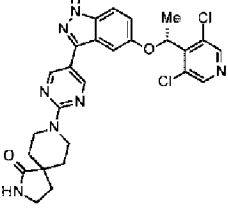
[00588] Стадия 2. 8-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиримидин-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он. Смесь продукта со стадии 1 (185 мг, 0,366 ммоль, 1 экв), 1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (62 мг, 0,403 ммоль, 1,1 экв) и карбоната калия (76 мг, 0,549 ммоль, 1,5 экв) в безводном NMP (3 мл) нагревают при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (290 мг), которое используют далее. Анализ: ЖХМС m/z=622,1 (M+H).

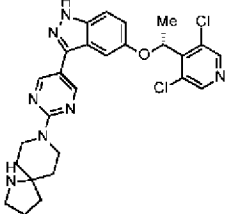
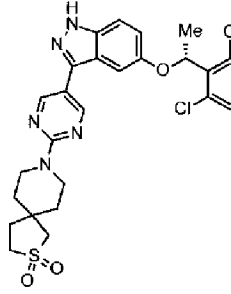
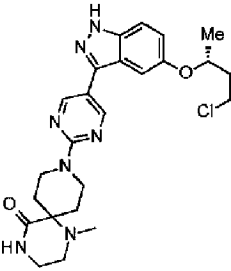
[00589] Стадия 3. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-он. Продукт со стадии 2 (290 мг) растворяют в смеси 1 к 1 трифторуксусной кислоты и дихлорметана (2 мл) при комнатной температуре, и красный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные

органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Коричневый остаток адсорбируют в Целит (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf GOLD HP C18, 15 г колонка), элюируя градиентом 0-100% метанол в воде с получением белого твердого вещества после лиофилизации (100 мг, 40% выход за две стадии). Анализ: ЖХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,24 (шс, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 7,43 (дд, $J=0,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,03 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 3,36-3,21 (м, 2H), 2,51 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,02 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 1,80 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,74-1,69 (м, 4H).

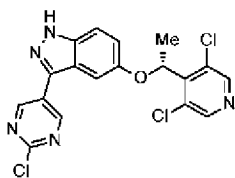
[00590] Примеры 49-58 синтезируют с применением методики для примера 26.

<p>Пример 49 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2,8-диазаспиро[4,5]декан-3-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,09 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,97 (тд, $J=5,3, 13,6$ Гц, 2H), 3,77-3,68 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,62 (т, $J=5,6$ Гц, 4H)</p>
<p>Пример 50 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1,3-дион</p>		<p>ЖХМС: $m/z=552,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,11 (шс, 1H), 11,19 (шс, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,67-4,58 (м, 2H), 3,21-3,14 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 1,82-1,66 (м, 7H)</p>
<p>Пример 51 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=553$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,10 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,58 (тд, $J=3,8, 13,4$ Гц, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,05 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,67 (дт, $J=3,7, 12,3$ Гц, 2H), 1,45 (шд, $J=13,4$</p>

<p>Пример 52</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1-метил-1,8-диазаспиро[4,5]декан</p>		<p>Гц, 2H)</p> <p>ЖХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (с, 2H), 8,46 (с, 2H), 7,45 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,12 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,00 (ддд, $J=2,1$, 4,3, 14,1 Гц, 2H), 4,57 (шс, 1H), 3,47 (шт, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 1,96 (дт, $J=4,5$, 12,4 Гц, 2H), 1,85-1,78 (м, 5H)</p>
<p>Пример 53</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-2-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=539,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,10 (шс, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,97-3,82 (м, 4H), 3,20-3,17 (м, 2H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,70-1,62 (м, 4H)</p>
<p>Пример 54</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1-метил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=552,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,11 (шс, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 6,19-6,10 (м, 1H), 4,81 (шдд, $J=2,2$, 11,5 Гц, 2H), 3,07 (дт, $J=2,0$, 13,1 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,34-2,27 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,85 (дт, $J=4,6$, 12,8 Гц, 2H), 1,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,49 (шд, $J=13,0$ Гц, 2H).</p>
<p>Пример 55</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=10,32$ (шс, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,43 (с, 2H), 7,37 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3$, 8,9 Гц, 1H), 6,05 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,86 (шс, 1H), 4,68 (тд, $J=4,3$, 13,5 Гц, 2H), 3,44-</p>

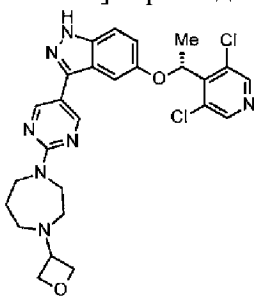
2,8-дiazаспиро-[4,5]декан-1-он		3,32 (м, 4H), 2,20 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,81 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (тд, J=3,1, 13,4 Гц, 3H)
Пример 56 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,8-дiazаспиро[4,5]декан		ЖХМС: m/z=524,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (с, 2H), 8,47 (с, 2H), 7,46 (дд, J=0,5, 9,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,49 (тд, J=4,7, 14,1 Гц, 2H), 3,56 (ддд, J=4,3, 9,1, 13,9 Гц, 2H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 4H), 1,97-1,88 (м, 4H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 57 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2λ ⁶ -тиа-8-азаспиро[4,5]декан 2,2-диоксид		ЖХМС: m/z=573,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDC13) δ=10,01 (шс, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,43 (с, 2H), 7,38 (дд, J=0,5, 8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,06 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,39 (тд, J=4,7, 14,2 Гц, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,24 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,19 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,93-1,87 (м, 2H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,75 (ддд, J=4,0, 9,8, 13,7 Гц, 2H)
Пример 58 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1-метил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-5-он		ЖХМС: m/z=567,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDC13) δ=10,45 (шс, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,43 (с, 2H), 7,36 (дд, J=0,3, 9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,05 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,96 (шс, 1H), 4,46 (тд, J=4,4, 13,2 Гц, 2H), 3,61 (ддд, J=3,1, 10,5, 13,1 Гц, 2H), 3,52 (дт, J=1,9, 5,9 Гц, 2H), 3,19 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 3H)

Пример 59. 3-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол



[00591] Продукт примера 48 стадии 1 (60 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (0,6 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (0,6 мл, 7,84 ммоль, 65 экв) при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси 3 к 1 дихлорметана и метанола (2,4 мл) и обрабатывают МР-Carbonate® (2,42 г) в течение 2 часов. Смолу фильтруют и фильтрат концентрируют непосредственно на Целит. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (RediSep HP Gold C18 50 г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (17,6 мг, 36% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=422,0$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (шс, 1H), 9,11 (с, 2H), 8,45 (с, 2H), 7,45 (дд, $J=0,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,08 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,84 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

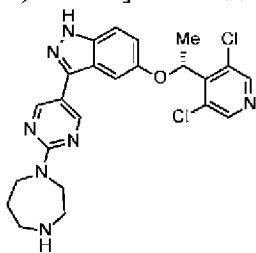
Пример 60. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-[4-(оксетан-3-ил)-1,4-дiazепан-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол



[00592] 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-[4-(оксетан-3-ил)-1,4-дiazепан-1-ил]пиримидин-5-ил]-1H-индазол. Смесь примера 59 (135 мг, 0,321 ммоль, 1,0 экв), 1-(оксетан-3-ил)-1,4-дiazепана (136 мг, 0,354 ммоль, 1,1 экв) и карбоната калия (444 мг, 3,22 ммоль, 10 экв) в N-метилпирролидиноне нагревают при 120°C в течение ночи. Коричневую реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Коричневое масло адсорбируют в Целит (1 г) и очищают на автоматизированной хроматографической системе Interchim (RediSep Rf Gold HP C18 15 г колонка), элюируя градиентом 0-100% метанол и вода с получением белого твердого вещества (100 мг, 57% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=541,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,11 (шс, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,42 (с, 2H), 7,36 (дд, $J=0,6, 9,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,05 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 2H), 4,63-4,56 (м, 2H), 4,03-3,98 (м, 2H), 3,95 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,71 (quin, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 61. 3-[2-(1,4-Дiazепан-1-ил)пиримидин-5-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-

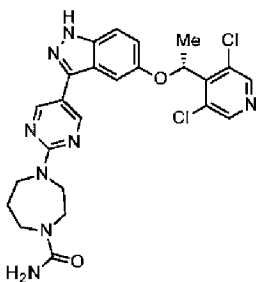
пиридил)этоксид]-1H-индазол



[00593] Стадия 1. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этоксид)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. Карбонат калия (164,1 мг, 1,2 ммоль, 4 экв) и 1-Вос-гексагидро-1,4-дiazепин (117 мкл, 0,6 ммоль, 2 экв) последовательно добавляют при комнатной температуре к продуваемому азотом раствору 3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (149,8 мг, 0,30 ммоль, 1 экв) в N-метил-2-пирролидоне (3,0 мл). Полученную смесь нагревают при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (Biotage Sfär 60 мкм 15,5 г силикагелевый картридж), элюируя градиентом 0-100% этилацетат в гептане с получением желтого твердого вещества (179 мг, 90% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=668,2 (M+H).

[00594] Стадия 2. 3-[2-(1,4-Дiazепан-1-ил)пиримидин-5-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол, соль трифторуксусной кислоты. Продукт со стадии 1 (178,6 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (2,0 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (2,0 мл, 26,1 ммоль, 96 экв) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют непосредственно в Целит и очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (RediSep Gold HP C18 колонка 50 г), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением не совсем белого твердого вещества (103 мг, 72% выход). Анализ: ЖХМС: m/z=484,2 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,76 (с, 2H), 8,47 (с, 2H), 7,47 (дд, J=0,4, 9,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (шс, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 4,06 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 2,21 (тд, J=5,9, 11,5 Гц, 2H), 1,83 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 62. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксамид



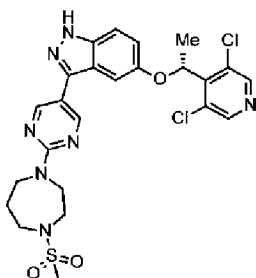
[00595] Стадия 1. 3-(2-(1,4-Дiazепан-1-ил)пиримидин-5-ил)-5-((R)-1-(3,5-

дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол: Суспензию 3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (145 мг, 0,28 ммоль, 1 экв) и карбонат калия (160 мг, 1,12 ммоль, 4 экв) в 1-метил-2-пирролидоне (2 мл) обрабатывают 1,4-дiazепандигидрохлоридом (97 мг, 0,57 ммоль, 2 экв). После нагревания при 120°C в течение 16 часов, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (10 мл). Полученные твердые вещества перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтруют с получением светло-коричневого твердого вещества (86 мг, 53% выход), которое затем используют. Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=568,1$ (M+H).

[00596] Стадия 2. 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксамид (209-4): Триметилсилил) изоцианат (23 мкл, 0,17 ммоль, 1,1 экв) добавляют при комнатной температуре к раствору продукта со стадии 1 (86 мг, 0,15 ммоль, 1 экв) и триэтиламина (24 мкл, 0,17 ммоль, 1,1 экв) в ТГФ (2 мл). Через 4 часа, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (Sorbtech 24 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-80% этилацетат в гептане с получением светло-коричневого твердого вещества (25 мг, 27% выход). Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=611,1$ (M+H).

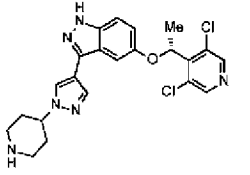
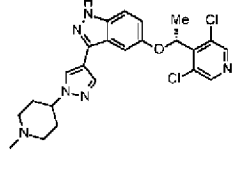
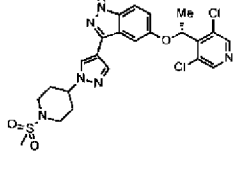
[00597] Стадия 3. (4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-1Н-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксамид. Продукт со стадии 2 (25 мг, 0,04 ммоль, 1 экв) обрабатывают смесью 1 к 1 дихлорметан-трифторуксусная кислота (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), элюируя градиентом 0-80% ацетонитрил в воде. Фракции, содержащие продукт, лиофилизируют с получением белого твердого вещества (11 мг, 53% выход). Анализ: ЖХМС (ИЭР) $m/z=527,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,70-8,67 (м, 2H), 8,48 (с, 2H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (шс, 2H), 4,02 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,91 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,69-3,64 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H).

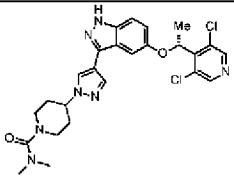
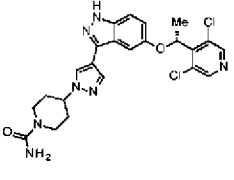
Пример 63. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-(4-метилсульфонил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-5-ил]-1Н-индазол



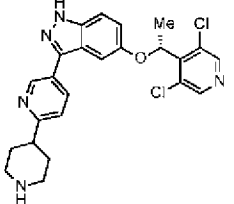
[00598] Пример 61 (76,5 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ТГФ (1,6 мл) обрабатывают триэтиламино (22,0 мкл, 0,63 ммоль, 4 экв) и метансульфонилхлоридом (12,2 мкл, 0,63 ммоль, 4 экв) при 40°C в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрируют непосредственно в Целит, затем очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (RediSep Gold HP C18 50г колонка), элюируя градиентом 0-100% ацетонитрил в воде с получением белого твердого вещества (14,8 мг, 17% выход). Анализ: ЖХМС: $m/z=562,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,91 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,50 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,90 (квин, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

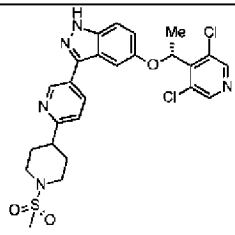
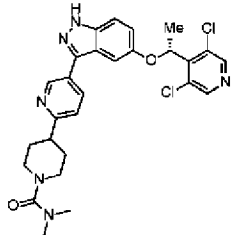
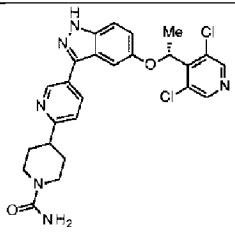
[00599] Примеры 64-68 синтезируют с применением методики и способов для примеров 3-9 с применением трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата или 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидина.

<p>Пример 64 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=457,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,86$ (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,3, 8,9$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 3,21 (шд, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,79 (шт, $J=11,9$ Гц, 2H), 2,10 (шд, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 65 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=471,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,85$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,37 (тт, $J=5,2, 10,0$ Гц, 1H), 3,21 (шд, $J=11,9$ Гц, 2H), 2,64 (шс, 2H), 2,56-2,51 (м, 3H), 2,23-2,12 (м, 4H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 66 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=535,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,84$ (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд,</p>

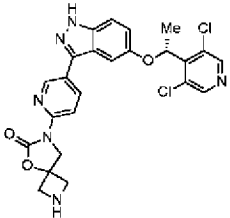
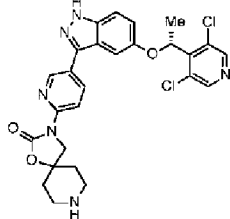
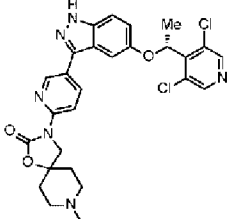
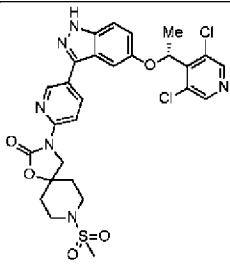
метилсульфонил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол		J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 (тт, J=4,1, 11,2 Гц, 1H), 3,73 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,24-2,18 (м, 2H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).
Пример 67 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]-N,N-диметил-пиперидин-1-карбоксамид		ЖХМС: m/z=528,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,83 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,15 (д, J=0,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 (тт, J=4,2, 11,3 Гц, 1H), 3,70 (шд, J=13,0 Гц, 2H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,79 (с, 6H), 2,11-2,04 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).
Пример 68. 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксамид		ЖХМС: m/z=500,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,82 (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,44 (тт, J=4,0, 11,4 Гц, 1H), 4,11 (шд, J=13,1 Гц, 2H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,89 (шт, J=11,9 Гц, 2H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).

[00600] Примеры 69-72 синтезируют с применением методики и способов для примеров 3-9 с применением трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилат.

Пример 69. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=468,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,29 (шс, 1H), 8,95 (дд, J=0,7, 2,3 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,46 (шс, 2H), 8,09 (дд, J=2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,16-6,10 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 3H), 2,13-2,05 (м, 2H),
--	---	---

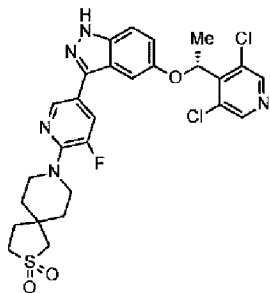
		2,03-1,92 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 70. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=546,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=8,99-8,91 (м, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,05 (дд, J=2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,1, 9,0 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 3,72 (шд, J=11,7 Гц, 2H), 2,93-2,85 (м, 6H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 71. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-N, N-диметил-пиперидин-1-карбоксамид		ЖХМС: m/z=4539,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,28 (шс, 1H), 8,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,04 (дд, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,70 (шд, J=13,0 Гц, 2H), 2,96-2,81 (м, 3H), 2,78 (с, 6H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 5H)
Пример 72. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксамид		ЖХМС: m/z=511,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,25 (с, 1H), 8,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,03 (дд, J=2,3, 8,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,10 (шд, J=13,2 Гц, 2H), 2,93 (тт, J=3,5, 11,8 Гц, 1H), 2,81 (дт, J=2,1, 12,7 Гц, 2H), 1,85 (шдд, J=2,3, 12,7 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,65 (дкв, J=3,7, 12,3 Гц, 2H)

[00601] Примеры 73-76 синтезируют с применением методики и способов для примеров 3-9 с применением трет-бутил 6-оксо-5-окса-2,7-диазаспиро[3,4]октан-2-карбоксилата и трет-бутил 2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата.

<p>Пример 73. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-5-окса-2,7-диазаспиро[3,4]октан-6-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=511,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,27$ (шс, 1H), 8,80 (дд, $J=0,9, 2,3$ Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,24 (дд, $J=2,3, 8,8$ Гц, 1H), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,51 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,96-3,85 (м, 4H), 1,77 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 74. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=539,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,73$ (дд, $J=0,9, 2,3$ Гц, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,29 (дд, $J=0,8, 8,7$ Гц, 1H), 8,14 (дд, $J=2,3, 8,8$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=0,6, 9,0$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 75. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-8-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он</p>		<p>ЖХМС: $m/z=553,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,25$ (шс, 1H), 8,79 (дд, $J=1,1, 2,0$ Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,26-8,20 (м, 2H), 7,51 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=2,2, 9,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 76. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-8-метилсульфонил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=627,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,26$ (шс, 1H), 8,82-8,78 (м, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,27-8,22 (м, 2H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,16 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,12-2,00 (м, 4H), 1,77 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>

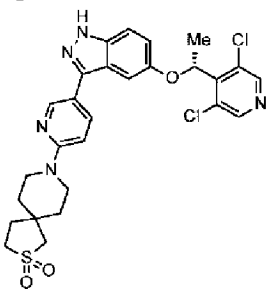
2-он		
------	--	--

Пример 77. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декан 2,2-диоксид



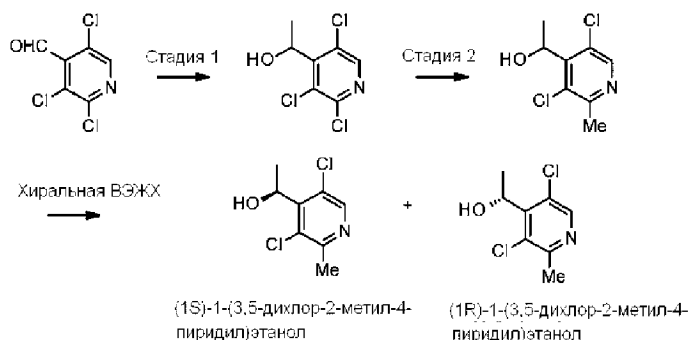
[00602] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этоксид)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола и 2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декана 2,2-диоксида с применением способа для примеров 17 и 42. ЖХМС: m/z= 590,2 (M+N); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,18 (шс, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,44 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=1,9, 14,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,35-3,28 (м, 4H), 3,24 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,10 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 5H).

Пример 78. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этоксид]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декан 2,2-диоксид



[00603] Этот пример синтезируют с применением 3-(6-хлор-пиридин-3-ил)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этоксид)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола и 2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декана 2,2-диоксида с применением способа для примеров 17 и 42. ЖХМС: m/z= 572,2 (M+N). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,97 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,96-3,87 (м, 2H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,24 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,09 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,81 (шд, J=4,9 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,65 (ддд, J=3,9, 9,6, 13,4 Гц, 2H).

[00604] (R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанол и (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанол

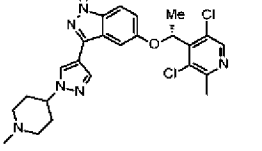
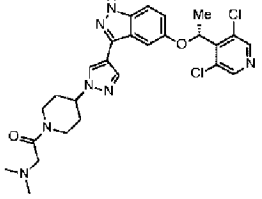
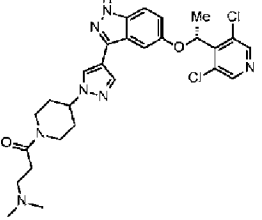


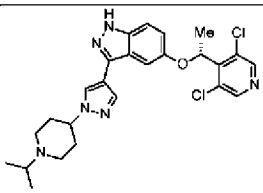
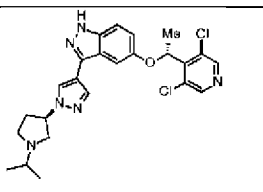
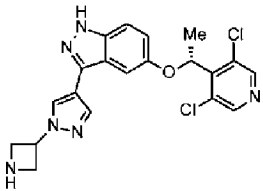
[00605] Стадия 1. (Трихлор-4-пиридил)этанол. В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу загружают 2,3,5-трихлорпиридин-4-карбальдегид (40 г, 0,19 моль) и ТГФ (200 мл). MeMgBr (70 мл, 0,21 моль) добавляют порциями, и смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч. Реакцию гасят водным раствором хлорида аммония, экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=30/1) с получением (33 г) желтой жидкости (33 г, 77%). Анализ: ЖХМС: $m/z=227$ (M+H).

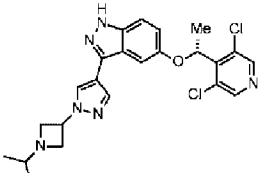
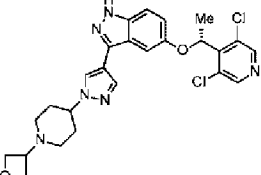
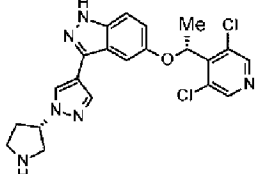
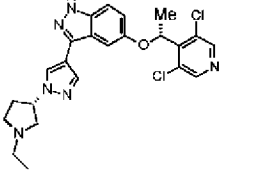
[00606] Стадия 2. 1-(3,5-Дихлор-2-метил-4-пиридил)этанол. Смесь продукта со стадии 1 (33 г, 0,147 ммоль), метилбороновой кислоты (26,3 г, 0,429 ммоль) K_2CO_3 (40 г, 0,290 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3 г) в диоксане (300 мл) перемешивают при 110°C в течение ночи. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желтой жидкости (15 г, 50%). ЖХМС: $m/z=206,1$ (M+H). Продукт отделяют преп-ВЭЖХ (Chiralpak ID 5×25 см, гексан/этанол (80/20), 60 мл/мин. 38°C) с получением (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанола (5 г) и (R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанола R (5 г) в виде желтой жидкости. Пик 1 5,5 мин; (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанол. Анализ: ЖХМС: $m/z=206,1$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 5,57 (м, 1H), 2,93 (ш, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,65 (д, 3H). Пик 2 6,9 мин; (R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанол. Анализ: ЖХМС: $m/z=206,1$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 5,57 (м, 1H), 2,93 (ш, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,65 (д, 3H).

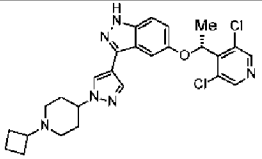
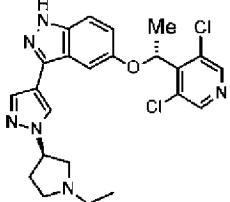
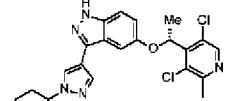
[00607] Примеры 79-95 синтезируют с применением методики и способов для примеров 64 с применением трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, трет-бутил (3S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата, трет-бутил (3R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата или трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата и (1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этанола или (1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этанола.

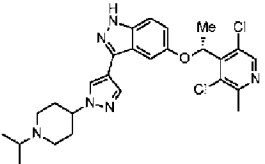
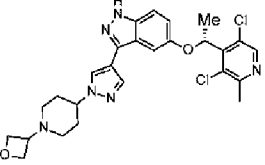
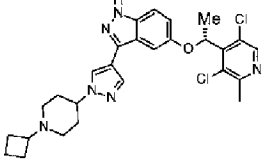
Пример 79 2-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-		ЖХМС: $m/z=501,2$ (свободное основание, M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=12,82$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=9,0$ Гц,
---	--	--

индазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этанол		1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,22 (тт, J=5,3, 10,3 Гц, 1H), 3,55 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,03 (шд, J=11,7 Гц, 2H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,21 (дт, J=3,5, 11,0 Гц, 2H), 2,10-2,00 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 80 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=485,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,83 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 2,94 (шд, J=11,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,19-2,11 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 81 1-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-(диметиламино)этанол		ЖХМС: m/z=542,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,84 (шс, 1H), 8,64-8,51 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,18-6,10 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,20 (шд, J=13,6 Гц, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,80 (шт, J=12,0 Гц, 1H), 2,30-2,21 (м, 6H), 2,13 (шс, 2H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 82 1-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-3-(диметиламино)пропан-1-он		ЖХМС: m/z=556,2 (свободное основание, M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,83 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=0,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,14 (шдд, J=3,0, 6,7 Гц, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,05 (шд, J=12,5 Гц, 1H), 3,25 (шт, J=12,3 Гц, 1H), 2,83-2,69 (м, 3H), 2,64 (шд, J=6,8 Гц,

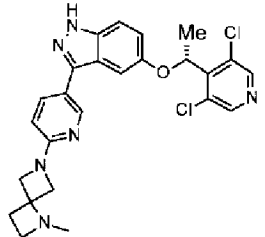
		2H), 2,32 (с, 6H), 2,14-2,07 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 83 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-изопропил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=499,2 (свободное основание, M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,82 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,82 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,19 (тт, J=4,3, 11,4 Гц, 1H), 2,94 (шд, J=11,7 Гц, 2H), 2,80 (спт, J=6,5 Гц, 1H), 2,33 (шт, J=11,5 Гц, 2H), 2,11-2,06 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6H)
Пример 84 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[(1R)-1-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=485,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,83 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,16 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,18-6,11 (м, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 3,05 (дд, J=7,5, 9,5 Гц, 1H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 2H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,07 (т, J=6,4 Гц, 6H)
Пример 85 3-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=429,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,94 (с, 1H), 9,12 (шс, 2H), 8,59 (с, 2H), 8,34 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,52 (квин, J=7,6 Гц, 1H), 4,51-4,40 (м, 4H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H)

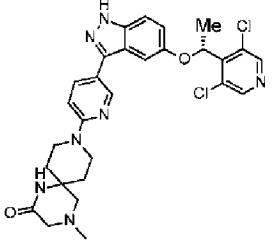
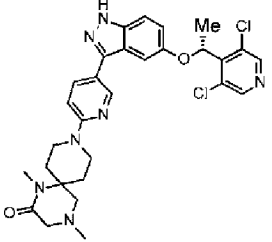
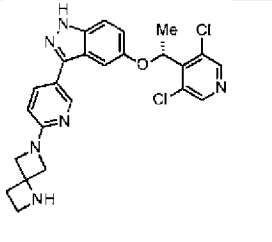
<p>Пример 86</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=471,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,86$ (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,27 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,00 (квин, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,41 (дд, $J=6,8, 7,8$ Гц, 2H), 2,46 (спт, $J=6,2$ Гц, 1H), 1,77 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J=6,1$ Гц, 6H)</p>
<p>Пример 87</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=513,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,82$ (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,60-4,54 (м, 2H), 4,52-4,44 (м, 2H), 4,25 (тт, $J=4,8, 10,1$ Гц, 1H), 3,47 (квин, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,85 (шд, $J=9,3$ Гц, 2H), 2,12-1,96 (м, 6H), 1,77 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 88</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=443,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,91$ (с, 1H), 9,15 (шс, 2H), 8,59 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,13 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,31-5,25 (м, 1H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,53-3,38 (м, 2H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 1,77 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 89</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-[(3S)-1-этилпирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=471,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,84$ (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,05-4,94 (м, 1H), 2,99 (шс, 1H), 2,88 (шс, 2H), 2,70-2,51 (м, 3H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,77 (д, $J=6,6$ Гц, 3H),</p>

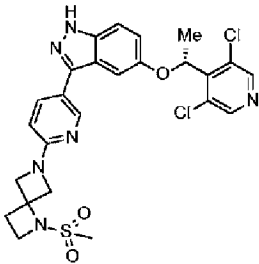
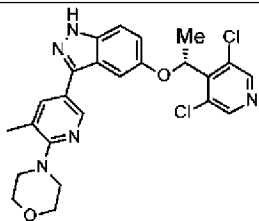
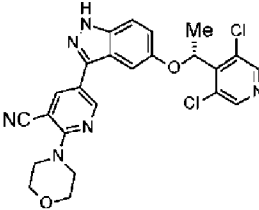
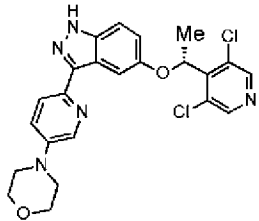
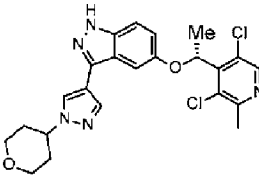
<p>Пример 90</p> <p>3-[1-(1-циклобутил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС: m/z=511,2 (свободное основание, М+Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,82 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,92 (шд, J=10,3 Гц, 2H), 2,76 (квин, J=7,8 Гц, 1H), 2,11-1,96 (м, 6H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,69-1,60 (м, 2H)</p>
<p>Пример 91</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[1-[(3R)-1-этилпирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=471,2 (M+H); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,85 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,91 (шд, J=4,0 Гц, 2H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,59 (шд, J=6,0 Гц, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 92</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС m/z=471,3 (M+H) (свободное основание); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,87 (шс, 1H), 8,80 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 8,53 (шд, J=9,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 3,47 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 3,14 (кв, J=10,8 Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 3H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,20 (шд, J=12,3 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>

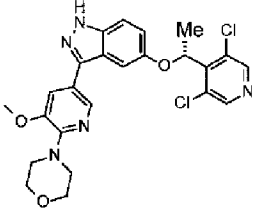
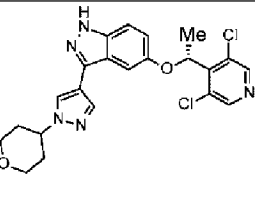
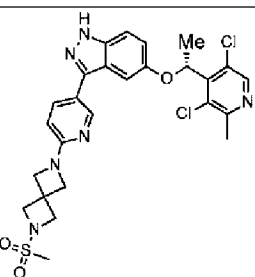
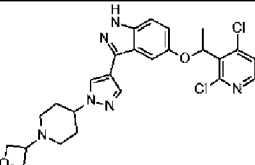
<p>Пример 93</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[1-(1-изопропил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=513,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,83$ (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,3, 8,9$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,18 (тт, $J=4,3, 11,5$ Гц, 1H), 2,92 (шд, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,77 (спт, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,54-2,52 (м, 3H), 2,36-2,22 (м, 2H), 2,12-1,92 (м, 4H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,01 (д, $J=6,5$ Гц, 6H)</p>
<p>Пример 94</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[1-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=527,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,84$ (шс, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,80 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,42 (шд, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,18-6,12 (м, 1H), 4,57 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,47 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,25 (тт, $J=5,1, 10,0$ Гц, 1H), 3,51-3,42 (м, 1H), 2,84 (шд, $J=9,0$ Гц, 2H), 2,57-2,51 (м, 3H), 2,11-1,95 (м, 6H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 95</p> <p>3-[1-(1-циклобутил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=525,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,82$ (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 2,91 (шд, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,74 (квин, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,55-2,51 (м, 3H), 2,08-1,86 (м, 8H), 1,85-1,74 (м, 5H), 1,69-1,59 (м, 2H)</p>

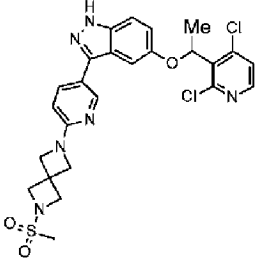
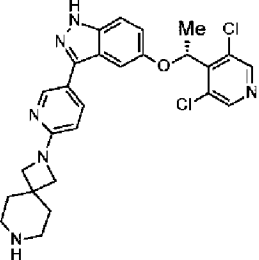
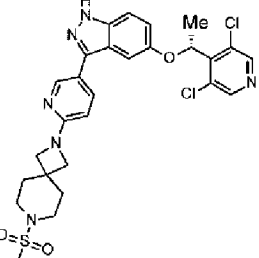
Примеры 96-140 синтезируют с применением описанных выше процедур.

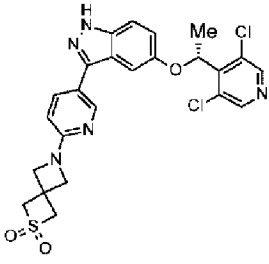
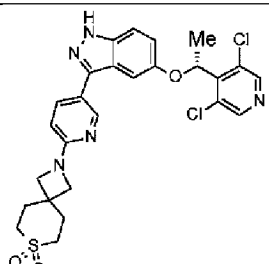
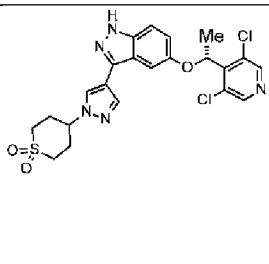
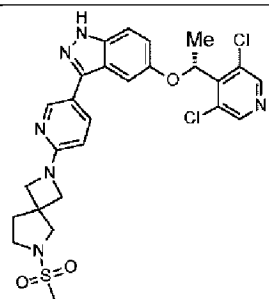
<p>Пример 96</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(1-метил-1,6-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=495,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,00$ (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$</p>
--	---	---

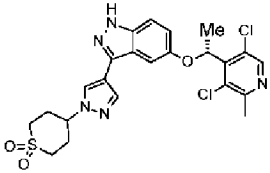
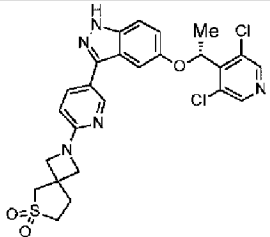
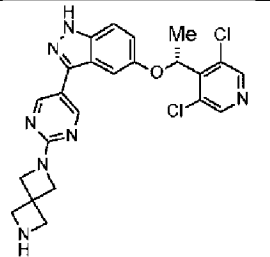
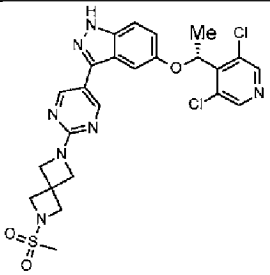
<p>диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,23 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,03 (д, J=9,7 Гц, 2H), 2,48-2,37 (м, 5H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 97 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-4-метил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-2-он</p>		<p>ЖХМС: m/z=566,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,97 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,99 (шд, J=13,7 Гц, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,80-1,64 (м, 7H)</p>
<p>Пример 98 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,4-диметил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-2-он</p>		<p>ЖХМС m/z=580,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,99 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (шд, J=14,7 Гц, 2H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,78-2,71 (м, 5H), 2,27 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 5H)</p>
<p>Пример 99 3-[6-(1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС m/z=481,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,99 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (дд, J=0,7, 2,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,84 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=0,6, 8,6 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,7 Гц, 2H), 4,03 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,38 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,55-2,51 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>

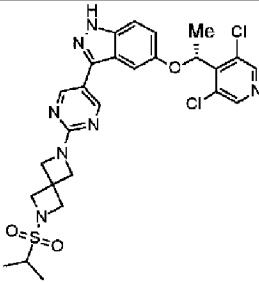
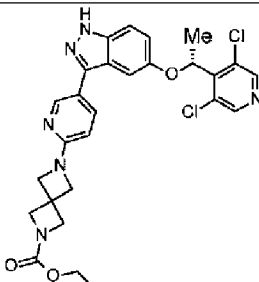
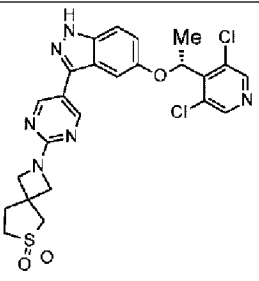
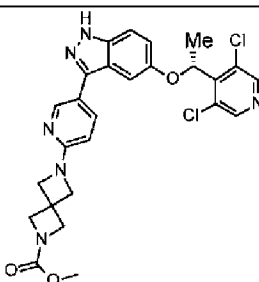
<p>Пример 100 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(1-метилсульфонил-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС $m/z=559,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,01$ (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,53 (дд, $J=0,6, 2,3$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,11 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,21 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 3,87 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,64 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 101 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-метил-2-пиридил]морфолин</p>		<p>ЖХМС $m/z=484,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=8,66-8,48$ (м, 3H), 7,82 (дд, $J=0,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,11 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,82-3,73 (м, 4H), 3,17-3,10 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 102 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-морфолино-пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС $m/z=495,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,24$ (шс, 1H), 8,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,27 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,13 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,80-3,67 (м, 8H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 103 4-[6-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-пиридил]морфолин</p>		<p>ЖХМС: $m/z=470$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,03$ (шс, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,35 (шс, 1H), 7,90 (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,83 (шс, 1H), 7,43 (шд, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,07 (шд, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,03 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,81 (т, $J=4,5$ Гц, 4H), 3,25 (шс, 4H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 104 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=472,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,84$ (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,05 (дд,</p>

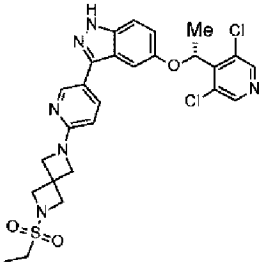
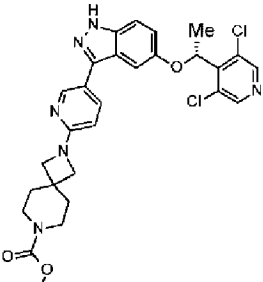
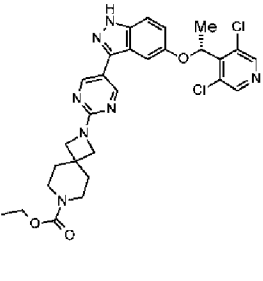
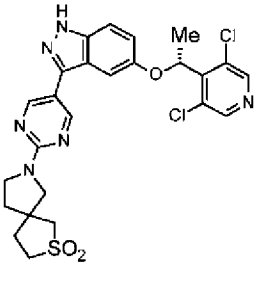
(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-1H-индазол		J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,49 (тд, J=7,9, 15,4 Гц, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,56-3,46 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,11-1,98 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 105 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-метокси-2-пиридил]морфолин		ЖХМС: m/z=500,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,12 (шс, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80-3,71 (м, 4H), 3,42-3,36 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 106 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=458,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,83 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,85 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,08-2,00 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 107 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=573,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,00 (с, 1H), 8,47-8,37 (м, 2H), 7,87 (дд, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 108 5-[1-(2,4-дихлор-3-пиридил)этокси]-3-[1-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]пиразол-		ЖХМС: m/z=513,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,81 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,16 (кв,

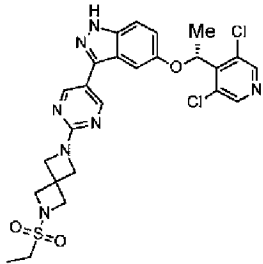
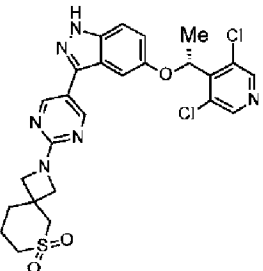
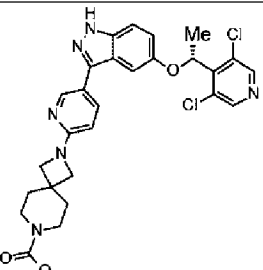
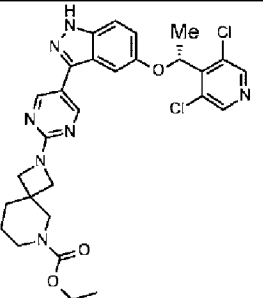
4-ил]-1H-индазол		J=6,7 Гц, 1H), 4,57 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,47 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,25 (тт, J=4,9, 10,0 Гц, 1H), 3,48 (квин, J=6,4 Гц, 1H), 2,84 (шд, J=9,8 Гц, 2H), 2,12-1,96 (м, 6H), 1,79 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Пример 109 5-[1-(2,4-дихлор-3-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=559,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,99 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 110 3-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=509,2 (свободное основание, M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,00 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (дд, J=0,6, 2,3 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,13-6,08 (м, 1H), 3,77 (с, 4H), 2,87 (шс, 4H), 1,84-1,79 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 111 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(7-метилсульфонил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=587,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,98 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 4H), 3,18-3,12 (м, 4H), 2,88 (с, 3H), 1,92-1,85 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)

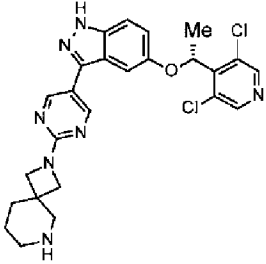
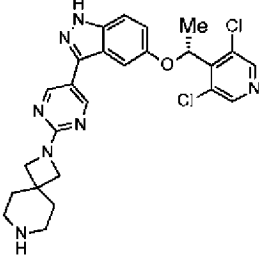
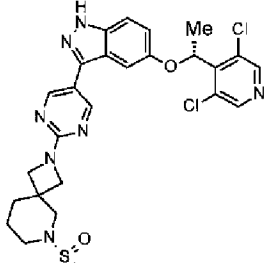
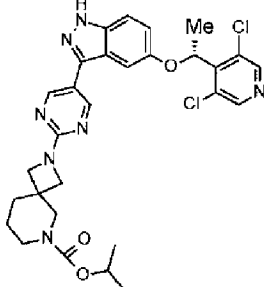
<p>Пример 112 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2λ⁶-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан 2,2-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=530 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,02 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,53 (с, 4H), 4,25 (с, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 113 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-7λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан 7,7-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=558,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,99 (с, 1H), 8,64-8,55 (м, 2H), 8,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 4H), 3,18-3,12 (м, 4H), 2,29-2,22 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 114 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]тиан 1,1-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=506,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,86 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,72 (тт, J=3,7, 10,8 Гц, 1H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 115 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(7-метилсульфонил-2,7-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=573,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,76 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,1, 8,3 Гц, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 5,70 (кв, J=6,2 Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 2,92 (шд, J=10,0 Гц, 2H), 2,75 (квин, J=7,3 Гц, 1H), 2,09-1,87 (м, 8H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,59 (д, J=6,4 Гц, 3H)</p>

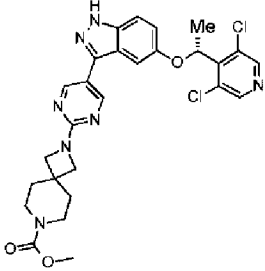
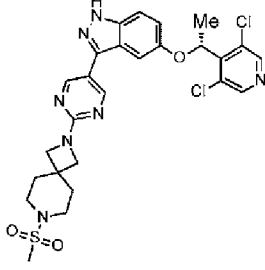
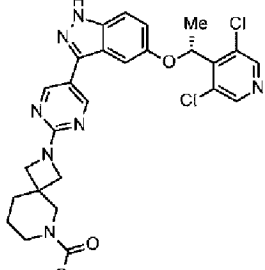
<p>Пример 116 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]тиан 1,1-диоксид</p>		<p>ЖХМС: $m/z=506,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,85$ (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,72 (тт, J=3,7, 10,7 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,48-2,35 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 117 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: $m/z=544,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,01$ (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,07 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,99 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,27 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,50-2,46 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 118 3-[2-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=482,1$ (M+H) (свободное основание); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,16$ (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,70 (шс, 2H), 8,60-8,51 (м, 2H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,30 (с, 4H), 4,22 (с, 4H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 119 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=560$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,13$ (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>

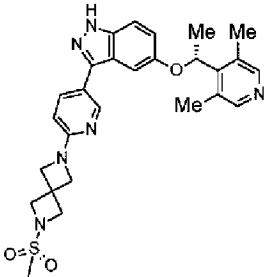
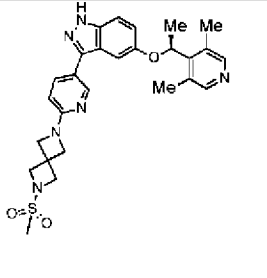
ил]-1H-индазол		
<p>Пример 120</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-(2-изопропилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=588,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=13,14$ (шс, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,29 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,24 (спт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)</p>
<p>Пример 121</p> <p>этил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=553,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=13,00$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=2,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,10 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,14 (с, 4H), 4,13 (шс, 4H), 4,01 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 122</p> <p>2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-6λ^6-тиа-2-азаспиро[3,4]октан-6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: $m/z=545,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=13,14$ (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,48 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,52-2,51 (м, 1H), 2,48 (с, 1H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 123</p> <p>метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=539,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=13,00$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,51 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=2,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=2,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,10 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,14</p>

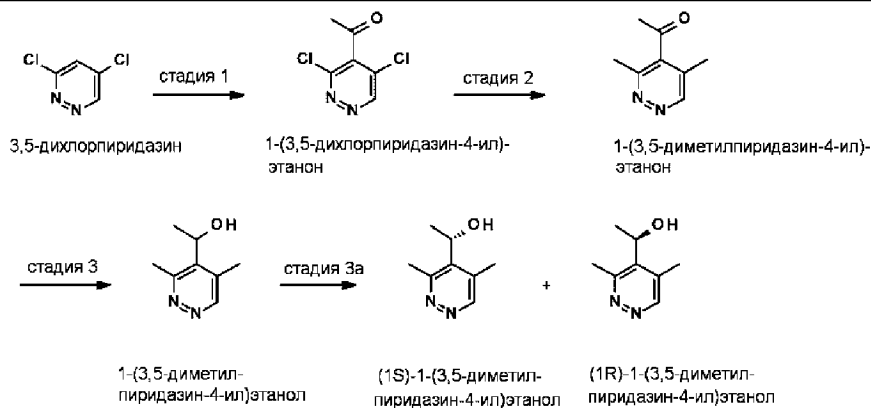
<p>диазаспиро[3,3]гепта н-2-карбоксилат</p>		<p>(с, 8H), 3,57 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 124 5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-3- [6-(2-этилсульфонил- 2,6- диазаспиро[3,3]гепта н-6-ил)-3-пиридил]- 1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=573,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,99 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,14 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,24 (шт, J=7,4 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 125 метил 2-[5-[5-[(1R)- 1-(3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3-ил]-2- пиридил]-2,7- диазаспиро[3,5]нона н-7-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=560,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,97 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,77 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,42-3,36 (м, 4H), 1,77-1,71 (м, 7H)</p>
<p>Пример 126 этил 2-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 2,7- диазаспиро[3,5]нона н-7-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=582,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,11 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 4H), 3,43-3,36 (м, 4H), 1,78-1,71 (м, 7H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 127 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 2λ⁶-тиа-7-</p>		<p>ЖХМС: m/z=559,47 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,09 (с, 1H), 8,78 (д, J=1,0 Гц, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,79-3,58 (м, 4H), 3,31 (с, 5H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,32-2,15 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H),</p>

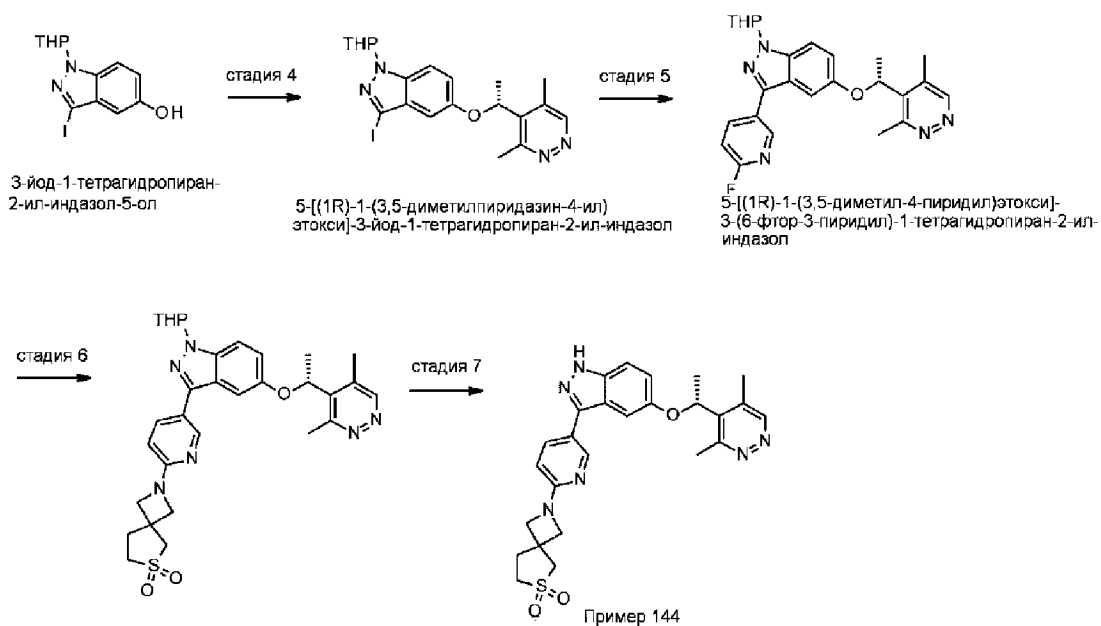
азаспиро[4,4]нонан 2,2-диоксид		1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 128 5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-3- [2-(2-этилсульфонил- 2,6- диазаспиро[3,3]гепта н-6-ил)пиримидин-5- ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=574,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,13 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,28 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,14 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,3 Гц, 3H)
Пример 129 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 6 λ^6 -тиа-2- азаспиро[3,5]нонан 6,6-диоксид		ЖХМС: m/z=559,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,13 (шс, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,08 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,87 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,05 (шс, 2H), 2,00 (шс, 2H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 130 этил 2-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3-ил]-2- пиридил]-2,7- диазаспиро[3,5]нона н-7-карбоксилат		ЖХМС: m/z=581,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,98 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 4H), 3,41-3,38 (м, J=5,1 Гц, 4H), 1,78-1,72 (м, 7H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H)
Пример 131 этил 2-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]-		ЖХМС: m/z=582,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,13 (шс, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,79 (кв, J=8,8 Гц, 4H), 3,57

2,8- диазаспиро[3,5]нона н-8-карбоксилат		(с, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H)
Пример 132 3-[2-(2,8- диазаспиро[3,5]нона н-2-ил)пиримидин-5- ил]-5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол		ЖХМС: m/z=510,2 (свободное основание, M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,15 (шс, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,61 (шс, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,84 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,34 (шс, 2H), 3,02 (шс, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 5H)
Пример 133 3-[2-(2,7- диазаспиро[3,5]нона н-2-ил)пиримидин-5- ил]-5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол		ЖХМС: m/z=510,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,15 (шс, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 4H), 2,77-2,56 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,69-1,63 (м, 4H)
Пример 134 5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-3- [2-(8- метилсульфонил-2,8- диазаспиро[3,5]нона н-2-ил)пиримидин-5- ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=588,1 (свободное основание, M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,12 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 4H), 3,29-3,26 (м, 2H), 3,09 (шт, J=5,3 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,81-1,77 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,63 (шс, 2H)
Пример 135 изопропил 2-[5-[5- [(1R)-1-(3,5-дихлор- 4-пиридил)этокси]- 1H-индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]-		ЖХМС: m/z=596,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,12 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,56 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,81 (тд, J=6,2, 12,4 Гц, 1H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,56

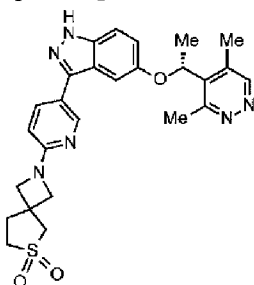
2,8- диазаспиро[3,5]нона н-8-карбоксилат		(с, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,50 (шд, J=3,3 Гц, 2H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 6H)
Пример 136 метил 2-[5-[5-[(1R)- 1-(3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 2,7- диазаспиро[3,5]нона н-7-карбоксилат		ЖХМС: m/z=568,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,11 (шс, 1H), 8,77- 8,73 (м, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,41-3,37 (м, 4H), 1,77- 1,73 (м, 7H)
Пример 137 5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- пиридил)этокси]-3- [2-(7- метилсульфонил-2,7- диазаспиро[3,5]нона н-2-ил)пиримидин-5- ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=559,1 (свободное основание, M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,25 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,21 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,91 (шд, J=8,6 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,41 (с, 4H), 4,15 (с, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,87 (д, J=14,7 Гц, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,37 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,23 (тд, J=3,6, 18,0 Гц, 1H), 1,94-1,75 (м, 6H), 1,31-1,23 (м, 2H), 1,05 (с, 3H), 0,74 (с, 3H).
Пример 138 метил 2-[5-[5-[(1R)- 1-(3,5-дихлор-4- пиридил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 2,8- диазаспиро[3,5]нона н-8-карбоксилат		ЖХМС: m/z=568,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,12 (шс, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,64-3,61 (м, 3H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,55-1,47 (м, 2H)

<p>Пример 139</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-диметил-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=519,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,94$ (с, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,79 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,78 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,41 (с, 6H), 1,64 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 140</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-диметил-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=519,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,94$ (с, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,79 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,78 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,41 (с, 6H), 1,64 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>





Пример 144. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этоксиг]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид



[00608] Стадия 1. 1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанон. К раствору 3,5-дихлорпиридазина (50,0 г, 0,336 моль) в CH_3CN (500 мл) и воде (500 мл) добавляют 2-оксопропановую кислоту (37,0 г, 0,403 моль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (136,0 г, 0,504 моль) и AgNO_3 (11,4 г, 0,067 моль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 6 ч. После завершения, реакцию охлаждают до комнатной температуры, и АЦН удаляют. Водный раствор экстрагируют EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×300 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =4/1) с получением 1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанона в виде светло-желтого твердого вещества (35,0 г, 56%). ЖХМС $m/z=191$ ($\text{M}+1$).

[00609] Стадия 2. 1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этанон. К раствору 1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанона (35,0 г, 0,184 моль) в диоксане (700 мл) и воде (35 мл) добавляют 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксагриборинан (157 мл, 3,5 моль/л в ТГФ, 0,552 моль), K_2CO_3 (63,5 г, 0,460 моль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,3 г, 0,0074 моль). Смесь перемешивают в течение 36 ч при 110°C в атмосфере N_2 . После завершения, реакцию охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/ MeOH =60/1) с получением коричневого масла (17,5 г, 63,2%). ЖХМС m/z - 151 ($\text{M}+1$).

[00610] Стадия 3. 1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этанол. К раствору 1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этанола (17,5 г, 0,12 моль) в ТГФ (180 мл) добавляют NaBH_4 (5,06 г, 0,132 моль) при 0°C , затем MeOH (18 мл) добавляют по каплям при той же температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C . После завершения реакции, диоксид кремния (80 г) добавляют к смеси при 0°C и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/ MeOH =40/1) с получением светло-коричневого твердого вещества, дающего рацемический продукт 1-6 (9,5 г, 52,0% выход). Рацемат разделяют СЖХ с получением пика 1 (4,0 г, 23% выход, S-энантиомер) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=153[M+1]$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (с, 1H), 5,31-5,26 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,49 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), $[\alpha]_D=47,092$. Пик 2 (4,3 г, 24% выход, R-энантиомер) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=153 (M+1)$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 5,30-5,25 (м, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,48 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), $[\alpha]_D=+44,534$.

[00611] Стадия 4. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ола (678 мг, 1,97 ммоль) и (S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этанола (200 мг, 1,31 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют PPh_3 (517 мг, 2,62 ммоль) при 0°C под N_2 . Затем раствор DIAD (398 мг, 1,70 ммоль, 1,3 экв) в ТГФ (2,5 мл) добавляют по каплям, и полученную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После завершения, растворитель реакции удаляют. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ТГФ=3/1) с получением белого твердого вещества (53% выход). ЖХМС $m/z=479 (M+1)$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,86 (кв, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,76 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,40-2,21 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,68-1,66 (м, 4H), 1,65-1,54 (м, 2H).

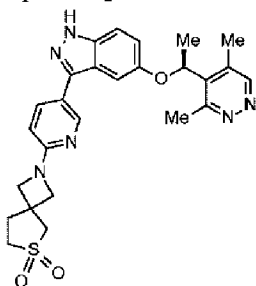
[00612] Стадия 5. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметил-4-пиридил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (500 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (439 мг, 1,57 ммоль, 1,5 экв) в диоксане (5,0 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляют K_2CO_3 (288 мг, 2,09 ммоль, 2,0 экв) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,1w/w). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 90°C под защитой N_2 . После завершения реакции, твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =3/7) с получением желтого твердого вещества (410 мг, 88%). ЖХМС $m/z=448 (M+1)$.

[00613] Стадия 6. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметил-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6 λ^6 -тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид. К раствору продукта со стадии 5 (160 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв) в DMSO (3,0 мл) добавляют DIEA (231 мг, 1,79 ммоль, 5,0 экв) и 6 λ^6 -тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид

гидрохлорид (106 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100°C под N₂. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают насыщенным раствором соли (2×15 мл). Органический слой концентрируют, и неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (EtOAc) с получением желтого твердого вещества (120 мг, 57%). ЖХМС m/z=589 (M+1).

[00614] Стадия 7. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид. К раствору продукта со стадии 6 (110 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. После завершения, раствор концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют EtOAc (10 мл) и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл). Органический слой концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; элюирование градиентом 40% MeCN в воде до 60% MeCN в воде в течение периода 8 мин, где оба растворителя содержат 0,05% NH₃·H₂O) с получением белого твердого вещества (58 мг, 62%). ЖХМС m/z=505[M+1]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,07-3,97 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,28-3,24 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 145. 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид



[00615] Стадия 1. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору (R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этанола (200 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв) и 3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ола (678 мг, 1,97 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (7,5 мл) добавляют PPh₃ (862 мг, 3,28 ммоль, 2,5 экв) при 0°C под N₂. Затем, раствор DIAD (398 мг, 1,97 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (2,5 мл) добавляют по каплям, и полученную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ТГФ=3/1) с получением белого твердого вещества (56% выход). ЖХМС m/z=479 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,86 (кв, J=4,0 Гц, 1H), 5,76 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 2H), 1,68-1,66 (м, 4H), 1,65-1,54 (м, 2H).

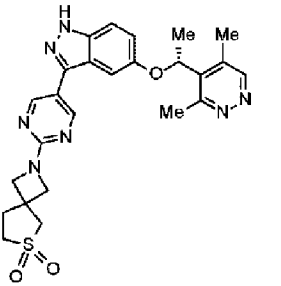
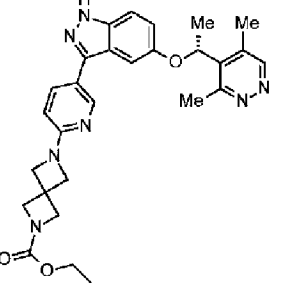
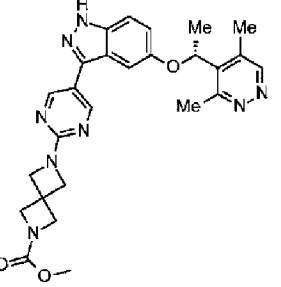
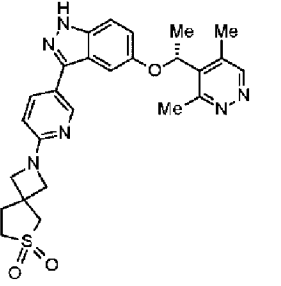
[00616] Стадия 2. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-пиридил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-

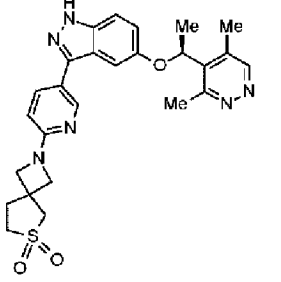
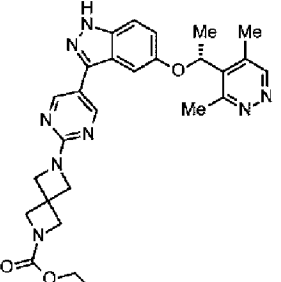
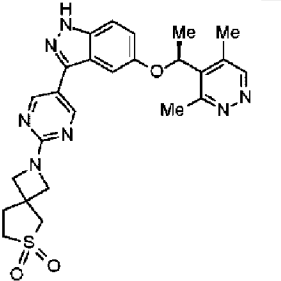
ил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (900 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (545 мг, 2,44 ммоль, 1,3 экв) в диоксане (30,0 мл) и H₂O (3 мл) добавляют K₂CO₃ (518,6 мг, 3,76 ммоль, 2,0 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (153 мг, 0,19 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 90°C под защитой N₂. После завершения реакции, твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1/1) с получением продукта Примера 7с (800 мг, 95,0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=448 (M+1).

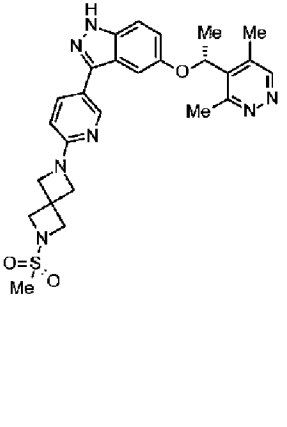
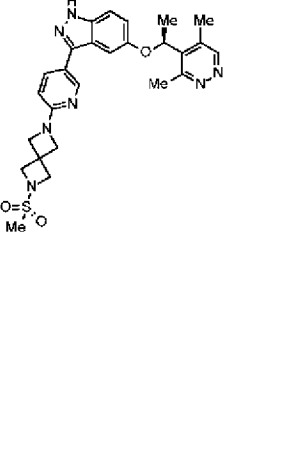
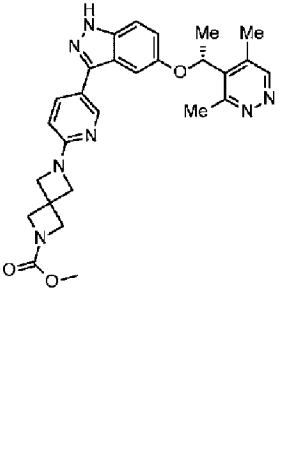
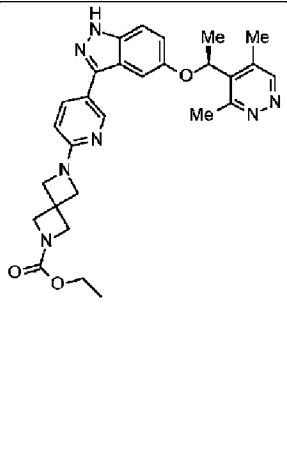
[00617] Стадия 3: 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид. К раствору 5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-пиридил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (170 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв) в ДМСО (5,0 мл) добавляют DIEA (245 мг, 1,90 ммоль, 5,0 экв) и 6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид гидрохлорид (90 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 105°C под N₂. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают насыщенным раствором соли (2×15 мл). Органический слой концентрируют, и продукт очищают преп-ТСХ (EtOAc) с получением желтого твердого вещества (170 мг, 76%). ЖХМС m/z=589 [M+1].

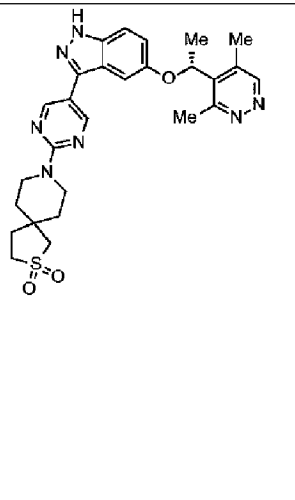
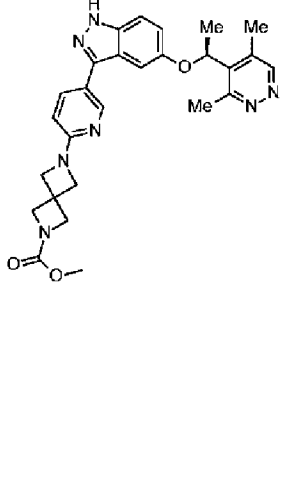
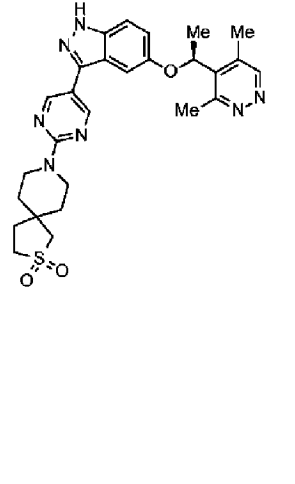
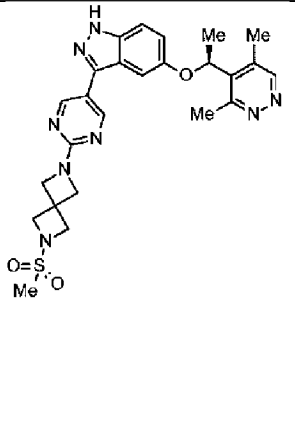
[00618] Стадия 3: 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид. К раствору 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметил-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октана 6,6-диоксида (170 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляют TFA (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. После завершения, раствор концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывают MeOH (5 мл), и NaHCO₃ (избыток) добавляют к раствору, который перемешивают при к.т. в течение 20 мин. Затем добавляют ДХМ (20 мл), осадок отфильтровывают, и фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; элюирование градиентом 20% MeCN в воде до 56% MeCN в воде в течение периода более 8 мин, где оба растворителя содержат 0,05% NH₃·H₂O) с получением белого твердого вещества (45 мг, 31%). ЖХМС m/z=505 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,03-7,02 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,88 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,26 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,50-2,47 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).

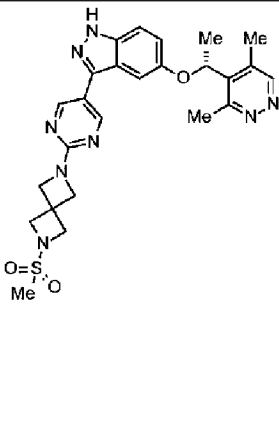
Примеры 141-156 синтезируют с применением методик и промежуточных соединений, описанных для примера 144 и примера 145.

<p>Пример 141 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- диметилпиридазин-4- ил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 6λ⁶-тиа-2- азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=506 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,91 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,08 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,26 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,50-2,48 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 142 этил 6-[5-[5-[(1R)-1- (3,5- диметилпиридазин-4- ил)этокси]-1H- индазол-3-ил]-2- пиридил]-2,6- диазаспиро[3,3]гептан -2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=514 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J= 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,88 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 8H), 4,02 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 143 метил 6-[5-[5-[(1R)-1- (3,5- диметилпиридазин-4- ил)этокси]-1H- индазол-3- ил]пиримидин-2-ил]- 2,6- диазаспиро[3,3]гептан -2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=501,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,90 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,57 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 144 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- диметилпиридазин-4- ил)этокси]-1H- индазол-3-ил]-2- пиридил]-6λ⁶-тиа-2- азаспиро[3,4]октан</p>		<p>ЖХМС: m/z=505 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,07-3,97 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,28- 3,24 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,50-2,44 (м,</p>

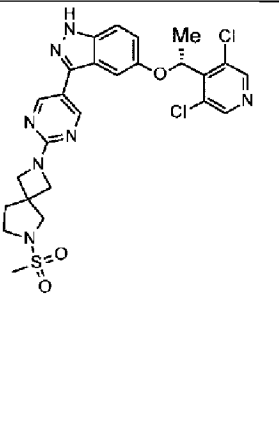
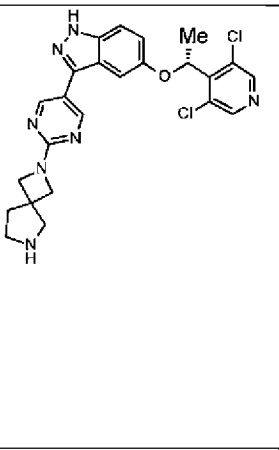
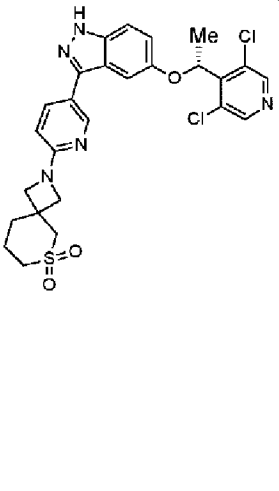
6,6-диоксид		2H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).
<p>Пример 145</p> <p>2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=506 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,03-7,02 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,88 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,26 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,50-2,47 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 146</p> <p>этил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=515,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,92 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (с, 4H), 4,13 (с, 4H), 4,02 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (т, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 147</p> <p>2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан 6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=506 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,48 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,13~7,12 (м, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,93 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,08 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,26 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,50~2,48 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>

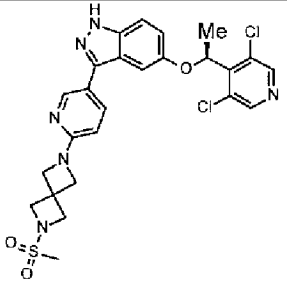
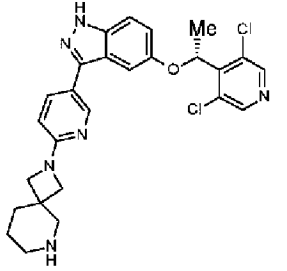
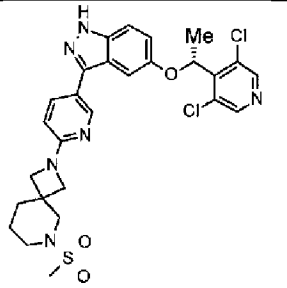
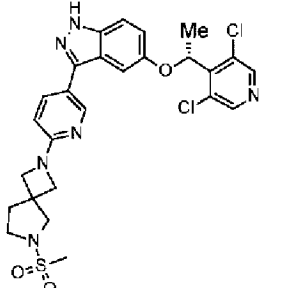
<p>Пример 148</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=520,6$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,99 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,87 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 149</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=520,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,99 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,87 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 150</p> <p>метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=500,6$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,87 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,15 (с, 8H), 3,57 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 151</p> <p>этил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=514,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,99 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,88 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 8H), 4,02 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)</p>

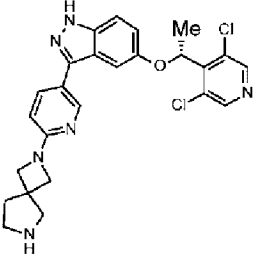
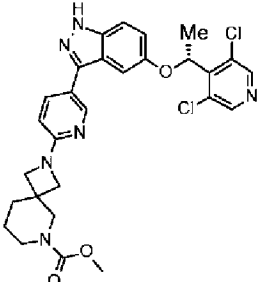
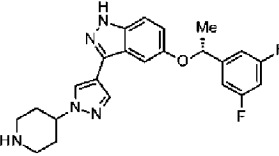
<p>Пример 152</p> <p>8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декан 2,2-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=534,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 7,41 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 5,63 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,38-4,34 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 2H), 3,23 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,18 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 5H)</p>
<p>Пример 153</p> <p>метил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=500,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,99 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,15 (с, 8H), 3,57 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 154</p> <p>8-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4,5]декан 2,2-диоксид</p>		<p>ЖХМС: m/z=534,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,90 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,21-3,19 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 5H)</p>
<p>Пример 155</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=521,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,90 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>

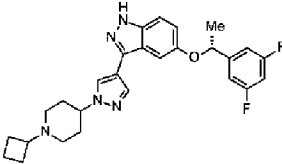
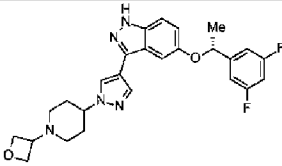
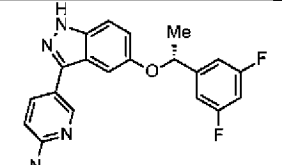
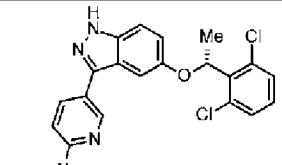
<p>Пример 156</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=521,4$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,14 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 5,91 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,29 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).</p>
--	---	---

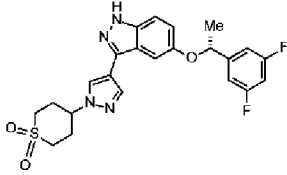
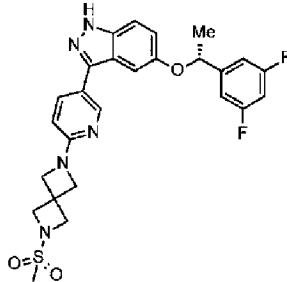
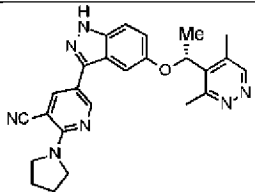
Примеры 157-165 синтезируют с применением методик и промежуточных соединений, описанных ранее.

<p>Пример 157</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[2-(7-метилсульфонил-2,7-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=574,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=10,50$ (шс, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,41 (с, 2H), 7,37 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 2H), 6,04 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,23-4,12 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,48 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,27 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,81 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 158</p> <p>3-[2-(2,7-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)пиримидин-5-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=496,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,70$ (с, 2H), 8,47 (с, 2H), 7,45 (дд, $J=0,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,15 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=1,7$ Гц, 4H), 3,20 (с, 2H), 3,07 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,18 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 159</p> <p>2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6λ^6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан 6,6-диоксид</p>		<p>ЖХМС: $m/z=558,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,98$ (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,51 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,11 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,80 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,01 (шс, 2H), 1,96 (шд, $J=5,1$</p>

<p>Пример 160</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС: m/z=559,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,99 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 161</p> <p>3-[6-(2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=509 (M+H)+ (свободное основание); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,04 (шс, 1H), 8,72 (шс, 2H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (дд, J=0,6, 2,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,96-3,90 (м, 2H), 3,77 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,03 (шс, 2H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 5H)</p>
<p>Пример 162</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(8-метилсульфонил-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=587,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,98 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (с, 1H), 7,85 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (шд, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (шс, 1H), 7,09 (шд, J=8,9 Гц, 1H), 6,55 (шд, J=8,6 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 3,74 (кв, J=8,0 Гц, 4H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,09 (шс, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,75 (шд, J=6,2 Гц, 5H), 1,62 (шс, 2H)</p>
<p>Пример 163</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(7-метилсульфонил-2,7-диазаспиро[3,4]октан-3-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z= 573,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ=8,47 (с, 2H), 8,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=0,7, 8,7 Гц, 1H), 6,13 (кв,</p>

2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		J=6,7 Гц, 1H), 4,10-4,08 (м, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,46 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,29 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 164 3-[6-(2,7-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=495,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ=8,47 (с, 2H), 8,45 (дд, J=0,7, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=0,5, 9,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=0,7, 8,7 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,13 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,41 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,40 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 165 метил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилат		ЖХМС: m/z=(M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,98 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,69-3,65 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,55-1,46 (м, 2H)
Пример 166 5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-3-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=424,2 (M+H) (свободное основание); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,80 (шс, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,23 (шд, J=6,5 Гц, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 5,69 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 4,39 (тт, J=4,0, 11,1 Гц, 1H), 3,24 (шд, J=12,3 Гц, 2H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,15-1,95 (м, 4H), 1,58 (д, J=6,4 Гц, 3H)

<p>Пример 167</p> <p>3-[1-(1-циклобутил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=478,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,76$ (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=2,1, 8,3$ Гц, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 5,70 (кв, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 2,92 (шд, $J=10,0$ Гц, 2H), 2,75 (квин, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,09-1,87 (м, 8H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,59 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 168</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-3-[1-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=480,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,72$ (шс, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,16 (шд, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,07-6,96 (м, 2H), 5,63 (кв, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,49 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,39 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 3,38 (квин, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,76 (шд, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,08-1,85 (м, 6H), 1,52 (д, $J=6,2$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 169</p> <p>3-[6-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z= 448,2$ (M+H) (свободное основание); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,99$ (шс, 1H), 8,60 (дд, $J=0,6, 2,2$ Гц, 2H), 7,99 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,53 (дд, $J=0,5, 8,7$ Гц, 1H), 5,69 (кв, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=3,1$ Гц, 8H), 1,57 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 170</p> <p>5-[(1R)-1-(2,6-дихлорфенил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-</p>		<p>ЖХМС: $m/z= 558,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=12,95$ (с, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 7,85 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,12 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H),</p>

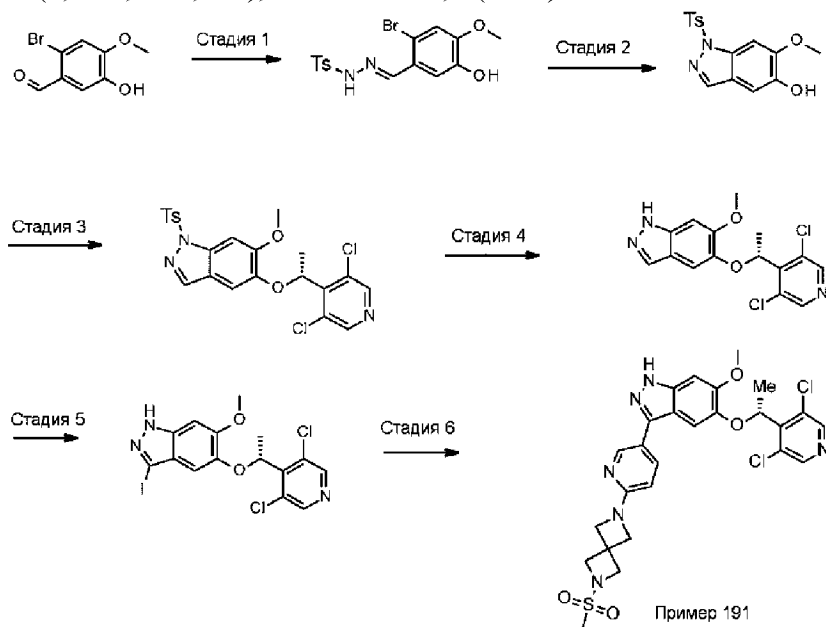
индазол		3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 171 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиразол-1-ил]тиан-1,1-диоксид		ЖХМС: m/z= 473,1 (M+H) (свободное основание); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,64 (шс, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 5,70 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 4,70 (тт, J=3,6, 10,6 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,45-2,37 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,2 Гц, 3H)
Пример 172 5-[(1R)-1-(3,5-дифторфенил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=526,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,98 (шс, 1H), 8,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,69 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,4 Гц, 3H)
Пример 173 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=430,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,12 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,91 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 3,75 (т, J=6,4 Гц, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,99-1,96 (м, 4H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H)

Синтез (R)-1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанола и (S)-1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанола.

[00619] Стадия 1. 1-(3,5-Дихлорпиридазин-4-ил)этенон. К раствору 3,5-дихлорпиридазина (25,0 г, 168,9 ммоль), 2-оксипропановой кислоты (18,6 г, 202,7 ммоль) в MeCN (200 мл)/H₂O (200 мл) добавляют AgNO₃ (5,74 г, 33,8 ммоль) и K₂S₂O₈ (68,4 г, 253,4 ммоль). Смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 8 ч. После завершения реакции, MeCN удаляют в вакууме и полученный водный раствор доводят до pH=7-8 насыщенным водным NaHCO₃. Раствор экстрагируют этилацетатом (400 мл x 2). Органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/ПЭ=1:4) с получением

светло-желтого твердого вещества (14,0 г, 43% выход). ЖХМС=191 (M+1).

[00620] Стадия 2. К раствору 1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанола (14,0 г, 73,3 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют NaBH_4 (3,06 г, 80,6 ммоль) при -10°C и перемешивают в течение 10 мин. После завершения реакции, раствор добавляют к ДХМ (300 мл)/насыщенному NH_4Cl (100 мл). Органический слой отделяют, сушат over Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/ПЭ= 1:3) с получением рацемата, который разделяют хиральной ВЭЖХ с получением (R)-1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанола (4,0 г, 28,6; $[\alpha]_D^{20}=+8,1$) и (S)-1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этанола (3,4 г, 24,3%; $[\alpha]_D^{20}=-11,9$) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,05 (с, 1H), 5,70-5,49 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 1,68 (д, $J=6,9$ Гц, 3H); ЖХМС=193,1 (M+1).



Пример 191. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол.

[00621] Стадия 1. (E)-N'-(2-Бром-5-гидрокси-4-метоксибензилиден)-4-метилбензолсульфоногидразид. *p*-Толуолсульфонил гидразид (0,56 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв) добавляют к раствору 2-бром-5-гидрокси-4-метокси-бензальдегида (0,7 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (7,0 мл) при кт. Полученную смесь нагревают при 60°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждают до кт и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл), затем добавляют гептан (80 мл) с получением светло-желтого твердого вещества (1,21 г, 100%). ЖХМС: $m/z=399,0$ (M+H).

[00622] Стадия 2. 6-Метокси-1-тозил-1H-индазол-5-ол. Оксид меди(I) (0,22 г, 1,5 ммоль, 0,5 экв) добавляют к раствору (E)-N'-(2-бром-5-гидрокси-4-метоксибензилиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (1,2 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв) в изоамиловом спирте (30 мл) при комнатной температуре. После нагревания при 132°C в течение 2 часов, смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (80 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и

фильтруют. Фильтрат концентрируют в силикагель (8,0 г) и очищают на автоматизированной системе очистки Biotage (Biotage Sfär Silica, 50 g; 0% - 100% этилацетат в гептане) с получением светло-желтого твердого вещества (0,66 г, 70% выход). ЖХМС: $m/z=319,1$ (M+H).

[00623] Стадия 3. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1-тозил-1H-индазол. (1S)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этил]метансульфонат (0,57 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв) и карбонат цезия (1,03 г, 3,2 ммоль, 1,5 экв) добавляют к раствору 6-метокси-1-тозил-1H-индазол-5-ола (0,67 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв) в ацетонитриле (21 мл) при комнатной температуре. После нагревания при 90°C в течение ночи, смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в силикагель (6,0 г) при пониженном давлении. Продукт очищают на автоматизированной системе очистки Biotage (диоксид кремния Sorbtech, 40 г), элюируя градиентом 0% - 60% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (0,71 г, 70% выход). ЖХМС $m/z=492,1$ (M+H).

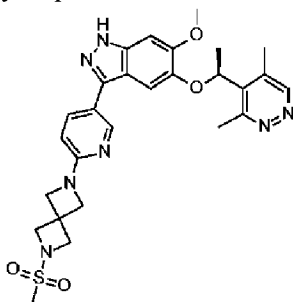
[00624] Стадия 4. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол. 1M Фторид тетрабутиламмония в ТГФ (7,2 мл, 7,2 ммоль, 18,0 экв) добавляют к раствору (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1-тозил-1H-индазола (0,20 г, 0,4 ммоль, 1,0 экв) в тетрагидрофуране (4 мл) при комнатной температуре. После нагревания при 50°C в течение 4 дней, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток концентрируют в силикагеле (2,0 г) и очищают на автоматизированной системе очистки Biotage (диоксид кремния Sorbtech, 12 г), элюируя градиентом 0% - 100% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (74,7 мг, 54%). ЖХМС $m/z=338,0$ (M+H).

[00625] Стадия 5. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-6-метокси-1H-индазол. Гидроксид калия (27,9 мг, 0,50 ммоль, 2,25 экв) и йод (84,1 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв) добавляют к раствору (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазола (74,7 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв) в N, N-диметилформамиде (2,2 мл) при 0°C. Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакцию разбавляют этилацетатом (10 мл) и промывают водой (4×5 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в силикагеле (1,5 г) при пониженном давлении. Продукт очищают на автоматизированной системе очистки Biotage (диоксид кремния Sorbtech, 12 г), элюируя градиентом 0% - 100% этилацетат в гептане с получением не совсем белого твердого вещества (80 мг, 77%). ЖХМС $m/z=463,9$ (M+H).

[00626] Стадия 6. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол. Смесь (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-йод-6-метокси-1H-индазола (80 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв), 2-метилсульфонил-6-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептана (71,9 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв), тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (20,0 мг, 0,02 моль, 0,1 экв) и карбоната калия (47,6 мг, 0,35 ммоль, 2,0 экв) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (0,4 мл) продувают азотом в

течение 10 минут. После нагревания в течение 10 часов при 100°C, реакцию охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (10 мл) и промывают водой (4 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении в силикагель (1 г). Продукт очищают на автоматизированной системе очистки Biotage (диоксид кремния Sorbtech, 4 г), элюируя градиентом 0% - 100% этилацетат в гептане, затем градиентом 0% - 10% метанол в этилацетате с получением белого твердого вещества (31,0 мг, 31% выход, 98,1%). ЖХМС $m/z=589,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=12,81$ (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,45 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,99-5,93 (м, 1H), 4,16 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 192. 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



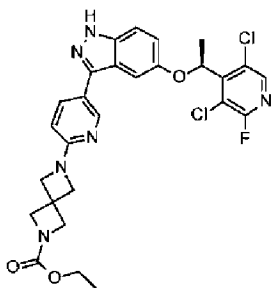
[00627] Стадия 1. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (150 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (86 мг, 0,38 ммоль, 1,3 экв) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) добавляют K_2CO_3 (122 мг, 0,88 ммоль, 3,0 экв) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 90°C под защитой N_2 . После завершения реакции, твердое вещество отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=30/1) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (130 мг, 92%). ЖХМС $m/z=478,4$ (M+1).

[00628] Стадия 2: 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору продукта со стадии 1 (130 мг, 0,27 ммоль) и 2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептана, соли ТФК (95 мг, 0,33 моль) в ДМСО (5 мл) добавляют DIEA (176 мг, 1,36 ммоль, 5,0 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100°C. После завершения реакции, смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 3). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением коричневого твердого вещества (122 мг, 69,6%). ЖХМС $m/z=634,4$ (M+1).

[00629] Стадия 3. 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол. К раствору

продукта со стадии 2 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (1 мл), перемешивают при кт в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывают MeOH (3 мл), и добавляют избыток NaHCO₃. Смесь перемешивают в течение 20 минут, затем добавляют ДХМ (30 мл). Твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; элюирование градиентом 35% MeCN в воде до 50% MeCN в воде в течение периода 8 мин, где оба растворителя содержат 0,05% NH₃·H₂O) с получением светло-красного твердого вещества (30,4 мг, 35%). ЖХМС m/z=550,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 5,79 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 193. Этил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептане-2-карбоксилат

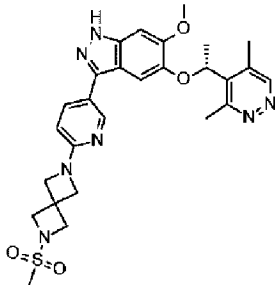


[00630] Стадия 1. [6-(2-этоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновая кислота. К раствору этил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата, соли ТФК (400 мг, 2,35 ммоль, 1,0 экв) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (524 мг, 2,35 ммоль, 1,0 экв) в ДМСО (6 мл) добавляют DIEA (1,52 г, 11,75 ммоль, 5,0 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 110°C. После завершения реакции, смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл × 3). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением а желтого масла (150 мг, 17%). ЖХМС m/z=292 (M+1).

[00631] Стадия 2. Этил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат. К раствору 5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (138 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв) и [6-(2-этоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты (75 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляют K₂CO₃ (71 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 90°C под защитой N₂. После завершения реакции, смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=30/1) с получением желтого масла (75 мг, 44,4%). ЖХМС m/z=655,3 (M+1).

[00632] Стадия 3. Этил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат. К раствору продукта со стадии 2 (70 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывают MeOH (3 мл), NaHCO₃ (избыток) добавляют к раствору и перемешивают в течение 20 минут при кт, затем добавляют ДХМ (20 мл). Твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением белого твердого вещества (25,3 мг, 41,5%). ЖХМС m/z=571,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,88 (дд, J=1,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 8H), 4,01 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,7 (т, J=7,2 Гц, 3H).

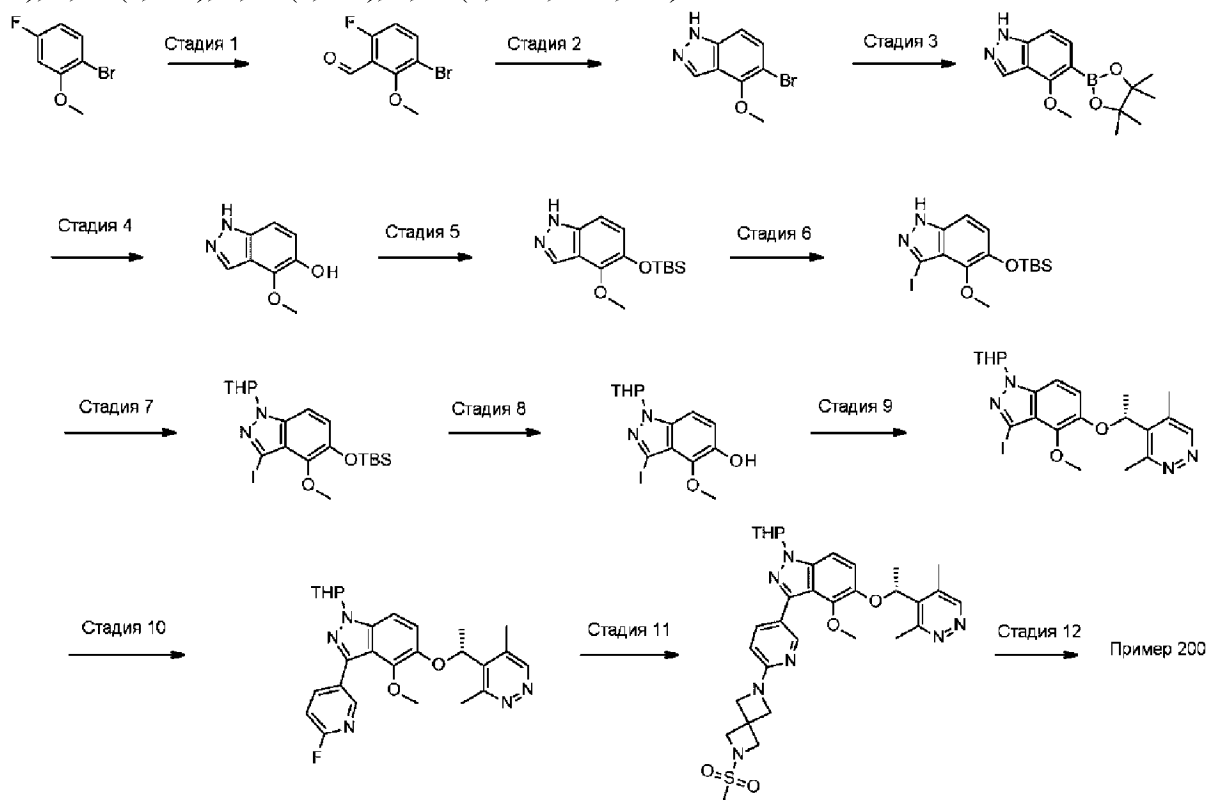
Пример 194. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



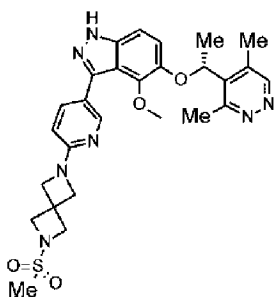
[00633] Стадия 1. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (135 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (89 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв) в диоксане (2,0 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляют K₂CO₃ (110 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 20% масс.) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 ч при 90°C под защитой N₂. После завершения реакции, твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением не совсем белого твердого вещества (120 мг, 94,6%). ЖХМС m/z=478,3 (M+1).

[00634] Стадия 2. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору Примера 79с (110 мг, 0,230 ммоль, 1,0 экв) и 2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептана, соли ТФК (100 мг, 0,345 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляют DIEA (148 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 110°C. После завершения реакции, смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 5). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением желтого твердого вещества (93 мг, 63,7%). ЖХМС m/z=634,4 (M+1).

[00635] Стадия 3. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол. К раствору продукта со стадии 2 (83 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 3 ч. После завершения реакции, смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт подщелачивают насыщенным раствором NaHCO_3 , и затем экстрагируют в ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; элюирование градиентом 15% MeCN в воде до 30% MeCN в воде в течение периода 11 мин, оба растворителя содержат 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением белого твердого вещества (40,6 мг, 56,2%). ЖХМС: $m/z=550,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,78 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,79 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,65 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).



Пример 200. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол



[00636] Стадия 1. 3-Бром-6-фтор-2-метокси-бензальдегид. К раствору 1-бром-4-фтор-2-метокси-бензол (85,0 г, 0,42 моль, 1,0 экв) в ТГФ (1 л) добавляют LDA (2 моль/л, 250 мл, 0,50 моль, 1,2 экв) по каплям в течение 30 мин при -70°C . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. Затем ДМФ (42,4 г, 0,58 моль, 1,4 экв) добавляют к раствору по каплям при -70°C . Реакционную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при той же температуре. Реакционную смесь затем гасят водным раствором HCl (4 моль/л, 300 мл) и экстрагируют этилацетатом (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H_2O (500 мл), насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10) с получением светло-желтого твердого вещества (80,0 г, 82,8% выход). ЖХМС $m/z=233$ (M+1).

[00637] Стадия 2. 5-Бром-4-метокси-1H-индазол. К раствору 3-бром-6-фтор-2-метокси-бензальдегида (38,0 г, 0,16 моль) в ДМСО (450 мл) добавляют $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (57,1 г, 1,14 моль, 7,0 экв). Смесь нагревают до 125°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют H_2O (1 л), и экстрагируют этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют этилацетатом/петролейным эфиром (1/10) с получением коричневого твердого вещества (5,0 г, 13,5%). ЖХМС $m/z=227,1$ (M+1).

[00638] Стадия 3. 4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. К раствору 5-бром-4-метокси-1H-индазола (2,5 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв) в диоксане (50 мл) добавляют KOAc (3,24 г, 33,0 ммоль, 3,0 экв) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,6 г, 2,2 ммоль, 0,2 экв). Смесь перемешивают в течение 24 ч при 90°C и затем концентрируют с получением коричневого неочищенного продукта (3,5 г); ЖХМС $m/z=275,2$ (M+1). Этот продукт используют непосредственно на следующей стадии.

[00639] Стадия 4. 4-Метокси-1H-индазол-5-ол. Раствор 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (3,5 г) в ТГФ (20 мл) добавляют NaOH (0,4 г) и H_2O_2 (30% водн., 3,7 г) при 0°C . Полученную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, гасят 50 мл насыщенного водного NaHSO_3 (30 мл), и затем экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле элюируют этилацетатом/петролейным эфиром (1:1) с получением светло-коричневого твердого вещества (700 мг, 38,8% выход). ЖХМС $m/z=165$ (M+1).

[00640] Стадия 5. трет-Бутил-[(4-метокси-1H-индазол-5-ил)окси]-диметил-силан. К раствору 4-метокси-1H-индазол-5-ола (0,86 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (10 мл) добавляют TBSCl (1,73 г, 21 ммоль, 4,0 экв) и имидазол (1,43 г, 21 ммоль, 4 экв). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят 50 мл H_2O и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (этилацетат/петролейный эфир =1:1) с получением желтого

твердого вещества (800 мг, 54,9% выход). ЖХМС $m/z=279,2$ (M+1).

[00641] Стадия 6. трет-бутил-[(3-йод-4-метокси-1H-индазол-5-ил)окси]-диметил-силан. К раствору трет-бутил-[(4-метокси-1H-индазол-5-ил)окси]-диметил-силана (0,74 г, 2,66 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (15 мл) добавляют NIS (598 мг, 2,66 ммоль, 1,0 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 0°C. Реакционную смесь затем разбавляют H₂O (50 мл), и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле элюируют этилацетатом/петролевым эфиром (5:1) с получением не совсем белого твердого вещества (570 мг, 53%). ЖХМС $m/z=405,1$ (M+1).

[00642] Стадия 7. трет-Бутил-(3-йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)окси-диметил-силан. К раствору трет-бутил-[(3-йод-4-метокси-1H-индазол-5-ил)окси]-диметил-силана (0,58 г, 1,43 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (15 мл) добавляют 3,4-дигидро-2H-пиран (241 мг, 2,87 ммоль, 2,0 экв) и TsOH (74 мг, 0,43 моль, 0,3 экв) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 50°C, гасят 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле элюируют этилацетатом/петролевым эфиром (10:1) с получением не совсем белого твердого вещества (500 мг, 82,8%). ЖХМС $m/z=489,2$ (M+1).

[00643] Стадия 8. 3-Йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ол. К раствору трет-бутил-(3-йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)окси-диметил-силана (0,8 г, 1,64 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (15 мл) добавляют TBAF (1 моль/л в ТГФ, 1,8 мл, 1,8 ммоль, 1,1 экв) при кт. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч, разбавляют H₂O (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле элюируют этилацетатом/петролевым эфиром (5:1) с получением не совсем белого твердого вещества (450 мг, 73,4%). ЖХМС $m/z=375,1$ (M+1).

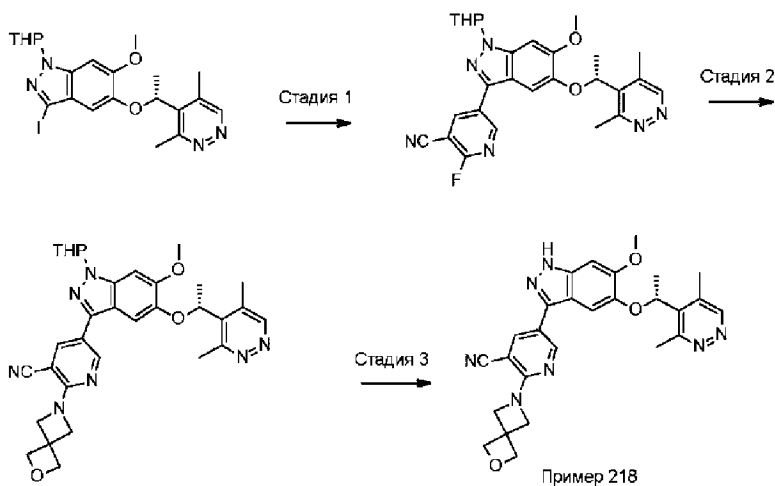
[00644] Стадия 9. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 3-йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ола (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (2 мл) добавляют PPh₃ (70 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв) и DEAD (35 мг, 0,2 ммоль, 1,4 экв) при 0°C. Смесь нагревают до кт, перемешивают в течение 16 ч и затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (этилацетат/петролевым эфиром=1:2) с получением светло-коричневого твердого вещества (40 мг, 58,9%). ЖХМС $m/z=509,2$ (M+1).

[00645] Стадия 10: 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-йод-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (90

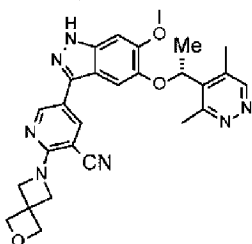
мг, 0,18 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляют 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (59 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв), Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,055 ммоль, 0,3 экв) и K₂CO₃ (49 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв) при 25°C под защитой N₂. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, охлаждают до кт, разбавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (этилацетат/петролейный эфир=3:1) с получением светло-коричневого твердого вещества (70 мг, 82,8%). ЖХМС m/z=478,3 (M+1).

[00646] Стадия 11. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)этокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-(6-фтор-3-пиридил)-4-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв) в ДМСО (4 мл) добавляют 2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан (182 мг, 0,66 ммоль, 4,4 экв) и DIEA (190 мг, 1,5 ммоль, 10 экв) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 130°C в течение 10 ч, охлаждают до кт и гасят водой (15 мл). Осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат под вакуумом с получением коричневого твердого вещества (70 мг, 75,4%). ЖХМС m/z=634,4 (M+1).

[00647] Стадия 12: 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (1 мл) при кт. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 10 ч. Растворитель концентрируют и полученную смесь разбавляют ДХМ/MeOH (5:1, 3 мл). Добавляют твердый NaHCO₃, и смесь перемешивают в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением не совсем белого твердого вещества (22,7 мг, 26,5%). ЖХМС: m/z=550,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,65 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).



Пример 218. (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид)-6-метоксид-1H-индазол-3-ил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)никотинонитрил

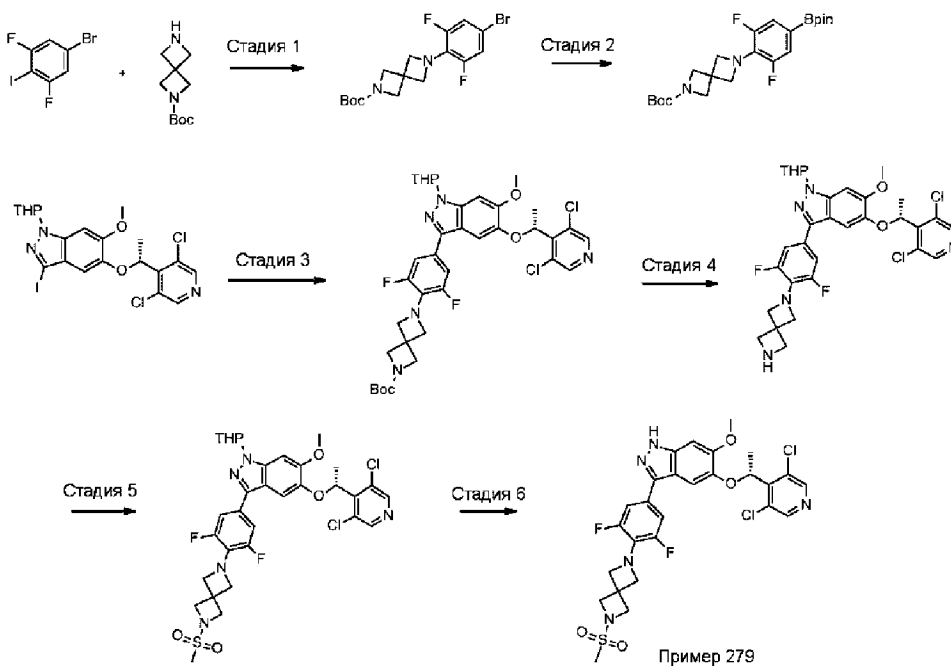


[00648] Стадия 1. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид]-6-метоксид-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-фтор-пиридин-3-карбонитрил. Это промежуточное соединение синтезируют с применением 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила и 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид]-3-йод-6-метоксид-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола с применением условий, описанных ранее.

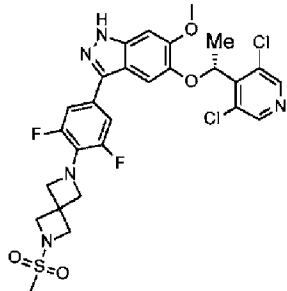
[00649] Стадия 2. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид]-6-метоксид-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-фтор-пиридин-3-карбонитрил. К раствору 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид]-6-метоксид-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-фтор-пиридин-3-карбонитрила (150 мг, 0,298 ммоль, 1,0 экв) и 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана, соли щавелевой кислоты (84 мг, 0,447 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляют DIEA (192 мг, 1,49 ммоль, 5,0 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 100°C. После завершения реакции, смесь разбавляют EtOAc (60 мл) и промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/1) с получением желтого твердого вещества (100 мг, 57,6%). ЖХМС m/z=582,4 (M+1).

[00650] Стадия 3. (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид)-6-метоксид-1H-индазол-3-ил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)никотинонитрил. К раствору 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этоксид]-6-метоксид-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2-фтор-пиридин-3-карбонитрила (90 мг, 0,155 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (1 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 2 ч и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают

насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; элюирование градиентом 20% MeCN в воде до 45% MeCN в воде в течение периода более 11 мин, оба растворителя содержат 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением белого твердого вещества (20,3 мг, 26,4%). ЖХМС: $m/z=498,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,84 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 4H), 4,48 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).



Пример 279. (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-6-метокси-1H-индазол



[00651] Стадия 1. трет-бутил 6-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат. К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-йод-бензола (1,0 г, 3,14 ммоль, 1,0 экв) и трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата, оксилата (1,1 г, 3,76 ммоль, 1,2 экв) в диоксане (20 мл) добавляют Хантphos (151 мг, 0,31 ммоль, 0,1 экв), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146 мг, 0,16 ммоль, 0,05 экв) и Cs_2CO_3 (2,04 г, 6,28 ммоль, 2,0 экв). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч под защитой N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением белого твердого вещества (900 мг, 73,73% выход). ЖХМС $m/z=389,2$ (M+1).

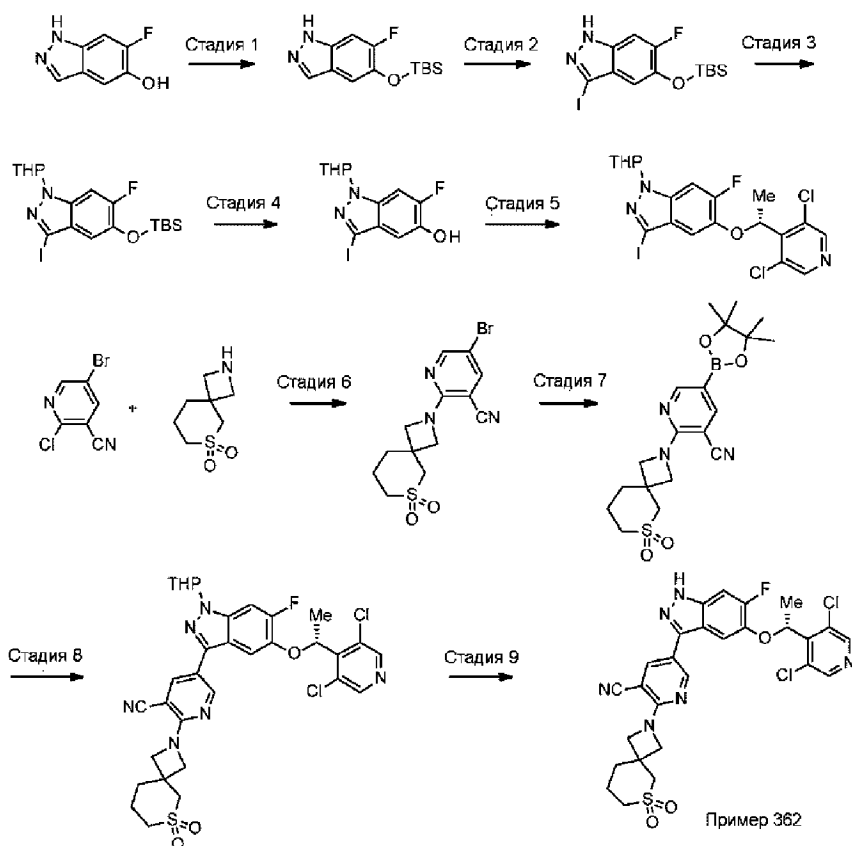
[00652] Стадия 2. трет-бутил 6-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат. К раствору трет-бутил 6-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (860 мг, 2,21 ммоль, 1,0 экв) и BPD (673 мг, 2,65 ммоль, 1,2 экв) в диоксане (20 мл) добавляют KOAc (433 мг, 4,42 ммоль, 2,0 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (81 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч под защитой N₂. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением не совсем белого твердого вещества (550 мг, 57,05% выход). ЖХМС $m/z=437,3$ (M+1).

[00653] Стадия 3. трет-бутил 6-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2,6-дифтор-фенил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат. К раствору трет-бутил 6-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (176 мг, 0,403 ммоль, 1,2 экв) и 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (185 мг, 0,336 ммоль, 1,0 экв) в диоксане (6 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляют K₂CO₃ (93 мг, 0,672 ммоль, 2,0 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0,067 ммоль, 0,2 экв) при 25°C, полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под защитой N₂. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляют 20 мл воды, экстрагируют EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над Na₂SO₄, и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=4/1) с получением белого твердого вещества (180 мг, 74%). ЖХМС $m/z=730,3$ (M+1).

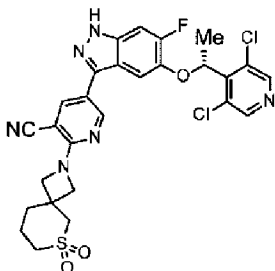
[00654] Стадия 4. 3-[4-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3,5-дифтор-фенил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору трет-бутил 6-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-3-ил]-2,6-дифтор-фенил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (120 мг, 0,165 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (3 мл) добавляют TMSOTf (370 мг, 1,65 ммоль, 10,0 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч. После завершения, реакцию смесь гасят водным NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над Na₂SO₄, и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=15/1) с получением не совсем белого твердого вещества (120 мг). ЖХМС $m/z=630,3$ (M+1).

[00655] Стадия 5. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[3,5-дифтор-4-(2-метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 3-[4-(2,6-diazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3,5-дифтор-фенил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (120 мг, неочищенный) в ДХМ (3 мл) добавляют MsCl (40 мг, 0,35 ммоль, 1,8 экв) и ТЕА (84 мг, 0,83 ммоль, 4,4 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na_2SO_4 , и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением в виде белого твердого вещества (78 мг, 58,4% выход, две стадии). ЖХМС $m/z=708,20$ (M+1).

[00656] Стадия 6. (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-6-метокси-1H-индазол. К раствору 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[3,5-дифтор-4-(2-метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил]-6-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (73 мг, 0,103 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. После завершения, реакционный раствор добавляют к смешанному раствору ДХМ и водного NaHCO_3 по каплям, органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над Na_2SO_4 , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=15/1) с получением белого твердого вещества (23,3 мг, 36,3% выход). ЖХМС: $m/z=624,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (с, 2H), 7,19 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,99 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,34 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).



Пример 362. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(6,6-диоксо-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил



[00657] Стадия 1. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-1H-индазол. Имидазол (10 г, 148 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (10,7 г, 71 ммоль, 1,2 экв) последовательно добавляют при 0°C к раствору 6-фтор-1H-индазол-5-ола (9 г, 59 ммоль, 1,0 экв) в N, N-диметилформамиде (59 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляют этилацетатом (120 мл), промывают водой (4×60 мл) и органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла (15,1 г, 99%). ЖХМС (ИЭР) $m/z=267,1$ (M+H). Этот продукт используют непосредственно на следующей стадии.

[00658] Стадия 2. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-3-йод-1H-индазол. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-1H-индазол (15,1 г, 57 ммоль, 1,0 экв) в дихлорметане (590 мл) обрабатывают гидроксидом калия (7,5 г, 128 ммоль, 2,25 экв) и йодом (22,6 г, 85 ммоль, 1,5 экв) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, реакцию разбавляют дихлорметаном (1 л) и промывают водой (1 л).

Органический слой отделяют, фильтруют через слой силикагеля (20 г), который промывают 1:1 смесью этилацетата в гептане (1 л). Фильтрат сушат над сульфатом магния, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла (16,5 г, 71% неочищенный, выход за 2 стадии). ЖХМС $m/z=393,0$ (M+H). Этот продукт используют непосредственно на следующей стадии.

[00659] Стадия 3. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-3-йод-1Н-индазол (16,5 г, 42 ммоль, 1,0 экв) в дихлорметане (420 мл) обрабатывают 3,4-дигидро-2Н-пираном (7,7 мл, 84 ммоль, 2,0 экв) и р-толуолсульфоновой кислотой (0,4 г, 2 ммоль, 0,05 экв) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, реакцию разбавляют дихлорметаном (400 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении в силикагель (60 г). Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силикагель), элюируя градиентом 0-20% этилацетат в гептане с получением желтого масла (11,2 г, 56% выход за 3 стадии). ЖХМС $m/z=477,1$ (M+H).

[00660] Стадия 4. 6-Фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ол. 5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол (11,2 г, 23,5 ммоль, 1,0 экв) в тетрагидрофуране (235 мл) обрабатывают 1М фторидом тетрабутиламмония в ТГФ (47 мл, 47 ммоль, 2,0 экв) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 4 часов, реакцию разбавляют дихлорметаном (800 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении в силикагель (30 г). Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силикагель), элюируя градиентом 0-10% метанол в дихлорметане с получением белого твердого вещества (8,07 г, 95%). ЖХМС $m/z=363,0$ (M+H).

[00661] Стадия 5. 5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол. Смесь 6-фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола (3,0 г, 8,3 ммоль, 1,0 экв), (1S)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этил]метансульфоната (2,3 г, 8,3 ммоль, 1,0 экв) и карбоната цезия (4,1 г, 12,4 ммоль, 1,5 экв) в ацетонитриле (82 мл) нагревают при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают водой (200 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении в силикагель (30 г). Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силикагель), элюируя градиентом 0-100% этилацетат в гептане с получением белого твердого вещества (3,0 г, 68% выход). ЖХМС $m/z= M+H$.

[00662] Стадия 6. 5-Бром-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрил. Раствор 5-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонитрила (327 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв), 6 λ^6 -тиа-2-азаспиро[3,5]нонана 6,6-диоксида (318 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв) и N, N-

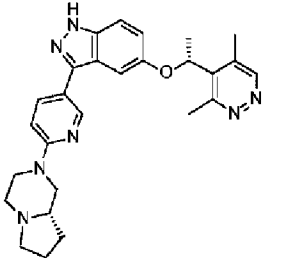
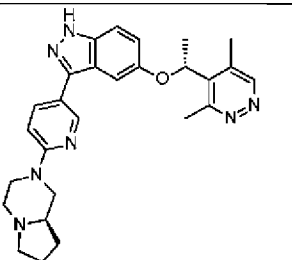
диизопропилэтиламина (1,21 мл, 6,9 ммоль, 4,6 экв) в ацетонитриле (8 мл) нагревают при 60°C в течение 16 часов, и затем перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов. Полученные твердые вещества фильтруют и промывают холодным ацетонитрилом (4 мл). Твердое вещество сушат под вакуумом при комнатной температуре в течение ночи с получением белого твердого вещества (399 мг, 74% выход). ЖХМС $m/z=356$ (M+N).

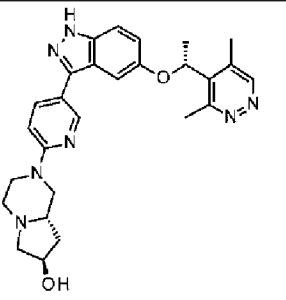
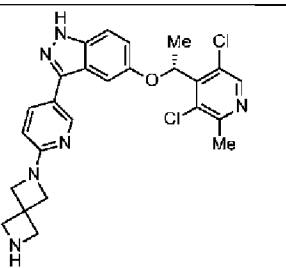
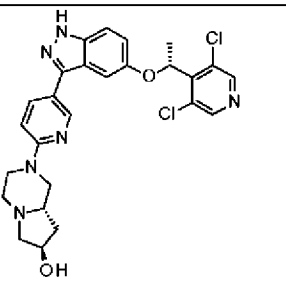
[00663] Стадия 7 и Стадия 8. 2-(6,6-диоксо-6 λ^6 -тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил и Стадия 8. 5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрил. Раствор 5-бром-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрила (243 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв), ацетата калия (81 мг, 0,83 ммоль, 1,2 экв), бис(пинаколато)диборона (190 мг, 0,75 ммоль, 1,10 экв) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (35 мг, 0,04 ммоль, 0,07 экв) в 1,4-диоксане (10 мл) продувают азотом в течение 5 минут затем нагревают при 97°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют 5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол (200 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (19 мг, 0,02 ммоль, 0,07 экв), карбонат калия (103 мг, 0,75 ммоль, 2,0 экв) и воду (1,0 мл). Полученную смесь продувают азотом в течение 5 минут затем нагревают при 90°C в течение 4 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (Biotage HC, 50 г колонка с силикагелем), элюируя градиентом 0-100% этилацетат в гептане с получением не совсем белого твердого вещества (310 мг, >100% выход). ЖХМС $m/z=685$ (M+N).

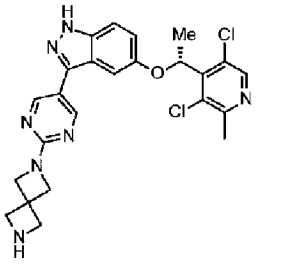
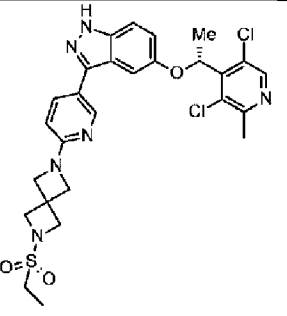
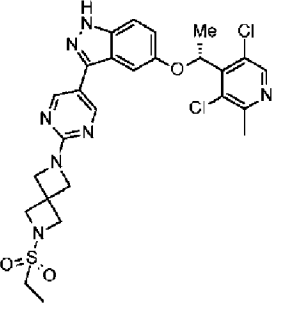
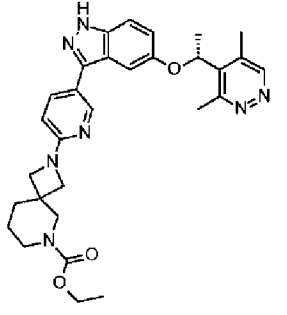
[00664] Стадия 9. (R)-5-(5-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрил. 5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрил (124 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакцию гасят насыщенным карбонатом натрия (25 мл) и 6N гидроксидом натрия (20 мл) при 0°C. Слои разделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на автоматизированной хроматографической системе Biotage (RediSep Rf GOLD 100 г HP C18 колонка), элюируя градиентом 0-90% ацетонитрил в воде. Фракции продукта концентрируют при пониженном давлении и затем осаждают из смеси этилацетата (3 мл),

метанола (0,5 мл), МТВЕ (7 мл) и гептана (15 мл) с получением не совсем белого твердого вещества (88 мг, 81% выход, 99,3% чистота). ЖХМС $m/z=601,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta=13,23$ (с, 1H), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,18 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 1,99 (шс, 4H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H).

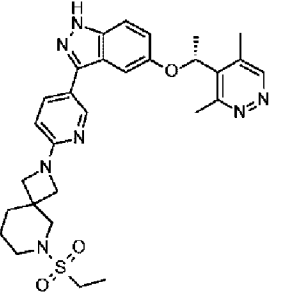
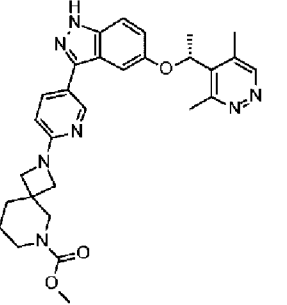
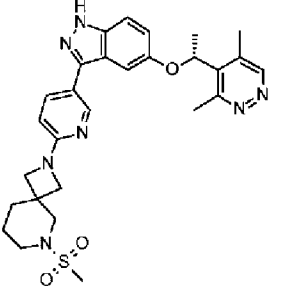
[00665] Примеры ниже могут быть получены с применением способов и методик, описанных в настоящем документе.

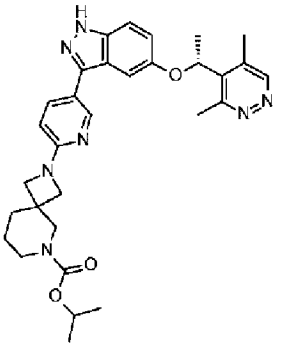
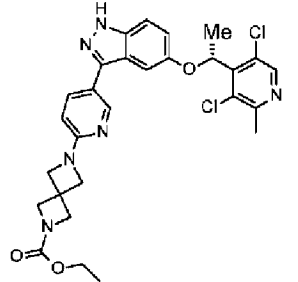
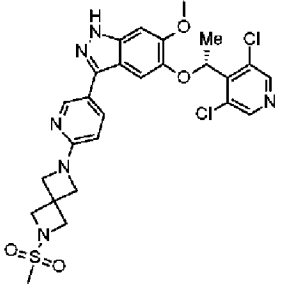
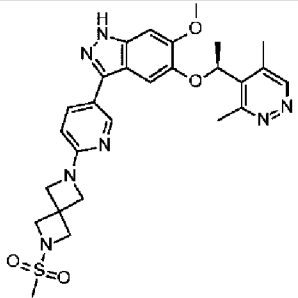
<p>Пример 174 3-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пирозин-2-ил]-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=470,4$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц ДМСО-d6) δ 12,90 (шс, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,04-7,03 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,88 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,91 (тд, J=12,0 Гц, 3,2 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,16 (тд, J=11,2 Гц, 3,6 Гц, 1H), 2,07 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 5H), 1,45-1,35 (м, 1H)</p>
<p>Пример 175 3-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пирозин-2-ил]-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=470,4$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,10-3,04 (м, 2H), 2,91-2,90 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,57 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,16-2,15 (м, 1H), 2,07 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,45-1,35 (м, 1H).</p>

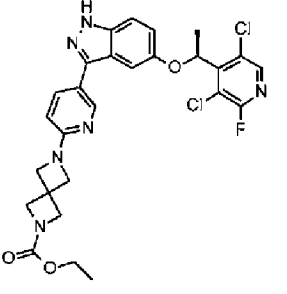
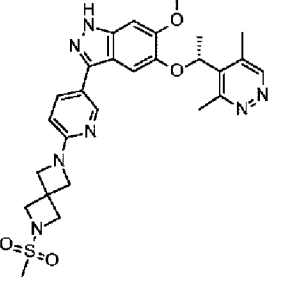
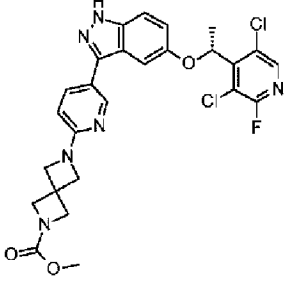
<p>Пример 176 (7R,8aS)-2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиазин-7-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=486,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (шс, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,88 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,45 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,01 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,73-1,66 (м, 5H).</p>
<p>Пример 177 3-[6-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=495,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,04$ (шс, 1H), 8,58 (шс, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=2,2, 8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 8H), 2,59 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 178 (7R,8aS)-2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиазин-7-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=525,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,61-8,59 (м, 2H), 8,54 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,11 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,45 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,33-4,27 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,01 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 2H), 2,00 (с, 1H), 1,78 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,70-1,65 (м, 2H)</p>

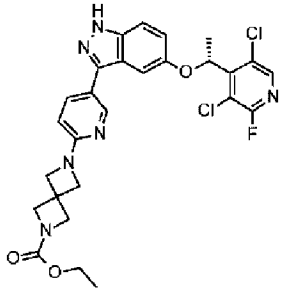
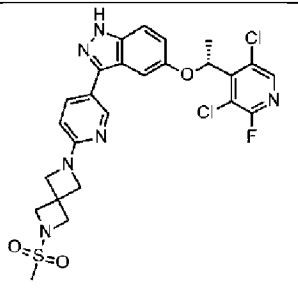
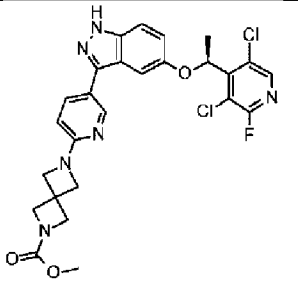
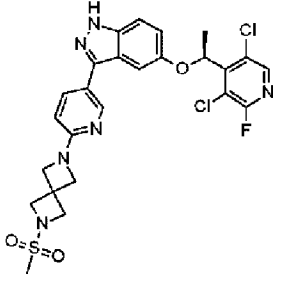
<p>Пример 179</p> <p>3-[2-(2,6- диазаспиро[3,3]гептан- 2-ил)пиримидин-5-ил]- 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2- метил-4- пиридил)этокси]-1H- индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=496,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,14 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,57 (шс, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,14-6,07 (м, 1H), 4,30 (с, 4H), 4,22 (шс, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 180</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2- метил-4- пиридил)этокси]-3-[6-(2- этилсульфонил-2,6- диазаспиро[3,3]гептан- 6-ил)-3-пиридил]-1H- индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=587,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,99 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,53 (дд, J=0,6, 8,6 Гц, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,14 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,4 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 181</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2- метил-4- пиридил)этокси]-3-[2-(2- этилсульфонил-2,6- диазаспиро[3,3]гептан- 6-ил)пиримидин-5-ил]- 1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=588,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,12 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,47 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,14-6,08 (м, 1H), 4,28 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,14 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,3 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 182</p> <p>этил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- диметилпиридазин-4- ил)этокси]-1H-индазол- 3-ил]-2-пиридил]-2,8- диазаспиро[3,5]нонан-8- карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=542,5 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,74 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,57 (с,</p>

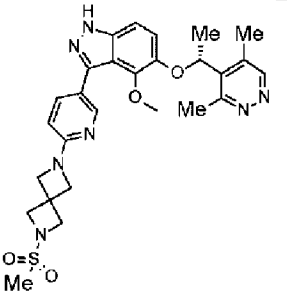
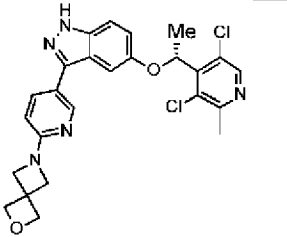
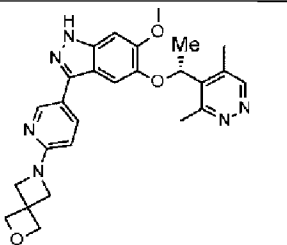
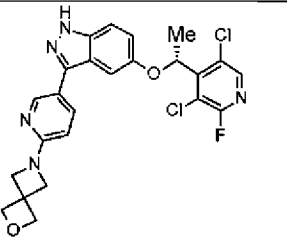
		2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,51-1,50 (м, 2H), 1,20 (т, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 183 3-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиазин-2-ил]-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=509,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,99 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 1,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,11-3,03 (м, 2H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,18-1,86 (м, 4H), 1,77-1,70 (м, 5H), 1,44-1,39 (м, 1H).
Пример 184 3-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиазин-2-ил]-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=509,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,28-1,94 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 5H), 1,50-1,38 (м, 1H).
Пример 185 этил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиримидин-2-ил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-		ЖХМС: m/z=568,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,11 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,47 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,26 (с, 4H), 4,13 (шс, 4H), 4,05-3,98 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,14 (м,

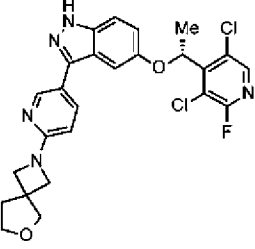
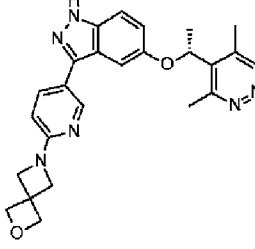
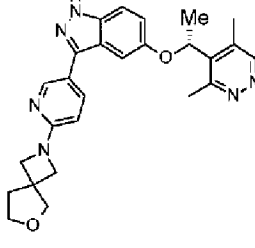
2-карбоксилат		3H)
<p>Пример 186</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[6-(8-этилсульфонил-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=562,4 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,78-3,70 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,09 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 187</p> <p>метил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=528,5 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,36-3,34 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,51-1,50 (м, 2H).</p>
<p>Пример 188</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-3-[6-(8-метилсульфонил-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=548,4 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,77-3,71 (м, 4H), 3,29-3,28 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,78-1,76 (м, 2H), 1,67-1,63 (м, 5H).</p>

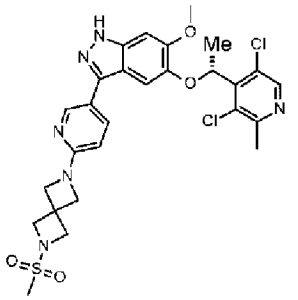
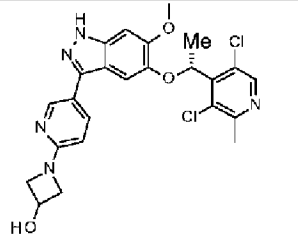
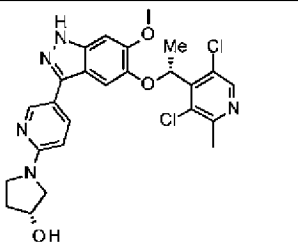
<p>Пример 189</p> <p>изопропил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=566,4$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 3,74-3,3,66 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,63 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,52-1,23 (м, 2H), 1,87 (д, J=6,4 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 190</p> <p>этил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=567$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,99$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 4H), 4,13 (шс, 4H), 4,02 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 191</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=589,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,81$ (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,99-5,93 (м, 1H), 4,16 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 192</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=550,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,78 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 5,79 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H),</p>

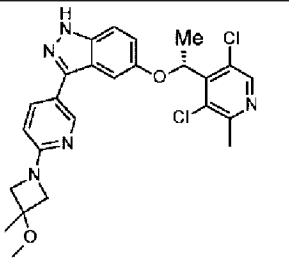
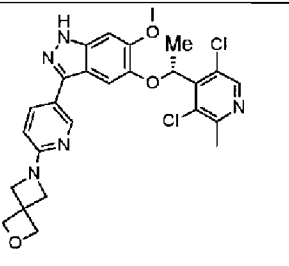
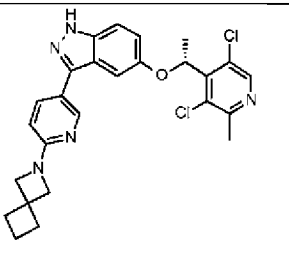
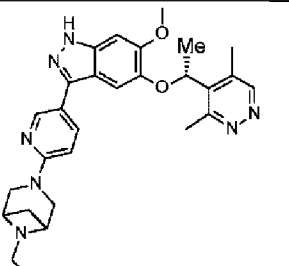
<p>диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>4,11 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 193 этил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=571,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,88 (дд, J=1,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 8H), 4,01 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,7 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 194 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=550,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,79 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 195 метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: m/z=557,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (с, 8H), 3,57 (с, 3H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

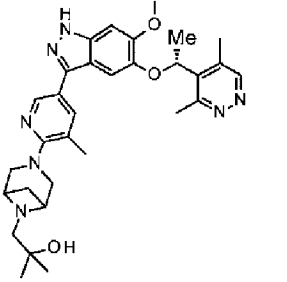
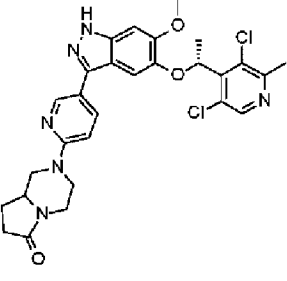
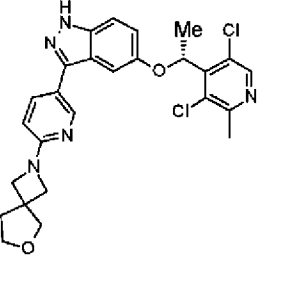
<p>Пример 196</p> <p>этил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=571,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,03 (с, 1H), 8,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,15-4,13 (м, 8H), 4,00 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,77 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,72 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 197</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=577,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,05 (с, 1H), 8,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,14 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,19 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 198</p> <p>метил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат</p>		<p>ЖХМС: $m/z=557,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,02 (с, 1H), 8,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=6,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,13 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,14 (с, 8H), 3,56 (с, 3H), 1,76 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 199</p> <p>5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=577,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,02 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,13 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H),</p>

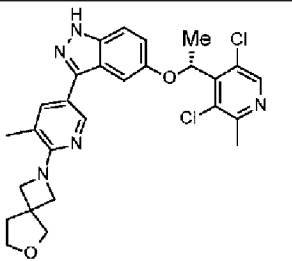
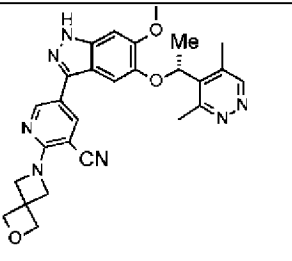
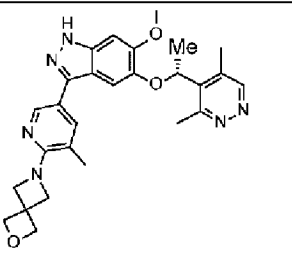
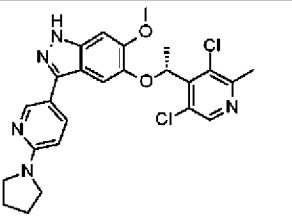
индазол		4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 200 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=550,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,09 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,65 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 201 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан		ЖХМС: m/z=496,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,98 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Пример 202 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан		ЖХМС: m/z=473,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,89 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 203 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан		ЖХМС: m/z=500,13 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,72 (с, 4H),

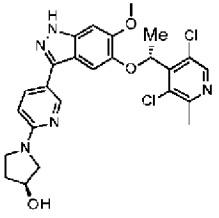
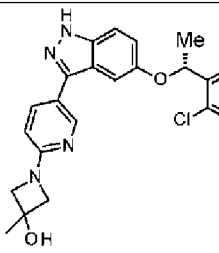
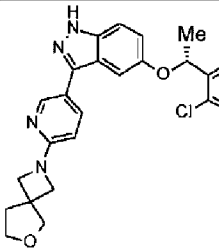
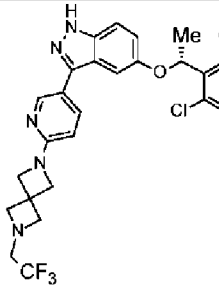
<p>Пример 204 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан</p>		<p>4,14 (с, 4H), 1,73 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: m/z=514,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,89 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,84 (с, 2H), 3,76 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,18 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 205 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан</p>		<p>ЖХМС: m/z=443,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 206 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан</p>		<p>ЖХМС: m/z=457,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,87 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,66 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

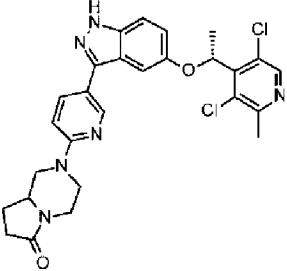
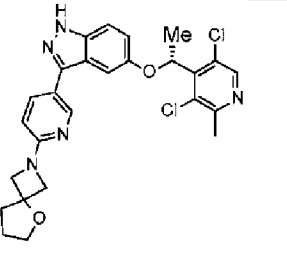
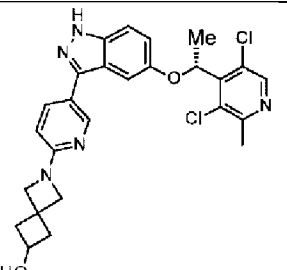
<p>Пример 207</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=603,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,80$ (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 208</p> <p>1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]азетидин-3-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=500,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,78$ (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,49 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,67 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,22 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (дд, J=4,6, 8,6 Гц, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 209</p> <p>(3R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-3-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=414,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,72$ (шс, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,98 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,42 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,58-3,48 (м, 3H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,06 (дтд, J=4,7, 8,5, 12,9 Гц, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>

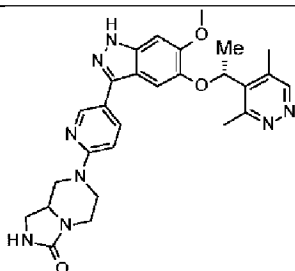
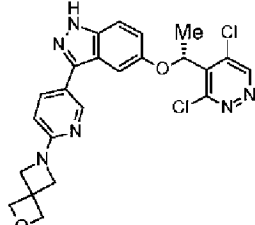
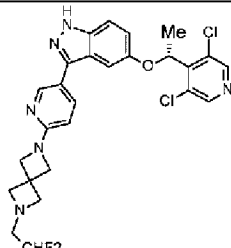
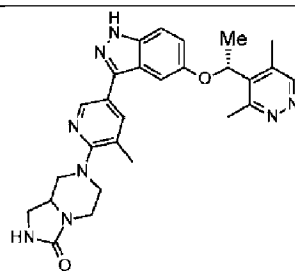
<p>Пример 210</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,00$ (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,57 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 3,96 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,86 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,24-3,22 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H)</p>
<p>Пример 211</p> <p>6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан</p>		<p>ЖХМС: $m/z=526,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,78$ (шс, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,49 (дд, J=0,6, 8,6 Гц, 1H), 5,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,17 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 212</p> <p>3-[6-(2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=494,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,96$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,21 (т, J=7,6 Гц, 4H), 1,84 (квин, J=7,5 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 213</p> <p>3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-этил-3,6-диазабицикло[3,1,1]гепт</p>		<p>ЖХМС: $m/z=500,2$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,76 (с, 1H), 8,85 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,82 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,68-3,63 (м, 4H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,36-</p>

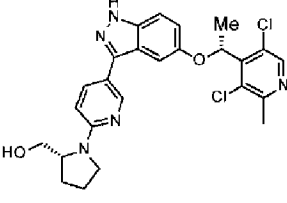
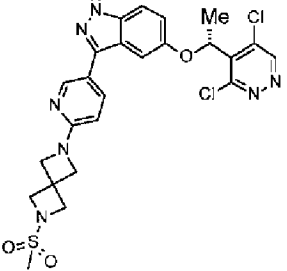
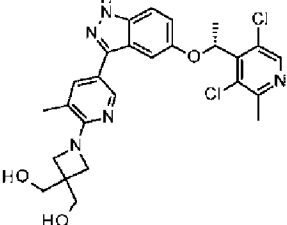
ан		2,30 (м, 2H), 1,65 (д, J=2,8 Гц, 3H), 1,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 0,94 (т, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 214 1-(3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХМС: m/z=558,4 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,81 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,12 (шс, 1H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,72-3,60 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,56-2,52 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 1,71-1,61 (м, 4H), 1,10 (с, 6H).
Пример 215 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,3,4,7,8,8a-гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-он		ЖХМС: m/z=567,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,83 (шс, 1 H) 8,47 (с, 1 H) 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1 H) 7,85 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H) 7,04 (д, J=8,9 Гц, 1 H) 6,99 (с, 1 H) 6,96 (с, 1 H) 5,97 (кв, J=6,8 Гц, 1 H) 4,58 (шд, J=9,7 Гц, 1 H) 4,45 (шд, J=10,6 Гц, 1 H) 3,90 (шд, J=12,0 Гц, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,58-3,66 (м, 1 H) 2,75-2,87 (м, 2 H) 2,61-2,70 (м, 1 H) 2,59 (д, J=1,1 Гц, 3 H) 2,27-2,34 (м, 2 H) 2,14-2,26 (м, 2 H) 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3 H) 1,61-1,69 (м, 1 H)
Пример 216 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан		ЖХМС: m/z=510,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,98 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,52 (дд, J=0,6, 8,7 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,19 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H).

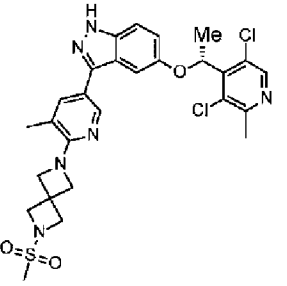
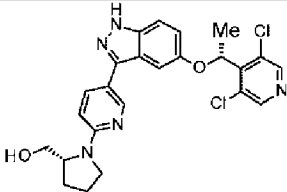
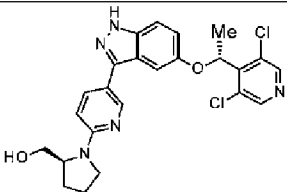
<p>Пример 217 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-метил-2-пиридил]-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан</p>		<p>ЖХМС: $m/z=524,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1 H) 8,43 (с, 1 H) 8,27 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,69 (с, 1 H) 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1 H) 7,04-7,12 (м, 2 H) 6,10 (кв, J=6,7 Гц, 1 H) 4,12 (с, 4 H) 3,84 (с, 2 H) 3,76 (т, J=7,0 Гц, 2 H) 2,58 (с, 3 H) 2,27 (с, 3 H) 2,17 (т, J=7,0 Гц, 2 H) 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3 H)</p>
<p>Пример 218 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,84 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 4H), 4,48 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 219 (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан</p>		<p>ЖХМС: $m/z=487,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,78 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,80 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,74 (с, 4H), 4,28 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 220 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-(6-пирролидин-1-ил-3-пиридил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,72 (шс, 1 H) 8,45 (с, 1 H) 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1 H) 7,77 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1 H) 6,98 (с, 1 H) 6,95 (с, 1 H) 6,54 (д, J=8,7 Гц, 1 H) 5,96 (кв, J=6,6 Гц, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,37-3,53 (м, 5 H) 2,62 (с, 3 H) 1,93-2,03 (м, 4 H) 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3 H)</p>

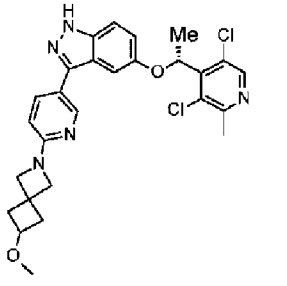
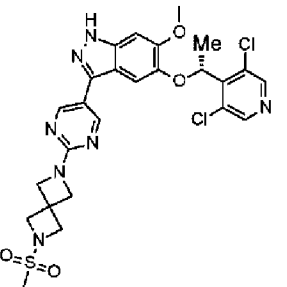
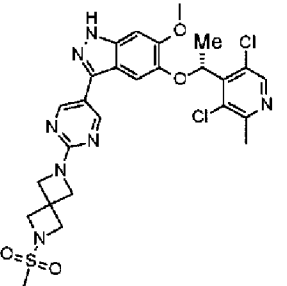
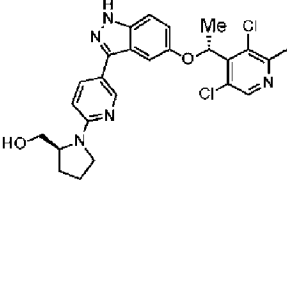
<p>Пример 221 (3S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-3-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=514,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,74 (шс, 1 H) 8,45 (с, 1 H) 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1 H) 7,81 (шд, J=7,6 Гц, 1 H) 6,95-7,00 (м, 2 H) 6,58 (шд, J=8,7 Гц, 1 H) 5,93-5,99 (м, 1 H) 5,00 (шс, 1 H) 4,44 (шс, 1 H) 3,87 (с, 3 H) 3,51-3,60 (м, 3 H) 3,36-3,42 (м, 2 H) 2,62 (с, 3 H) 2,07 (дтд, J=12,9, 8,5, 8,5, 4,6 Гц, 1 H) 1,90-1,99 (м, 1 H) 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3 H)</p>
<p>Пример 222 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-3-метилазетидин-3-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=484,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,97 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,92-3,83 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,48 (с, 3H)</p>
<p>Пример 223 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 224 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=564$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ13,00 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H),</p>

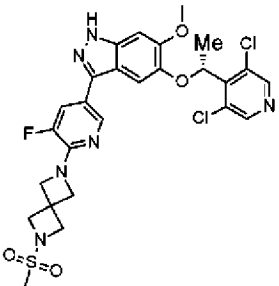
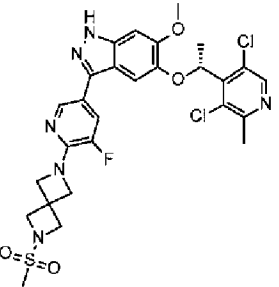
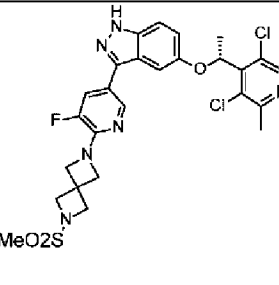
2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,10 (с, 4H), 3,55 (с, 4H), 3,20 (кв, J=10,4 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 225 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-1,3,4,7,8,8а-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-он		ЖХМС: m/z=438 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,00 (с, 1H), 8,53-8,39 (м, 2H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,14-7,00 (м, 3H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 1H), 4,46 (шд, J=11,0 Гц, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,63 (шдд, J=1,8, 7,1 Гц, 1H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,58 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,70-1,60 (м, 1H)
Пример 226 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-5-окса-2-азаспиро[3,4]октан		ЖХМС: m/z=511 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,98 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,96 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,80 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,17-2,11 (м, 2H), 1,91 (квин, J=7,0 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 227 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ол		ЖХМС: m/z=510 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,96 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 6,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,05 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,49-2,44 (м,

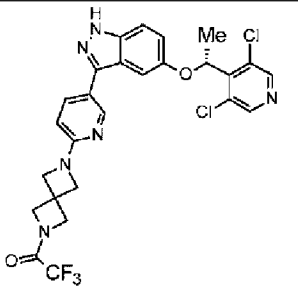
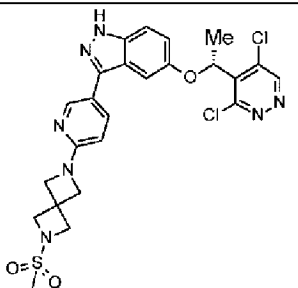
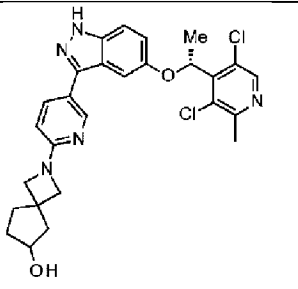
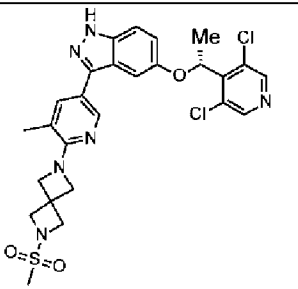
		1H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Пример 228 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидроимидазо[1,5-a]пиазин-3(2H)-он		ЖХМС: m/z=515,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 3H), 6,53 (с, 1H), 5,80 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,45-4,47 (м, 1H), 4,44-4,43 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 5H), 2,44 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 229 (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан		ЖХМС: m/z=483,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J =8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J =8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,18 (с, 4H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3H).
Пример 230 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(2,2-дифторэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=545,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 5,96 (т, J=55,6,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 4H), 3,46 (с, 4H), 2,85-2,76 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 231 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-метилпиридин-		ЖХМС: m/z=499,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,88

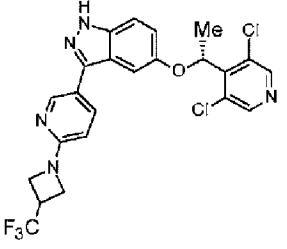
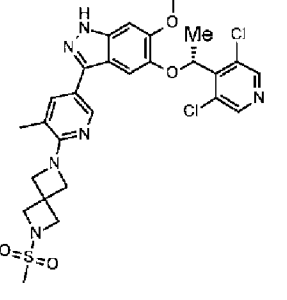
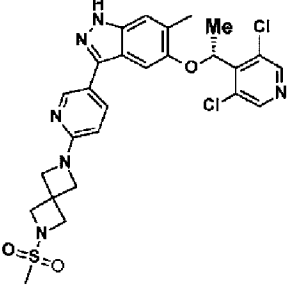
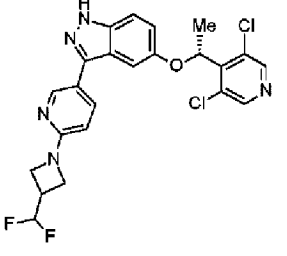
2-ил)гексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3(2H)-он		(кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,91-3,79 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 3H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,72-2,60 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 232 [(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-ил]метанол		ЖХМС: m/z=498,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,93 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,11 (шд, J=3,5 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=4,0, 10,5 Гц, 1H), 3,53 (шт, J=8,0 Гц, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Пример 233 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=560,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,03 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 234 [1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-метил-2-пиридил]-3-(гидроксиметил)азетидин-3-ил]метанол		ЖХМС: m/z=528,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,99 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 3,86 (с, 4H), 3,59 (с, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)

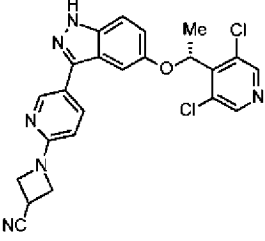
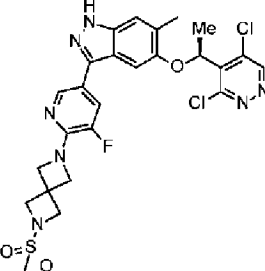
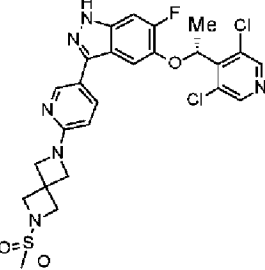
<p>Пример 235</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[5-метил-6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=587,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,00$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,09 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,27 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 236</p> <p>((R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=484,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,95 (т, J=4,2 Гц, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,37-3,28 (м, 2H), 2,07-1,91 (м, 4H), 1,75 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 237</p> <p>((S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=484,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,96 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,12-4,11 (м, 1H), 3,67-3,62 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>

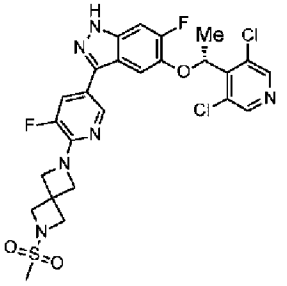
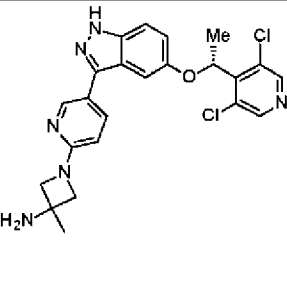
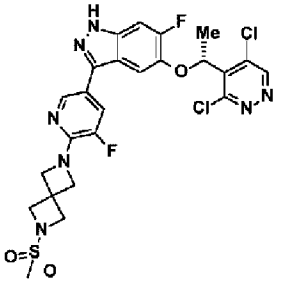
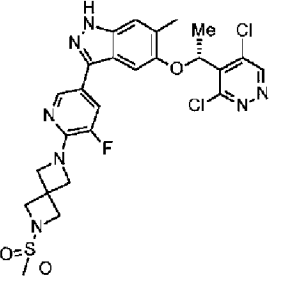
<p>Пример 238</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[6-(6-метокси-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=524$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,96$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=2,3$, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,46 (дд, $J=0,5$, 8,7 Гц, 1H), 6,08 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,81 (квин, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,55-2,50 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 239</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=559,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,94$ (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,58 (с, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,98 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,28 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,85 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 240</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-5-ил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=604$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,92$ (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,97 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 241</p> <p>[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пирролидин-2-ил]метанол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,92$ (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=2,4$, 8,7 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,62 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,08 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,90 (т, $J=5,6$</p>

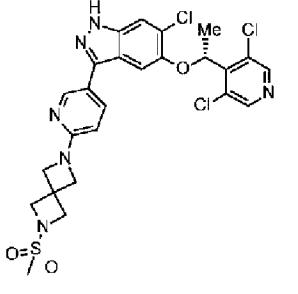
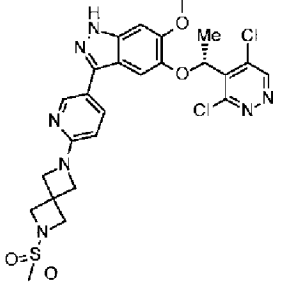
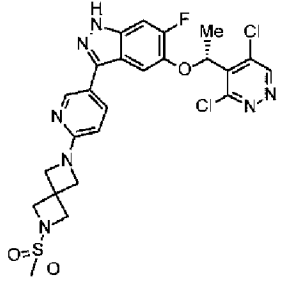
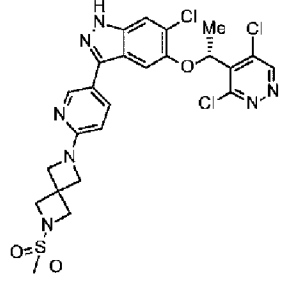
		Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,52 (шт, J=7,3 Гц, 1H), 3,41-3,31 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,07-1,88 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).
Пример 242 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-6-метокси-1H-индазол		ЖХМС: m/z=607,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,92 (с, 1 H) 8,58 (с, 2 H) 8,31 (т, J=1,65 Гц, 1 H) 7,67 (дд, J=13,08, 1,71 Гц, 1 H) 7,08 (с, 1 H) 7,00 (с, 1 H) 5,95-6,01 (м, 1 H) 4,30 (д, J=1,83 Гц, 4 H) 4,12 (с, 4 H) 3,86 (с, 3 H) 3,02 (с, 3 H) 1,76 (д, J=6,60 Гц, 3 H)
Пример 243 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-6-метокси-1H-индазол		ЖХМС: m/z=621,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,91 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,65 (дд, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,01-5,95 (м, 1H), 4,30 (д, J=1,7 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).
Пример 244 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=591 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,11 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,70 (дд, J=1,8, 13,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,14-6,08 (м, 1H), 4,31 (д, J=1,7 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)

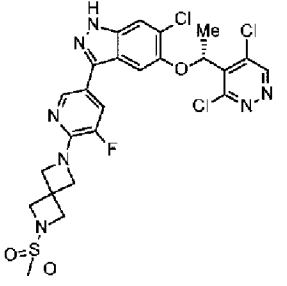
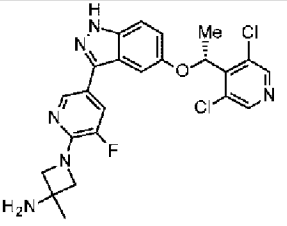
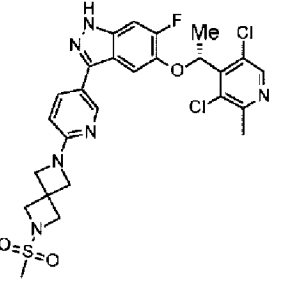
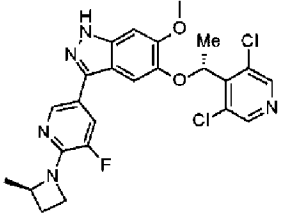
<p>Пример 245</p> <p>1-[6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]-2,2,2-трифторэтанон</p>		<p>ЖХМС: $m/z=577$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,99$ (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 246</p> <p>(R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=560,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 247</p> <p>2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-азаспиро[3,4]октан-6-ол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=524,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,96$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,46 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,53 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,90-3,83 (м, 3H), 2,59-2,52 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 6H), 1,66-1,44 (м, 1H)</p>
<p>Пример 248</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-3-[5-метил-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=573,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,02$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,7</p>

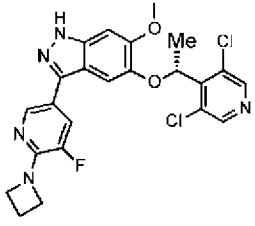
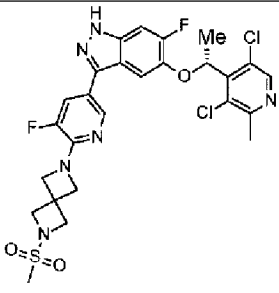
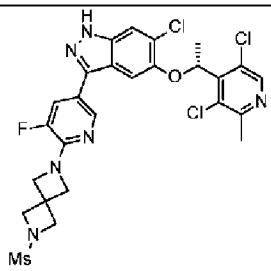
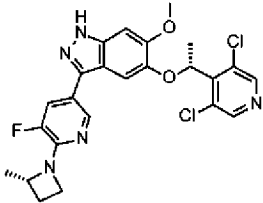
6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		Гц, 1H), 4,28 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 249 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=508,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,04 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,27 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 250 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-3-[5-метил-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол		ЖХМС: m/z=603,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,84-12,78 (м, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,00-5,93 (м, 1H), 4,27 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 251 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метил-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=573,2,2 (M+H) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,03 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 252 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(3-(дифторметил)азетидин-		ЖХМС: m/z=490,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H),

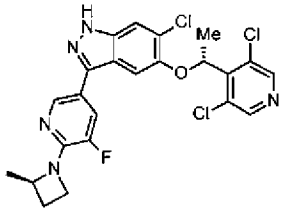
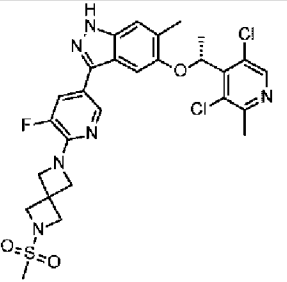
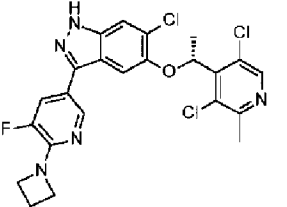
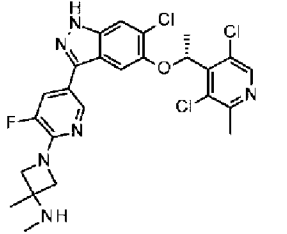
1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,42 (тд, J=56,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,13 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,98-3,95 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 253 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=465,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,98 (шс, 1H), 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,45-4,41 (м, 2H), 4,36-4,33 (м, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Пример 254 (S)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-метил-1H-индазол		ЖХМС: m/z=592,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,00 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,09 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,31 (д, J=1,6 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 255 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=577,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,07 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,8 Гц, 3H).

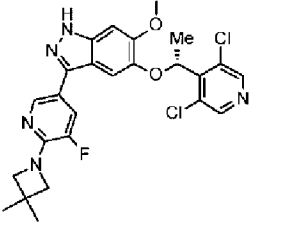
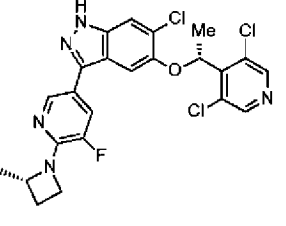
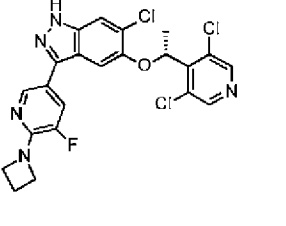
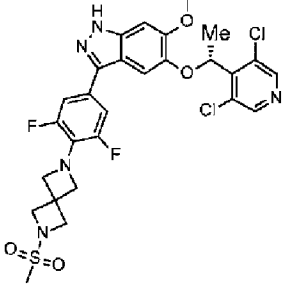
<p>Пример 256 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=595,1$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,19$ (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=1,7, 13,1$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,16 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,36-4,29 (м, 4H), 4,13 (с, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,80 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)</p>
<p>Пример 257 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: $m/z=469,2$ ($M+H$); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,00 (шс, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=8,4$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=9,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,12 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,74 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,77 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,43 (с, 3H).</p>
<p>Пример 258 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-6-фтор-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=596,2$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,38 (с, 1H), 8,41 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=13,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,16 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=1,6$ Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,81 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).</p>
<p>Пример 259 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=592,2$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,00 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,72 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,09 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,31 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,80 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).</p>

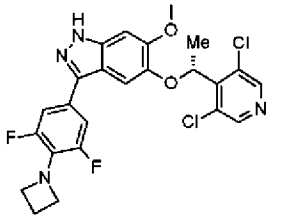
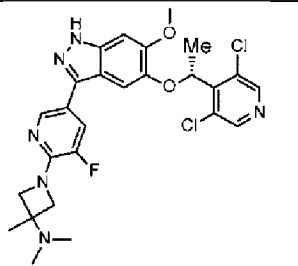
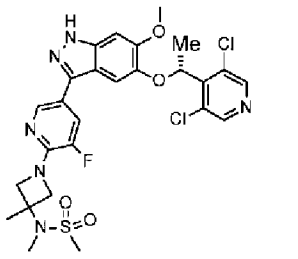
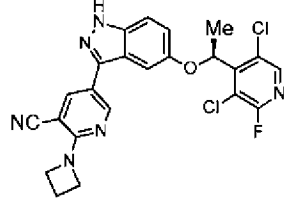
метил-1H-индазол		
<p>Пример 260</p> <p>(R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=593,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07 (шс, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,45 (дд, J=2,0 Гц, 0,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 261</p> <p>(R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=590,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,85 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,91 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 4,11 (с, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 262</p> <p>(R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-6-фтор-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=578,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,10 (шс, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,82 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 263</p> <p>(R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=594,1$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,19 (с, 4H), 4,13 (с, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,83 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>

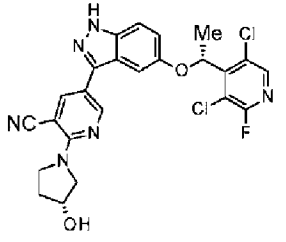
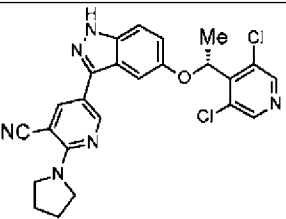
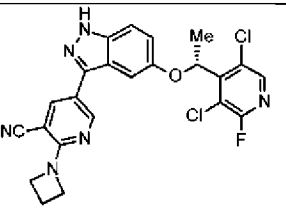
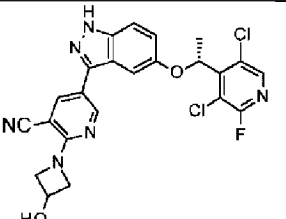
<p>Пример 264 (R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=612$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,25 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, J=12,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,16 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,83 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 265 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: $m/z=487,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (шс, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=13,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,91 (т, J=9,6 Гц, 4H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,44 (с, 3H).</p>
<p>Пример 266 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[6-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=591,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,19$ (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,71 (шд, J=8,7 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 (шс, 1H), 4,29 (с, 5H), 4,13 (с, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 267 5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-((R)-2-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=502,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,62 (д, J=13,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,59-4,52 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц,</p>

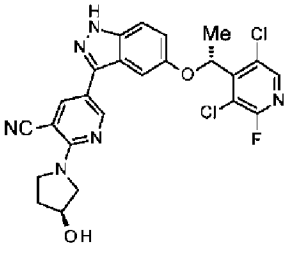
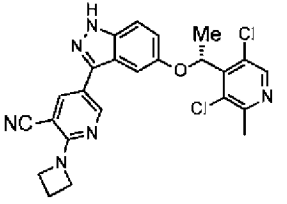
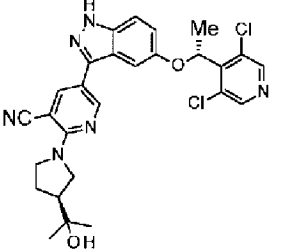
		3H), 1,46 (д, J=6,4 Гц, 3H).
<p>Пример 268</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=488,1 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,93 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (т, J=6,8 Гц, 4H), 3,85 (с, 3H), 2,41-2,30 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 269</p> <p>5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-фтор-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=609,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,19 (шс, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,22 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,17-6,11 (м, 1H), 4,32 (д, J=1,7 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 270</p> <p>6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=625,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,21 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (дд, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (д, J=1,7 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 271</p> <p>5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-((S)-2-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=502,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,63 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,47 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

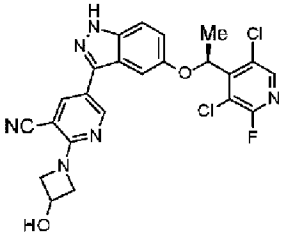
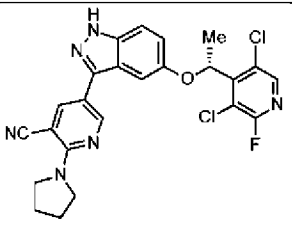
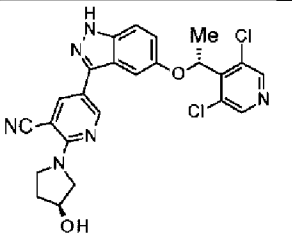
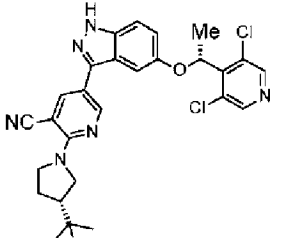
<p>Пример 272 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-((R)-2-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=506,1 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,24 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,16 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,59-4,50 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 273 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфонил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-6-метил-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=605,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,96 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,64 (дд, J=1,8, 13,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,04 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,31 (д, J=1,7 Гц, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,67-2,60 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 274 3-[6-(азетидин-1-ил)-5-фтор-3-пиридил]-6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=507,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,18 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (дд, J=1,8, 13,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,11 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,48-2,34 (м, 2H), 1,80 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 275 1-[5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-пиридил]-N,3-диметил-азетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: m/z=549,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,31 (шс, 1H), 9,38 (шс, 2H), 8,48-8,43 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,33 (шд, J=9,7 Гц, 2H), 4,12 (шд, J=9,5 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,85-1,75 (м, 3H), 1,65 (с, 3H)</p>

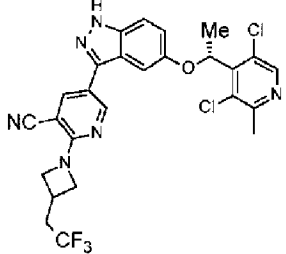
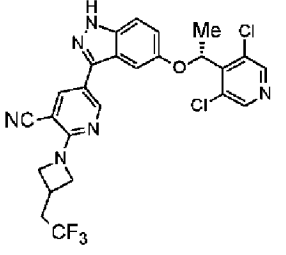
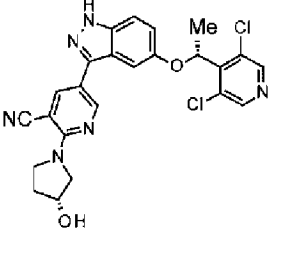
<p>Пример 276 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=516,3$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (дд, J=13,2 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,99 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,86-3,83 (м, 7H), 1,75 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (с, 6H).</p>
<p>Пример 277 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(5-фтор-6-((S)-2-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=506,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (шс, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,15 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 4,01-3,99 (м, 1H), 2,46-2,44 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 278 (R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=492,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,15 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,41-2,34 (м, 2H), 1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 279 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=624,2$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (с, 2H), 7,19 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,99 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,34 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

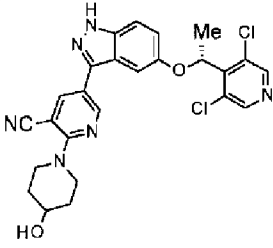
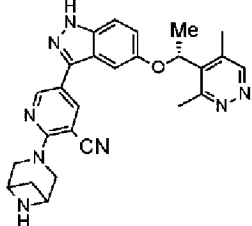
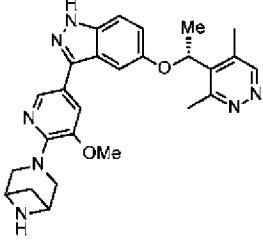
<p>Пример 280 (R)-3-(4-(азетидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=505,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 7,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,20-4,16 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 281 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-N,N,3-триметилазетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: m/z=545,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,94 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,65 (дд, J=12,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,00 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,93 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H).</p>
<p>Пример 282 (R)-N-(1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид</p>		<p>ЖХМС: m/z=609,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 7,70 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,00 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,24-4,22 (м, 2H), 3,89-3,87 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,70 (с, 3H).</p>
<p>Пример 283 (S)-2-(азетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=483,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (шс, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,24-7,10 (м, 2H), 6,25-6,15 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 4H), 2,42-2,33 (м, 2H), 1,81-1,76 (м, 3H).</p>

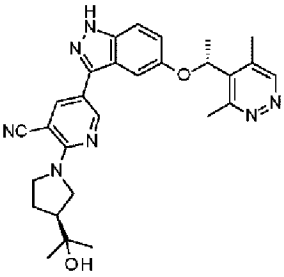
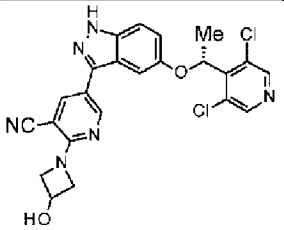
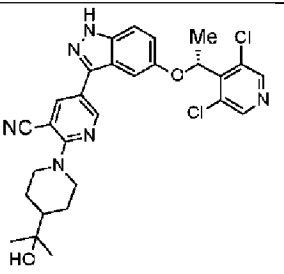
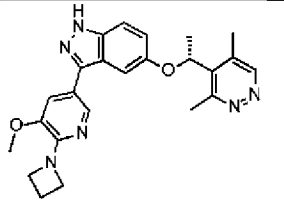
<p>Пример 284</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=513,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,16 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 5,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 3H), 3,71-3,64 (м, 1H), 2,12-1,88 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 285</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=479,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,13$ (шс, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,78-3,72 (м, 4H), 2,01-1,95 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 286</p> <p>(R)-2-(азетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=483,1$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,43-2,35 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 287</p> <p>(R)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=499,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,16 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,79 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,63-4,61 (м, 1H), 4,54-4,50 (м,</p>

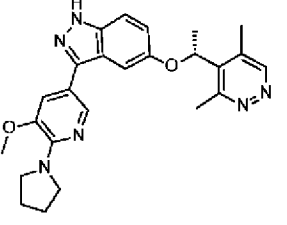
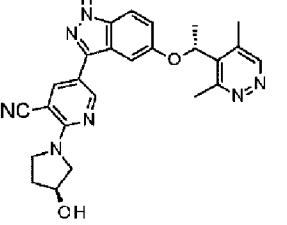
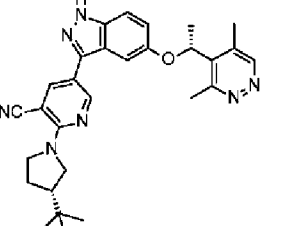
		2H), 4,05-4,02 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H).
<p>Пример 288</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=513,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,16 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 5,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 3H), 3,68-3,65 (м, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 289</p> <p>2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=479,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,15 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,39 (квин, J=7,6 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 290</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=537,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,12 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,95 (шт, J=8,9 Гц, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,19-1,16 (м, 6H)</p>

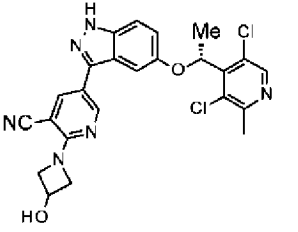
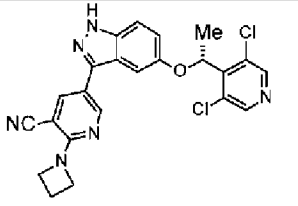
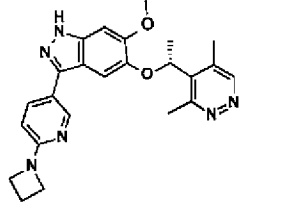
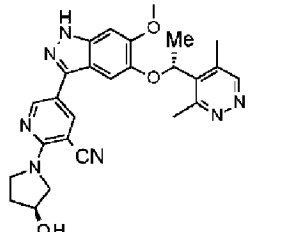
<p>Пример 291 (S)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=499,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,18 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,80 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 292 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(пирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=497,1 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,16 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,75 (т, J=6,4 Гц, 4H), 2,00-1,97 (м, 4H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 293 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=495,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,13 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,08 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,43 (шс, 1H), 3,88-3,81 (м, 3H), 3,67 (шд, J=11,6 Гц, 1H), 2,04 (тдд, J=4,5, 8,7, 13,0 Гц, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 294 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-</p>		<p>ЖХМС: m/z=537,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,12 (шс, 1H), 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,8 Гц, 1H),</p>

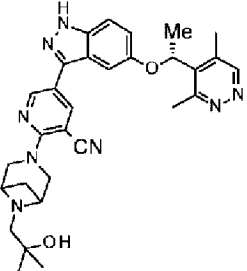
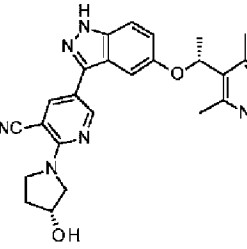
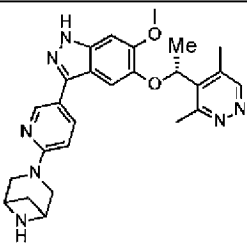
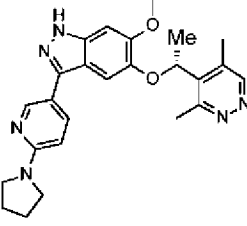
этил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил		7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 4,46 (шс, 1H), 3,94 (шт, J=9,1 Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,72-3,64 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,18 (д, J=3,5 Гц, 6H)
Пример 295 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=561 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,17 (шс, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,10 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,12 (шт, J=7,3 Гц, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,78 (дкв, J=7,6, 11,5 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 296 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=547,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,16 (шс, 1H), 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 (т, J=8,5 Гц, 2H), 4,12 (дд, J=6,4, 8,4 Гц, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,78 (дкв, J=7,7, 11,4 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 297 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[(3R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,13 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,43 (шс, 1H), 3,88-3,80 (м, 3H), 3,68 (шд, J=11,5 Гц, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H),

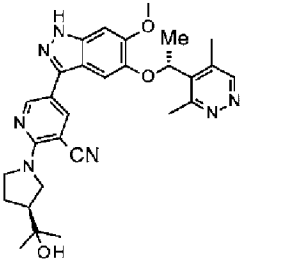
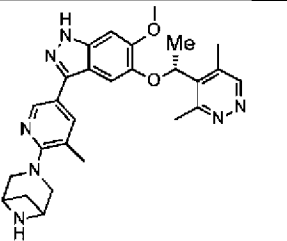
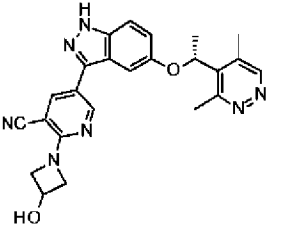
		1,98-1,90 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
<p>Пример 298</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=509,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,21 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=0,4, 9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,79 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,79 (квт, J=4,1, 8,4 Гц, 1H), 3,39 (шт, J=11,1 Гц, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,53 (ддт, J=3,5, 9,0, 12,6 Гц, 2H)</p>
<p>Пример 299</p> <p>2-(3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=467,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (с, 1H), 8,83-8,82 (м, 2H), 8,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,92 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,13-4,01 (м, 4H), 3,88-3,79 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,59 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
<p>Пример 300</p> <p>3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан</p>		<p>ЖХМС: m/z=472,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,09 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 5,90 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,29-4,22 (м, 4H), 4,05-4,00 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>

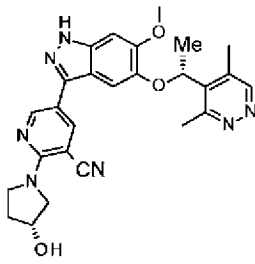
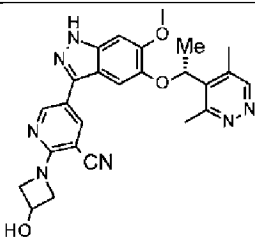
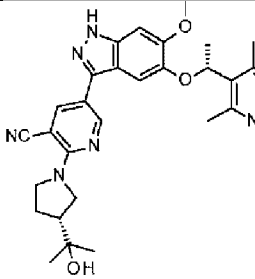
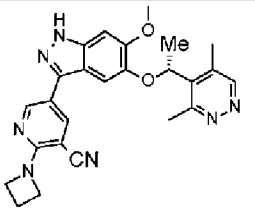
<p>Пример 301</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=498,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 5,92 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,94 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,95-1,98 (м, 2H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,17 (д, J=4,4 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 302</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=481,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,16$ (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (дд, J=2,1, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,79 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,56-4,49 (м, 2H), 4,04 (дд, J=4,0, 9,3 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 303</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-[4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=551,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=13,20$ (с, 1H), 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,46 (шд, J=13,0 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 2,99 (шт, J=12,4 Гц, 2H), 1,86 (шд, J=11,7 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 2H), 1,09 (с, 6H)</p>
<p>Пример 304</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-метоксипиридин-3-ил)-5-(1-(3,5-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=431,3$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,99 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (д,</p>

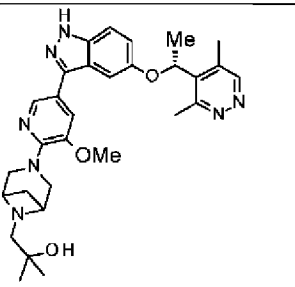
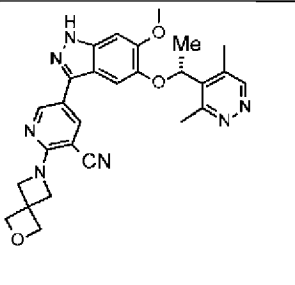
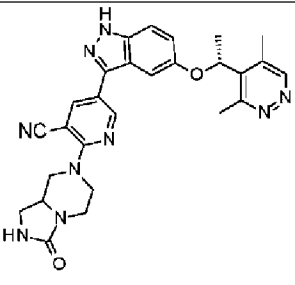
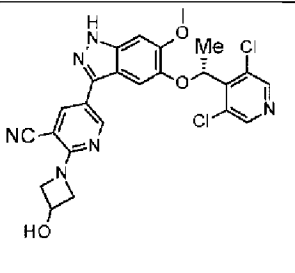
диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол		J=1,6 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 2H), 5,89 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,11 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,80 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,31-2,25 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 305 (R)-5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-3-(5-метокси-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		ЖХМС: m/z=445,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 5,86 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,60-3,56 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,86-1,82 (м, 4H), 1,62 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 306 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)никотинитрил		ЖХМС: m/z=456,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,92 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 3H), 3,68-3,65 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 307 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинитрил		ЖХМС: m/z=498,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,11 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 5,92 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,81-3,79 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,34-2,29 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,18 (с, 6H).

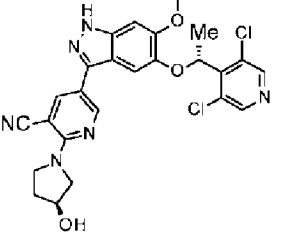
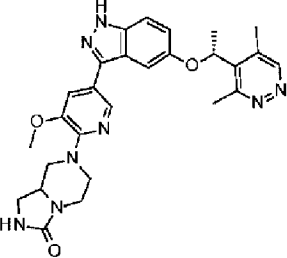
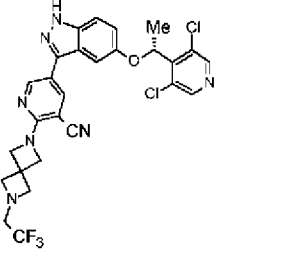
<p>Пример 308</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,16 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,16-6,10 (м, 1H), 5,79 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,04 (дд, J=4,3, 10,1 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 309</p> <p>2-(азетидин-1-ил)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=465,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,15 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,44-2,35 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 310</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=431,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,77 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,79 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 2H), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 311</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=486,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,92 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,85 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,08 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,46-4,40 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,81 (м, 3H), 3,68-3,65 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,97-1,93 (м,</p>

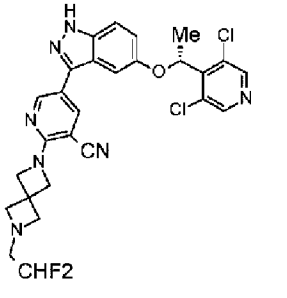
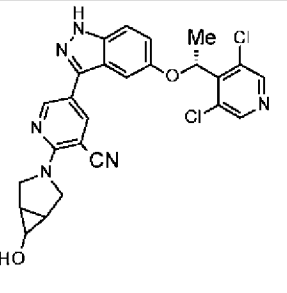
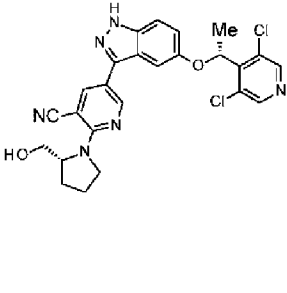
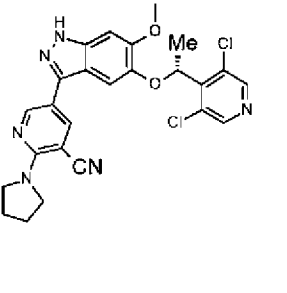
		1H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).
<p>Пример 312</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=539,4 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 5,92 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,16-4,05 (м, 3H), 3,88-3,80 (м, 2H), 3,72 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 2H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H).</p>
<p>Пример 313</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=456,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,12 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 5,91 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 3H), 3,68-3,65 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 314</p> <p>3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан</p>		<p>ЖХМС: m/z=472,3,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,80 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73-3,63 (м, 6H), 2,78 (с, 3H), 2,55-2,51 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,51 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
<p>Пример 315</p> <p>(R)-5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-3-(6-(пирролидин-1-</p>		<p>ЖХМС: m/z=445,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,72 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц,</p>

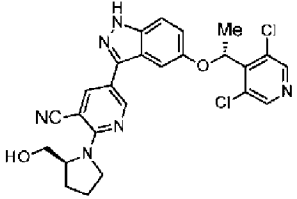
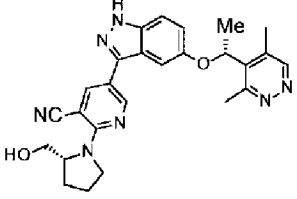
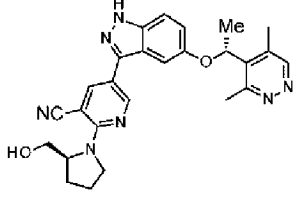
ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол		1H), 5,79 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,46 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,00-1,97 (м, 4H), 1,65 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Пример 316 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил		ЖХМС: m/z=528,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,85 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,32 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,18 (д, J=4,0 Гц, 6H).
Пример 317 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан		ЖХМС: m/z=486,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,82 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 5H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,65 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,69-1,65 (м, 4H).
Пример 318 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)никотинонитрил		ЖХМС: m/z=442,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 2H), 5,91 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 2H), 4,05-4,02 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).

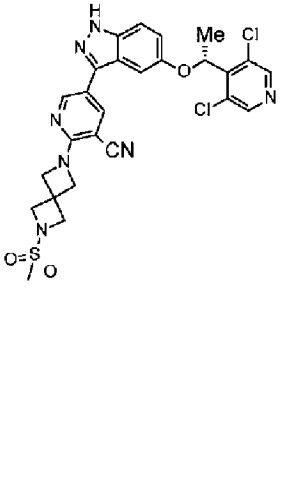
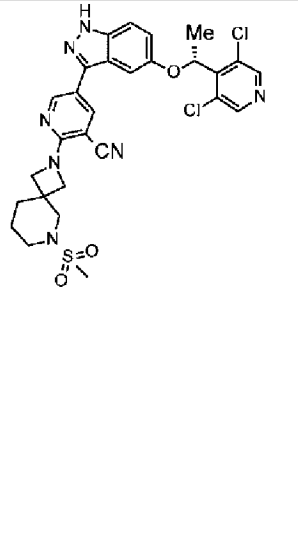
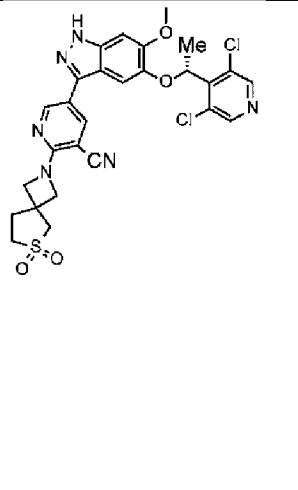
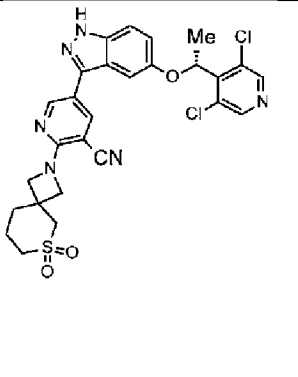
<p>Пример 319</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=486,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03-7,00 (м, 2H), 5,85 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 5,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,81 (м, 3H), 3,66 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,96-1,95 (м, 1H), 1,66 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 320</p> <p>(R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=472,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,95 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,85 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 5,80 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 321</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=528,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02-7,00 (м, 2H), 5,85 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,93-3,91 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,68-3,65 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,31 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (д, J=2,8 Гц, 6H).</p>
<p>Пример 322</p> <p>(R)-2-(азетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=456,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,84 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,78 (с, 3H),</p>

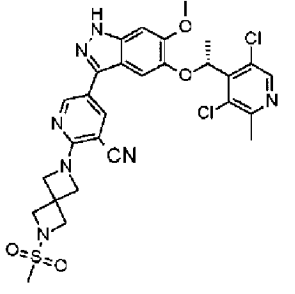
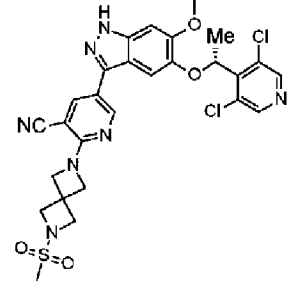
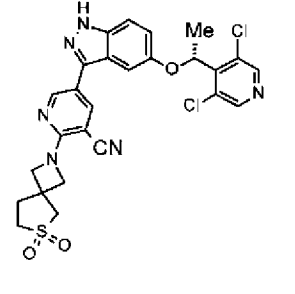
ил)никотинонитрил		2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,43-2,35 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).
<p>Пример 323</p> <p>1-(3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>		<p>ЖХМС: m/z=544,4 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 2H), 5,90 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,14-3,98 (м, 3H), 3,91-3,71 (м, 5H), 3,65-3,60 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,53-2,50 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 2H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,09 (с, 6H).</p>
<p>Пример 324</p> <p>(R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=498,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,84 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 4H), 4,48 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 325</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пирозин-7(1H)-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=510,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,26 (с, 1H), 8,86 (дд, J=2,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,36 (дд, J=2,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,92 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 2H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 326</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(3-</p>		<p>ЖХМС: m/z=511,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,96 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,02-5,96 (м, 1H), 5,79 (д,</p>

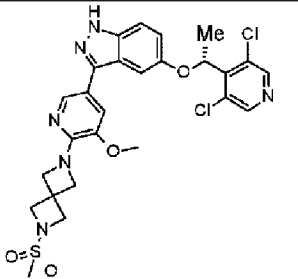
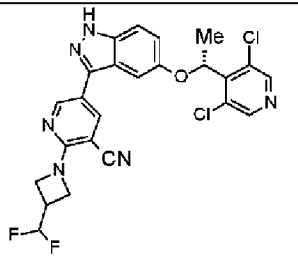
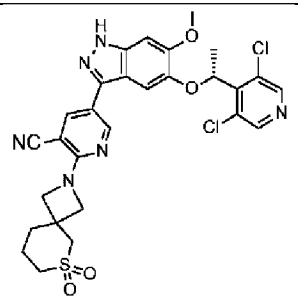
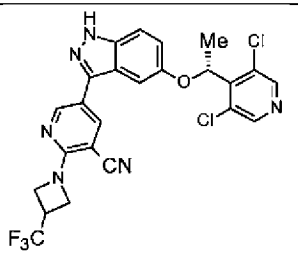
гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил		J=6,2 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,52 (дд, J=6,8, 8,8 Гц, 2H), 4,03 (дд, J=4,3, 9,3 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 327 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=525,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,94 (шс, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63-8,54 (м, 2H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,00 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 5,08 (шд, J=2,9 Гц, 1H), 4,43 (шс, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,86-3,80 (м, 3H), 3,66 (шд, J=11,5 Гц, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Пример 328 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)гексагидроимидазо[1,5-a]пирозин-3(2H)-он		ЖХМС: m/z=515,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,20 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,90 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 329 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинитрил		ЖХМС: m/z=588,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,41 (с, 4H), 3,58 (с, 4H), 3,20 (кв, J=10,4 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).

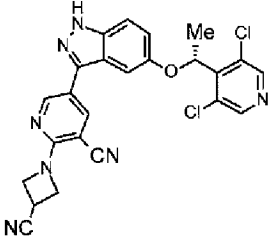
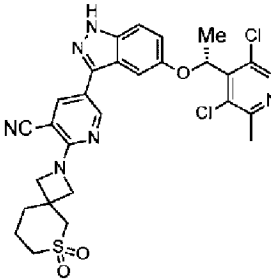
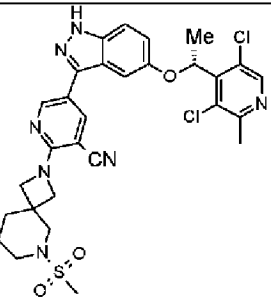
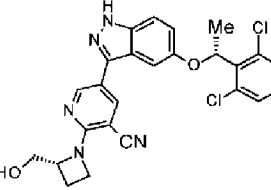
<p>Пример 330 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(2,2-дифторэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=570,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,16 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 6,10-5,81 (м, 1H), 4,40 (с, 4H), 3,49 (с, 4H), 2,85-2,76 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 331 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-гидрокси-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=507,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,16 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,16 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 5,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,04-4,00 (м, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,81 (т, J=2,4 Гц, 2H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 332 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=509,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,16 (шс, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,82 (шс, 1H), 4,59-4,49 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,56-3,45 (м, 1H), 2,17-1,89 (м, 4H), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 333 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=509,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (шс, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,5 Гц, 2H), 5,99 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78-3,71 (м, 4H), 2,01-</p>

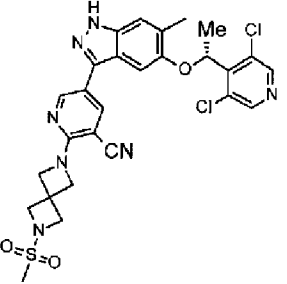
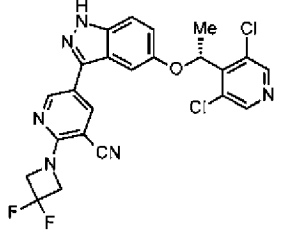
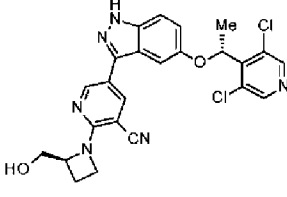
<p>Пример 334</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>1,93 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС: m/z=509,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,14 (шс, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,55-4,50 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,66-3,64 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 335</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=470,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,91 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,82 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,16-1,89 (м, 4H), 1,68 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 336</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=470,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,91 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,82 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,16-1,87 (м, 4H), 1,67 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

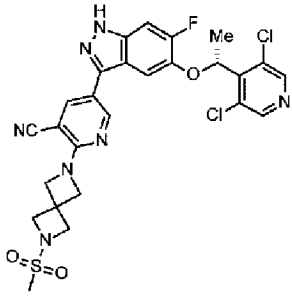
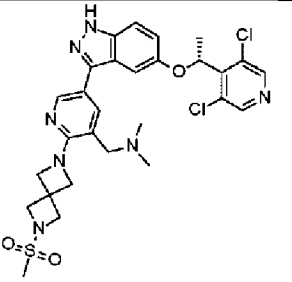
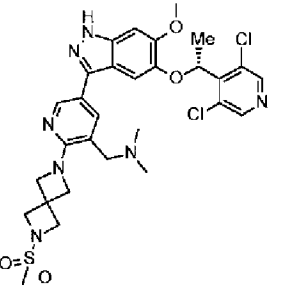
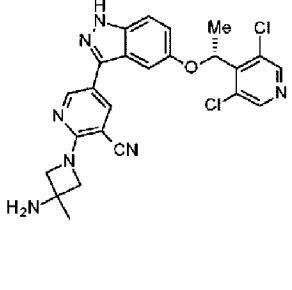
<p>Пример 337 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=584,2$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,19 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 338 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=612,3$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,06-4,02 (м, 4H), 3,28 (с, 2H), 3,09 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,64-1,59 (м, 2H).</p>
<p>Пример 339 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=599,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,99 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01 (с, 1H) 6,00 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,28 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,27 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 340 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-</p>		<p>ЖХМС: $m/z=583,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,11 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,07 (д,</p>

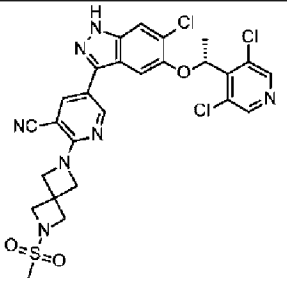
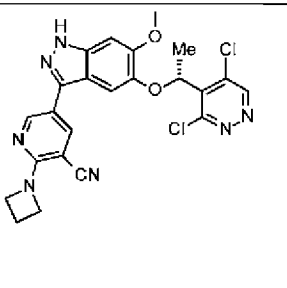
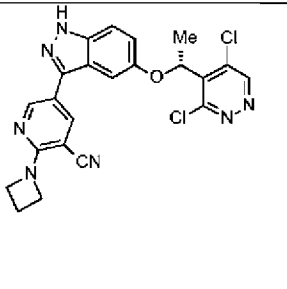
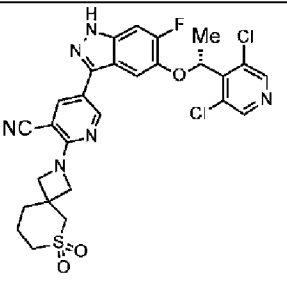
ил)никотинонитрил		J=8,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).
<p>Пример 341</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=628,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,96 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,00 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 342</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-метокси-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=614,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч/млн 12,97 (с, 1 H) 8,71-8,75 (м, 1 H) 8,59 (с, 2 H) 8,09 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 7,03-7,06 (м, 1 H) 7,01 (с, 1 H) 5,96-6,03 (м, 1 H) 4,48 (с, 4 H) 4,14 (с, 4 H) 3,86 (с, 3 H) 3,03 (с, 3 H) 1,76 (д, J=6,72 Гц, 3 H)</p>
<p>Пример 343</p> <p>(R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=569,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,19 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц 1H), 6,15 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,29 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,28 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,52 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

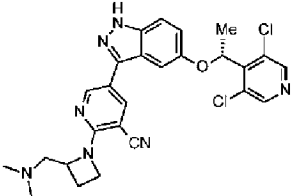
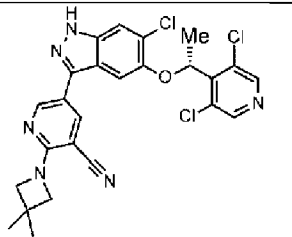
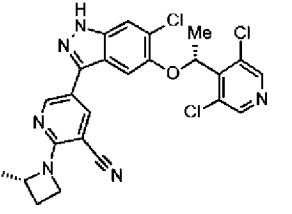
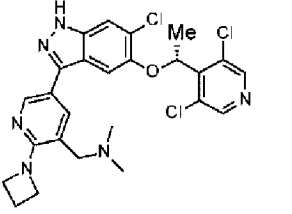
<p>Пример 344 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(5-метокси-6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=589,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 345 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=515,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,20 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (тд, J=56,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,44 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,25 (дд, J=9,6 Гц, 5,6 Гц, 2H), 3,32-3,22 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 346 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(6,6-диоксидо-6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=613,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 2H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,39 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=9,6 Гц, 3,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 3,01 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,25-2,21 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 2H), 1,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 347 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=533,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,25 (шс, 1H), 8,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц,</p>

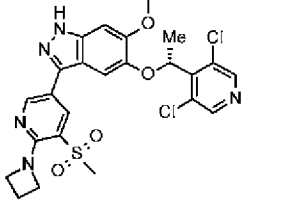
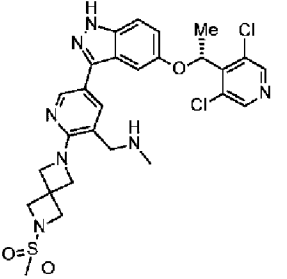
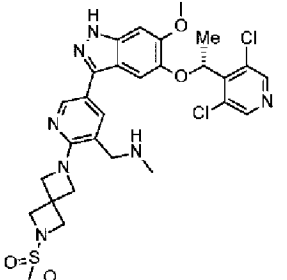
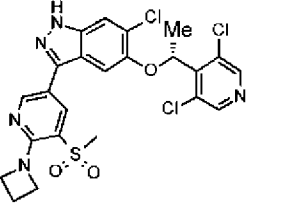
		2H), 4,30 (дд, J=9,2 Гц, 5,2 Гц, 2H), 3,87-3,72 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 348 (R)-2-(3-цианоазетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинитрил		ЖХМС: m/z=490,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,24 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,50-4,43 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Пример 349 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-(6,6-диоксо-6 λ^6 -тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=597,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,17 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,13 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,06 (шс, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,01 (шс, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Пример 350 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]-2-(8-метилсульфонил-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил		ЖХМС: m/z=626,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,16 (шс, 1H), 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,16-6,10 (м, 1H), 4,08-4,00 (м, 4H), 3,28-3,04 (м, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,58-2,52 (м, 3H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,63 (шс, 2H)
Пример 351 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-		ЖХМС: m/z=495,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,18 (шс, 1H), 8,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц,

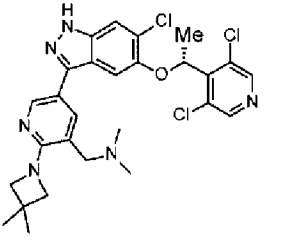
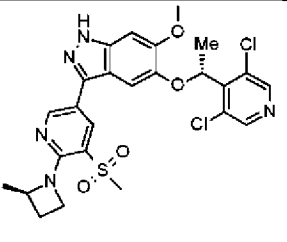
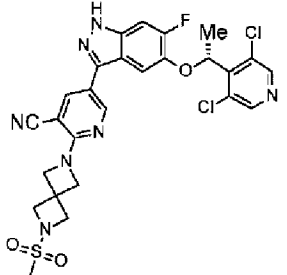
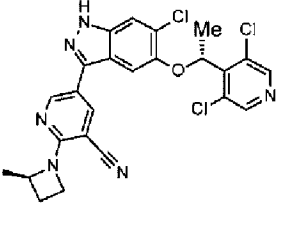
<p>3-ил)-2-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>1H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,96 (шс, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H) .</p>
<p>Пример 352 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метил-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=598,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,03 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,08 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,49 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 353 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=501,1 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,26 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,74 (т, J=12,4 Гц, 4H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 354 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,15 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

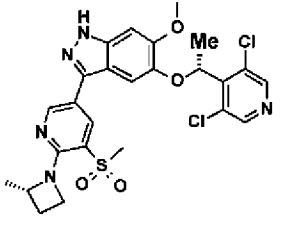
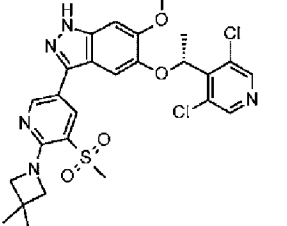
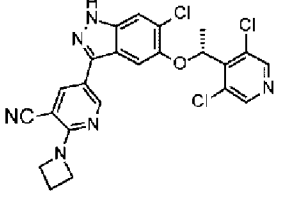
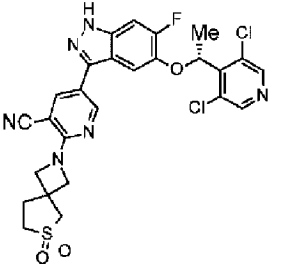
<p>Пример 355 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-фтор-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=602,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,24 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 356 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамина</p>		<p>ЖХМС: $m/z=616,3$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,12 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,33 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,38-3,29 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 357 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамина</p>		<p>ЖХМС: $m/z=646,3$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,84 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,97 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 4H), 4,09 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 358 (R)-2-(3-амино-3-метилазетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=494,2$ (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,15 (шс, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,14 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H).</p>

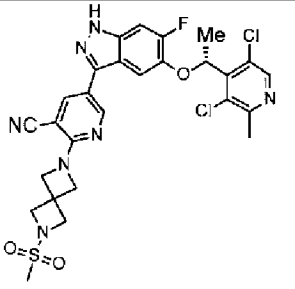
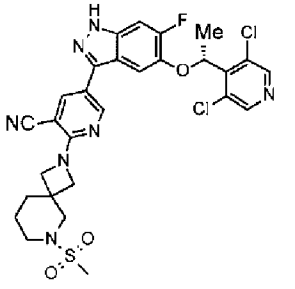
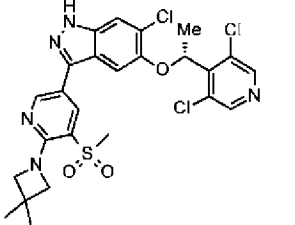
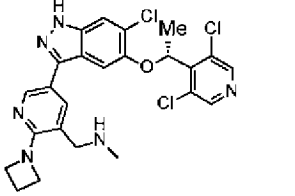
<p>Пример 359 (R)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=618,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,05 (шс, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H) 7,11 (с, 1H), 6,17 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,50 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 360 (R)-2-(азетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=496,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,95 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,31 (т, J=8,0 Гц, 4H), 3,81 (с, 3H), 2,44-2,33 (м, 2H), 1,78 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 361 (R)-2-(азетидин-1-ил)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридазин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=466 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,18 (шс, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,44-2,34 (м, 2H), 1,78 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 362 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(6,6-диоксо-6λ^6-тиа-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=601,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,23 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,18 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 1,99 (шс, 4H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>

<p>Пример 363</p> <p>5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=522,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,99 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (дд, J=4,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,16 (с, 6H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,72-1,62 (м, 1H).</p>
<p>Пример 364</p> <p>(R)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=527,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,25 (шс, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,16 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 4H), 1,80 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,33 (с, 6H).</p>
<p>Пример 365</p> <p>5-(6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((S)-2-метилазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: $m/z=513,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,26 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,17 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,44-4,39 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,51 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 366</p> <p>(R)-1-(2-(азетидин-1-ил)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамин</p>		<p>ЖХМС: $m/z=531,2$ (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,11 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,19 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,33-3,27 (м, 2H), 2,31-2,24 (м, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>

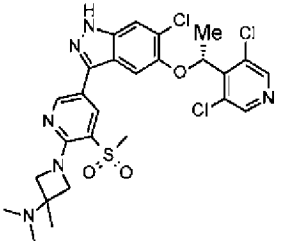
<p>Пример 367</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=548,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H) 7,02 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,34 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 368</p> <p>(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-метилметанами́н</p>		<p>ЖХМС: $m/z=602,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,13 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 369</p> <p>(R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)-2-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-метилметанами́н</p>		<p>ЖХМС: $m/z=632,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,84 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,97 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,29 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,02 (д, J=1,2 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 370</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: $m/z=552,1$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,37-2,29 (м, 2H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

<p>Пример 371 (R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-N, N-диметилметанамина</p>		<p>ЖХМС: m/z=559,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,11 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,41-3,37 (с, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,30 (с, 6H)</p>
<p>Пример 372 5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-3-(6-((R)-2-метилазетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=562,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 8,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,40 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,98 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,85-4,80 (м, 1H), 4,51-4,50 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,45 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 373 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=602,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,24 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,50 (с, 4H), 4,14 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 374 5-(6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-2-((R)-2-метилазетидин-1-ил)никотинонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=513 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,26 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,16 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,44-4,38 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,51 (д,</p>

<p>Пример 375</p> <p>5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-6-метокси-3-(6-((S)-2-метилазетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>J=6,0 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС: m/z=562,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,97 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,51-4,56 (м, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,45 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 376</p> <p>(R)-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=576,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,98 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (с, 6H).</p>
<p>Пример 377</p> <p>2-(азетидин-1-ил)-5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=499,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,24 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,17 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,33 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,40 (квин, J=7,6 Гц, 2H), 1,81 (д, J=6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 378</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(6,6-диоксо-6λ⁶-тиа-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=587 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,24 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,29 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 3H), 2,59-2,52 (м,</p>

<p>Пример 379</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>2H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС: m/z=616,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,24 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,17 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,49 (с, 4H), 4,16-4,09 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,6 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 380</p> <p>5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-пиридил)этокси]-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-2-(8-метилсульфонил)-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХМС: m/z=630,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,23 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 4H), 3,09 (шт, J=5,4 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,6 Гц, 5H), 1,63 (шс, 2H)</p>
<p>Пример 381</p> <p>(R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=580,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,30 (шс, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,13 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,34 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (с, 6H).</p>
<p>Пример 382</p> <p>(R)-1-(2-(азетидин-1-ил)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)пиридин-3-ил)-N-метилметанами́н</p>		<p>ЖХМС: m/z=517,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,12 (шс, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,12 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,15 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H),</p>

		1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).
<p>Пример 383</p> <p>(R)-3-(6-(азетидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=542,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ13,25 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 7,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,22 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,39-2,31 (м, 2H), 1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 384</p> <p>6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-((S)-2-метилазетидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=556,8 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ13,22 (шс, 1H), 8,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,13 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,79 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,0 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 385</p> <p>(R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N, N,3-триметилазетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: m/z=599,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,28 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,15 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,30 (с, 3H).</p>
<p>Пример 386</p> <p>6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-3-(6-((R)-2-метилазетидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол</p>		<p>ЖХМС: m/z=556,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,26 (шс, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,15 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,80 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

<p>Пример 387 (R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)этокси)-1H-индазол-3-ил)-3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-N, N,3-триметилазетидин-3-амин</p>		<p>ЖХМС: m/z=609,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,32 (шс, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,99 (дд, J=8,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,14 (с, 6H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H).</p>
---	---	--

Анализы киназы

[00666] Меченные киназой штаммы фага Т7 получают в хозяине *E. coli*, полученном из штамма BL21. *E. coli* выращивают до лог-фазы, инфицируют фагом Т7 и инкубируют при встряхивании при 32°C до лизиса. Лизаты центрифугируют и фильтруют для удаления клеточного дебриса. Покрытые стрептавидином магнитные микроносители обрабатывают биотинилированными низкомолекулярными лигандами в течение 30 минут при комнатной температуре для получения аффинных смол для анализов киназы. Микроносители с лигандом блокируют избытком биотина и промывают блокирующим буфером SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 mM DTT для удаления несвязанного лиганда и уменьшения неспецифического связывания. Реакции связывания собирают путем объединения киназ, лигандированных аффинных микроносителей и тестируемых соединений в 1x буфере для связывания (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% Tween 20, 6 mM DTT).

[00667] Тестируемые соединения готовят в виде 111X маточных растворов в 100% ДМСО. Kds определяют с использованием 11-точечной серии 3-кратных разведений соединения с тремя контрольными точками ДМСО. Все соединения для измерения Kd распределяют методом акустического переноса (бесконтактное дозирование) в 100% ДМСО. Затем соединения разводят непосредственно в анализе таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,9%. Все реакции проводят в полипропиленовых 384-луночных планшетах. Каждый из них имеет конечный объем 0,02 мл. Планшеты для анализа инкубируют при комнатной температуре при встряхивании в течение 1 часа, и аффинные микроносители промывают промывочным буфером (1x PBS, 0,05% Tween 20). Затем микроносители ресуспендируют в элюирующем буфере (1x PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 мкМ не биотинилированного аффинного лиганда) и инкубируют при комнатной температуре при встряхивании в течение 30 минут. Концентрацию киназы в элюатах измеряют с помощью кПЦР.

[00668] Константы связывания (Kds)

[00669] Константы связывания рассчитывают по стандартной кривой доза-ответ с использованием уравнения Хилла:

$$\text{Ответ} = \text{Фон} + \frac{\text{Сигнал} - \text{Фон}}{1 + \left(\frac{K_d^{\text{Наклон Хилла}}}{\text{Доза}^{\text{Наклон Хилла}}} \right)}$$

[00670] Наклон Хилла устанавливают как -1. Кривые аппроксимируют с применением нелинейной аппроксимации методом наименьших квадратов с алгоритмом Левенберга-Маркара.

Таблица 4.

A= 1-20 нМ

B= >20-100 нМ

C= >100-300 нМ

D= >300 нМ

Пример	FGFR1 (K _d нМ)	FGFR2 (K _d нМ)	FGFR3 (K _d нМ)	FGFR3 (V555M) (K _d нМ)	FGFR4 (K _d нМ)
1	A	A	A	A	A
2	A	A	A	A	A
3	A	A	A	A	A
4	A	A	A	A	A
5	A	A	A	A	A
6	A	B	A	A	A
7	A	B	A	A	A
8	B	B	A	A	A
9	A	A	A	A	A
10	A	A	A	A	A
11	A	A	A	A	A
12	A	A	A	A	A
13	A	A	A	A	A
14	A	B	A	A	A
15	A	A	A	A	A
16	A	A	A	A	A
17	B	D	A	A	A
18	B	B	A	A	A
19	A	C	A	A	A
20	B	B	A	A	A
21	A	A	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
22	B	B	A	A	A
23	D	D	C	B	D
24	A	A	A	A	A
25	B	B	A	A	B
26	B	B	A	A	A
27	B	A	A	A	A
28	B	B	A	A	A
29	A	A	A	A	A
30	A	A	A	A	A
31	A	A	A	A	A
32	A	A	A	A	A
33	A	A	A	A	A
34	A	A	A	A	A
35	B	B	A	A	A
36	A	A	A	A	A
37	B	B	A	A	A
38	B	B	A	A	A
39	B	B	A	A	A
40	A	A	A	A	A
41	A	A	A	A	A
42	A	B	A	A	A
43	A	A	A	A	A
44	A	A	A	A	A
45	A	A	A	A	A
46	A	A	A	A	A
47	A	A	A	A	A
48	B	B	A	A	A
49	B	B	A	A	A
50	B	B	A	A	A
51	B	B	A	A	A
52	A	B	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
53	B	B	A	A	A
54	A	A	A	A	A
55	B	B	A	A	A
56	A	B	A	A	A
57	B	B	A	A	A
58	B	B	A	A	A
59	B	C	B	B	B
60	A	A	A	A	A
61	A	B	A	A	A
62	B	B	A	A	A
63	B	B	A	A	A
64	A	A	A	A	A
65	A	A	A	A	A
66	A	A	A	A	A
67	A	A	A	A	A
68	A	A	A	A	A
69	A	A	A	A	A
70	A	A	A	A	A
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	A	A
73	A	B	A	A	A
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	A	A
76	B	B	A	A	A
77	A	B	A	A	A
78	A	A	A	A	A
79	A	A	A	A	A
80	A	A	A	A	C
81	A	A	A	A	A
82	A	A	A	A	B
83	A	A	A	A	B

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
84	A	A	A	A	B
85	A	A	A	A	A
86	A	A	A	A	A
87	A	A	A	A	B
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	A	B
90	A	A	A	A	B
91	A	A	A	A	B
92	A	A	A	A	B
93	A	A	A	A	B
94	B	A	A	A	B
95	A	A	A	A	B
96	A	A	A	A	A
97	A	A	A	A	A
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	A	A
100	A	A	A	A	A
101	B	B	A	A	A
102	B	B	A	A	A
103	A	B	A	A	A
104	B	A	A	A	B
105	D	D	C	C	B
106	A	A	A	A	A
107	B	B	A	A	A
108	B	A	A	A	B
109	B	A	A	A	A
110	A	A	A	A	A
111	B	B	A	A	A
112	A	B	A	A	A
113	A	A	A	A	A
114	A	A	A	A	B

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
115	A	A	A	A	A
116	B	B	A	A	B
117	A	A	A	A	A
118	A	B	A	A	A
119	B	B	A	A	A
120	B	B	A	A	A
121	B	B	A	A	A
122	A	B	A	A	A
123	A	A	A	A	A
124	B	B	A	A	A
125	B	B	A	A	A
126	C	C	A	A	A
127	B	B	A	A	A
128	B	B	A	A	A
129	B	B	A	A	A
130	B	B	A	A	A
131	C	C	A	A	A
132	A	A	A	A	A
133	A	A	A	A	A
134	B	B	A	A	A
135	D	D	B	A	A
136	B	A	A	A	A
137	B	B	A	A	A
138	B	B	A	A	A
139	B	A	A	A	A
140	D	D	B	A	D
141	B	B	A	A	A
142	B	A	A	A	A
143	C	B	A	A	A
144	A	A	A	A	A
145	D	B	B	A	C

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
146	C	B	A	A	A
147	D	D	D	D	D
148	A	A	A	A	A
149	D	C	B	B	C
150	A	A	A	A	A
151	D	C	B	A	C
152	B	A	A	A	A
153	D	C	B	A	C
154	D	D	C	B	C
155	D	D	D	D	C
156	C	B	A	A	A
157	B	B	A	A	A
158	B	B	A	A	A
159	A	A	A	A	A
160	D	C	B	A	C
161	A	A	A	A	A
162	B	A	A	A	A
163	A	A	A	A	A
164	A	A	A	A	A
165	B	A	A	A	A
166	B	A	A	A	D
167	B	B	B	A	D
168	C	B	A	A	D
169	B	B	A	A	B
170	C	B	A	A	C
171	C	B	B	A	D
172	C	B	A	A	B
173	C	D	B	B	A
174	A	A	A	A	A
175	A	A	A	A	A
176	A	A	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
177	A	B	A	A	A
178	A	A	A	A	A
179	B	B	A	A	A
180	B	B	A	A	B
181	C	D	A	A	A
182	B	A	A	A	A
183	A	A	A	A	A
184	A	A	A	A	A
185	D	C	B	A	A
186	C	B	A	A	B
187	A	A	A	A	A
188	B	A	A	A	A
189	B	A	A	A	A
190	C	C	A	A	B
191	A	A	A	A	A
192	C	B	A	A	C
193	D	D	D	C	D
194	A	A	A	A	A
195	C	B	A	A	B
196	C	C	A	A	B
197	B	B	A	A	A
198	D	D	C	B	D
199	D	D	C	B	D
200	D	D	D	C	D
201	B	A	A	A	A
202	A	A	A	A	A
203	B	A	A	A	A
204	B	A	A	A	B
205	A	A	A	A	A
206	A	A	A	A	A
207	A	A	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
208	B	A	A	A	A
209	A	A	A	A	A
210	B	A	A	A	A
211	A	A	A	A	A
212	D	C	B	A	C
213	A		A	A	A
214	A	A	A	A	A
215					
216	B	A	A	A	A
217	C	B	A	A	A
218	B	B	B	A	A
219	B	A	A	A	A
220	B	B	A	A	A
221	A	A	A	A	A
222	B	B	A	A	A
223	D	C	B	B	D
224	A	B	A	A	A
225	B	A	A	A	A
226	B	B	A	A	B
227	B	A	A	A	A
228	A	A	A	A	A
229	D	C	B	B	D
230	A	A	A	A	A
231	B	A	A	A	A
232	B	B	A	A	A
233	D	C	B	B	D
234	C	C	A	A	A
235	C	C	A	A	A
236	B	A	A	A	A
237	A	A	A	A	A
238	B	B	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
239	A	A	A	A	A
240	A	A	A	A	A
241	A	B	A	A	A
242	A	A	A	A	A
243	A	A	A	A	A
244	B	B	A	A	A
245	A	A	A	A	A
246	A	A	A	A	A
247	B	B	A	A	A
248	B	B	A	A	A
249	B	B	A	A	A
250	A	A	A	A	A
251	A	A	A	A	A
252	B	B	A	A	A
253	A	A	A	A	A
254	D	C	B	A	D
255	A	A	A	A	A
256	A	A	A	A	A
257	A	A	A	A	A
258	A	A	A	A	A
259	A	A	A	A	A
260	A	A	A	A	A
261	A	A	A	A	A
262	A	A	A	A	A
263	A	A	A	A	A
264	A	A	A	A	A
265	A	A	A	A	A
266	A	A	A	A	A
267	B	B	A	A	A
268	B	B	A	A	A
269	B	B	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
270	B	B	A	A	A
271	B	B	A	A	A
272	D	D	B	B	B
273	B	B	A	1,8	A
274	C	C	B	A	B
275	A	B	A	A	A
276					
277					
278					
279					
280					
281					
282					
283	D	D	D	D	D
284	D	D	C	B	B
285	D	D	C	B	A
286	D	D	D	D	C
287	D	D	C	C	B
288	D	D	B	B	A
289					
290					
291	D	D	D	D	D
292	D	D	D	D	C
293	B	B	A	A	A
294	D	D	C	B	B
295	D	D	D	C	B
296	D	D	D	C	B
297	B	C	A	A	A
298	B	B	A	A	A
299	B	B	A	A	A
300	C	C	B	B	B

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
301	C	C	B	A	A
302	C	C	B	A	A
303	B	B	A	A	A
304	D	D	C	B	A
305	D	D	D	C	B
306	C	B	B	A	A
307	C	B	B	A	A
308	D	D	C	B	A
309	D	D	C	B	A
310	A	A	A	A	A
311	B	B	B	A	A
312	A	A	A	A	A
313	C	B	B	A	A
314	A	A	A	A	A
315	A	A	A	A	A
316	B	B	A	A	A
317	A	A	A	A	A
318	C	C	B	A	A
319	B	B	A	A	A
320	B	B	B	A	A
321	B	A	A	A	A
322	C	B	B	A	A
323	D	D	D	B	A
324	B	B	B	A	A
325	B	A	A	A	A
326	B	B	A	A	A
327	A	A	A	A	A
328	C	C	C	B	A
329	C	D	B	A	A
330	C	C	B	A	A
331	C	C	A	A	A

Пример	FGFR1 (K_d нМ)	FGFR2 (K_d нМ)	FGFR3 (K_d нМ)	FGFR3 (V555M) (K_d нМ)	FGFR4 (K_d нМ)
332	B	B	A	A	A
333	C	C	B	A	A
334	B	B	A	A	A
335	A	B	A	A	A
336	B	B	B	A	A
337	B	C	B	A	A
338	C	D	B	A	A
339	A	A	A	A	A
340	C	C	A	C	A
341	B	B	A	A	A
342	B	A	A	A	A
343	B	B	A	A	A
344	D	D	C	B	A
345	D	D	B	B	A
346	A	A	A	A	A
347	D	D	B	B	A
348	B	D	A	A	A
349	C	C	B	A	A
350	D	C	90	B	A
351	B	C	A	A	A
352	B	C	A	A	A
353	D	D	B	B	A
354	B	B	A	A	A
355	A	B	A	A	A
356	D	D	D	C	B
357	D	D	C	B	A
358	B	C	A	A	A
359	B	B	A	D	A
360	C	B	B	D	A
361	D	C	C	C	A
362	B	C	A	A	A

Пример	FGFR1 (K _d нМ)	FGFR2 (K _d нМ)	FGFR3 (K _d нМ)	FGFR3 (V555M) (K _d нМ)	FGFR4 (K _d нМ)
363	D	D	D	D	D
364	B	A	A	A	B
365	D	D	C	C	B
366	C	D	B	B	A
367	D	D	C	B	B
368	D	D	D	C	C
369	D	D	B	B	B
370	D	D	B	B	B
371	D	D	D	D	C
372	C	C	B	A	A
373					
374	D	D	C	B	B
375	D	D	C	B	A
376	D	C	B	B	A
377	D	D	C	B	A
378	C	B	A	A	A
379	C	C	B	A	A
380	C	D	B	B	A

Анализы клеточной жизнеспособности

[00671] Клеточные линии, применяемые для анализов клеточной жизнеспособности

Клеточная линия	Мутация или слияние	Источник
Ba/F3 FGFR1-BCR	FGFR1-слияние	Advanced Cellular Dynamics, (Seattle, WA)
Ba/F3 FGFR3-BAIAP2L1	FGFR3-слияние	Advanced Cellular Dynamics, (Seattle, WA)
RT112/84	FGFR3-слияние	American Type Culture Collection (Manassas, VA)
UM-UC-14	FGFR3(S249C)	Sigma, (St. Louis, MO)
KG-1	FGFR1-слияние	American Type Culture Collection (Manassas, VA)

[00672] Анализы жизнеспособности клеток Ba/F3

[00673] Цель эксперимента: слитые рекомбинантные киназы трансдуцируют в родительские Ва/Ф3, которые становятся зависимыми от этой конститутивной киназной активности для ПЗ-независимого выживания. Ингибирование активности киназы приводит к гибели клеток, за которой следят с помощью CellTiter-Glo® 2.0 (Promega), измеряющего внутриклеточную концентрацию АТФ, которая, в свою очередь, служит маркером жизнеспособности. FGFR1-BCR Ва/Ф3 и FGFR3-BAIAP2L1 Ва/Ф3 получают от Advanced Cellular Dynamics (Seattle, WA).

[00674] Процедура анализа жизнеспособности клеток: Cell Titer-Glo® 2.0 люминесцентный реагент для анализа жизнеспособности клеток приобретают у Promega (Madison, WI). Клетки FGFR1-BCR Ва/Ф3 и FGFR3-BAIAP2L1 Ва/Ф3 культивируют в среде RPMI1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Культуры сохраняют при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

[00675] Клетки высевают в 96-луночные планшеты с прозрачным дном/белые (Corning #3903) по 10000 клеток/лунку в 100 мкл среды, инкубируют в течение ночи. На следующий день готовят исходные растворы тестируемого соединения в ДМСО с конечной концентрацией 10 мМ и 2 мкМ. Затем соединения добавляют к клеткам в серии 9-дозовых 10-кратных разведений, начиная с 30 мкМ, с помощью цифрового дозатора HP 300e (каждую дозу применяют в трех повторах). ДМСО обратно добавляют в каждую лунку до 301 нл общего объема тестируемого соединения+ДМСО, и всего 301 нл ДМСО добавляют в лунку с контролем/без тестируемого соединения в трех повторах. Клетки в планшетах для культивирования инкубируют с соединениями при 37°C и 5% CO₂ в течение 48 часов. Затем в каждую лунку планшета для культивирования клеток добавляют по 50 мкл реагента Cell Titer Glo 2.0. Содержимое закрывают от света и перемешивают на орбитальном шейкере при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрируют с помощью микропланшетного ридера Synergy H1 (Biotek, Winooski, VT). Клетки оценивают как долю контрольных клеток, обработанных только ДМСО. Строят кривые и рассчитывают значения IC₅₀ с использованием программы GraphPad Prism 8 на основе сигмоидального уравнения доза-ответ (4 параметра).

[00676] Анализы жизнеспособности клеток линии раковых клеток RT112/84, UM-UC-14 и KG-1

[00677] Цель эксперимента: Обнаружение изменения внутриклеточного АТФ с помощью Cell Titer-Glo® и оценка ингибирующего действия соединений на линии раковых клеток путем определения значения IC₅₀ соединений in vitro.

[00678] Cell Titer-Glo® 2.0 люминесцентный реагент для анализа жизнеспособности клеток приобретают у Promega (Madison, WI). Клеточные линии RT112/84 и KG-1 приобретают в Американской коллекции типовых культур (Manassas, VA). Клеточную линию UM-UC-14 приобретают у Sigma (St. Louis, MO). Клетки RT112/84, UM-UC-14 и KG-1 культивируют в среде RPMI1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Культуры сохраняют при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

[00679] Процедура анализа жизнеспособности клеток: Клетки высевают в 96-луночные планшеты с прозрачным дном/белые (Corning #3903) по 10000 клеток/лунку в 100 мкл среды, инкубируют в течение ночи. На следующий день готовят исходные растворы тестируемого соединения в ДМСО с конечной концентрацией 10 мМ и 2 мкМ. Затем соединения добавляют к клеткам в серии 9-дозовых 10-кратных разведений, начиная с 30 мкМ, с помощью цифрового дозатора HP 300e (каждую дозу применяют в трех повторах). ДМСО обратно добавляют в каждую лунку до 301 нл общего объема тестируемого соединения+ДМСО, и всего 301 нл ДМСО добавляют в лунку с контролем/без тестируемого соединения в трех повторах. Клетки в планшетах для культивирования инкубируют с соединениями при 37°C и 5% CO₂ в течение 48 часов. Затем в каждую лунку планшета для культивирования клеток добавляют по 50 мкл реагента Cell Titer Glo 2.0. Содержимое закрывают от света и перемешивают на орбитальном шейкере при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрируют с помощью микропланшетного ридера Synergy H1 (Biotek, Winooski, VT). Клетки оценивают как долю контрольных клеток, обработанных только ДМСО. Строят кривые и рассчитывают значения IC₅₀ с использованием программы GraphPad Prism 8 на основе сигмоидального уравнения доза-ответ (4 параметра). Результаты показаны в Таблице 5.

Таблица 5: Селективность к FGFR3 в клеточных анализах

A= 1-20 нМ

B= >20-100 нМ

C= >100-300 нМ

D= >300 нМ

Пример	Клетки Ва/F3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
1	A	C	A	A	C
2	A	C		A	
3	A	B	A	A	B
4	A	C	A	A	B
5	A	C	A	A	B
6	A	B	A	A	B
7	B	D			
8	A	C	A	A	C
9	A	C	A	A	B

Пример	Клетки Ва/Ф3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
10	A	B	A	A	B
11	A	C	A	B	B
12	A	C	A	A	B
13	B	C	A	B	B
14	A	D	A	B	C
15	B	D	A	A	B
16	B	D	A	A	B
17	B		B	B	D
18	B	D			
19	A	C	A	A	C
20	B	D	B	B	C
21	A	C	A	A	B
22	A	C	A	A	B
23	A	C	A	A	C
24	A	B	A	A	B
25	B	D			
26	B	D	B	B	D
27	A	C	A	A	C
28	A	D	A	A	C
29	A	C	A		B
30	A	C	A		B
31			A		B
32	A	C	A	A	B
33	A	B	A	A	B
34	A	B	A	A	B
35	B	D			
36	A	B			
37	A	C			
38	A	C			

Пример	Клетки Ва/Ф3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
39	A	C			
40	A	B			
42	A	C	A		B
43	A	B			
44	A	B			
46	A	B	A	A	B
47	A	C	A	A	C
48	B	C	B	B	C
49	A	C	B	B	C
50	A	C	B		C
51	B	C	B	B	C
52	B	C	B	B	B
53	B	C			
54	A	C	A	A	C
55	B	D			
56	B	D			
57	A	C			
58	B	C			
60	A	C	B	B	C
62	B	D			
63	B	D			
64	A	C			
65	A	B	A		B
67	A	B			
68	A	C			
70	A	B			
71	A	B			
72	A	B			
73	B	C			

Пример	Клетки Ва/Ф3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
74	В	С			
75	А	С			
77	А	С	А		С
78	А	В			
79	А	В			
80	А	С			
82	А	С			
87	А	В	А		В
88	А	С	В		С
90	А	В			
91	А	С			
92	В	С			
93	В	С	А		С
94	15	С	А		С
95	В	Д	В		С
96	А	В	А		В
97	А	В	А		В
98	А	В	А		В
100	А	Д			
104	В	Д			
106	А	С	А		С
107	А	С	В		С
108	А	С			
109	А	С	В		С
111	А	С	А		
112	А	С	А		
113	А	В	А		
114	В	С			
115	А	В	А		С

Пример	Клетки Ва/Ф3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
116	A	C			
117	A	B	A		B
119	A	B	B		C
120	B	C	B		D
121	A	C	A		C
122	A	B	A		C
123	A	B	A		C
124	A	C	A		C
125	A	C	A		C
127	A	C	B		C
128	B	D			
129	B	C			
130	B	D			
131	C	D			
135	C	D			
139	B	C	A	A	C
136	B	D			
140	C	D			
137	A	C			
138	B	D			
141	D	D			
142	A	C	B	A	C
143	C	D			
144	B	D			
145	D	D			
146	C	D			
148	B	D			
157	A	C	B	C	
159	A	B	A	B	A

Пример	Клетки Ва/Ф3		Анализы жизнеспособности раковых клеток		
			RT112/84	UM-UC-14	KG-1
	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR3 (IC50 нМ)	FGFR1 (IC50 нМ)
160	C	D			
162	A	C			
163	A	B			
165	A	C			
166	C	D			
168	B	D			
170	B	D			

Таблица 6: Отношение селективности FGFR3 > FGFR1 в клеточных анализах слияния Ва/Ф3 FGFR

Пример	Ва/Ф3 FGFR1/FGFR3 Селективность
1	33
2	15
3	18
4	29
5	22
6	13
7	15
8	16
9	19
10	9
11	9
12	19
13	11
14	18
15	10
16	14
18	21
19	15

Пример	Ва/Ф3 FGFR1/FGFR3 Селективность
20	15
21	13
22	11
23	16
24	18
25	22
26	28
27	24
28	22
29	19
30	18
32	12
33	16
34	28
35	6
36	23
37	12
38	21
39	16
40	30
42	17
43	10
46	14
47	21
48	8
49	10
50	16
51	7
52	7
53	11
54	13
55	16

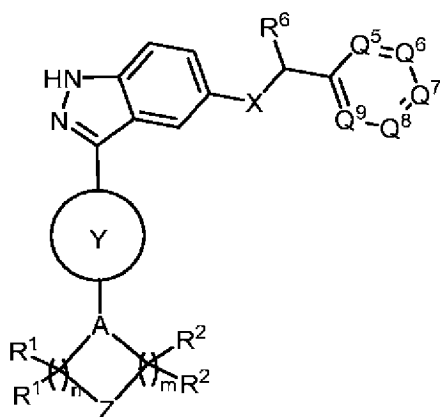
Пример	Ва/Ф3 FGFR1/FGFR3 Селективность
56	5
57	15
58	11
60	13
62	8
63	16
64	16
67	12
70	20
71	15
72	15
73	11
74	6
75	14
77	14
78	13
79	14
80	17
82	11
87	17
88	20
90	10
91	8
92	18
93	11
94	11
95	14
96	13
97	15
98	24
100	22
104	10

Пример	Ва/Ф3 FGFR1/FGFR3 Селективность
106	11
107	16
108	14
109	12
111	15
112	12
113	11
114	12
115	14
116	12
117	15
119	9
120	7
121	14
122	7
123	15
124	17
125	16
127	11
128	8
129	6
130	12
131	5
135	9
139	14
136	6
140	19
137	11
138	8
141	3
142	25
143	14

Пример	Ва/Ф3 FGFR1/FGFR3 Селективность
144	33
145	2
146	15
148	16
157	7
159	16
160	17
162	12
163	17
165	16
166	6
168	8
170	14

Описание также относится к следующим аспектам:

Аспект 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное

спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или $CR^4R^{4'}$;

R^3 представляет собой H ; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H , $-OH$ или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

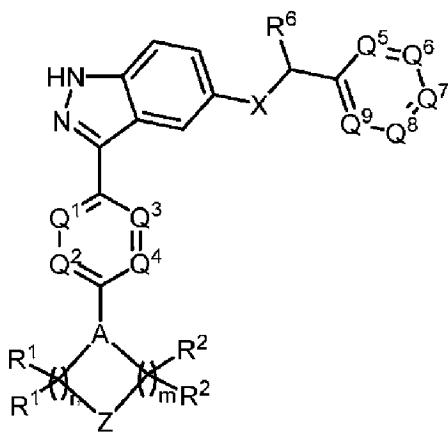
R^5 представляет собой H , галоген, C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил;

$X=O$, S или NR где R представляет собой H или C_1 - C_3 алкил; и

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

Аспект 2. соединение по аспекту 1, где Y представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 3. Соединение по аспекту 2, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):

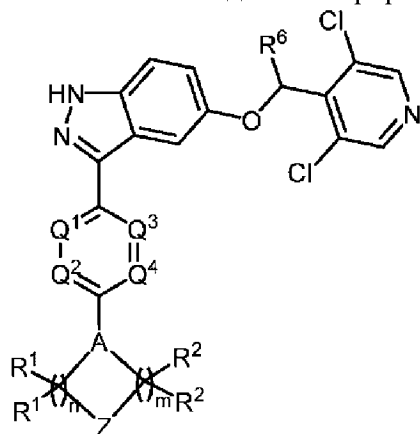


(IA)

где один или два из Q¹, Q², Q³, Q⁴ представляет собой N и другие каждый независимо представляет собой CR^{5a} где R^{5a} представляет собой H, галоген или C₁-C₃алкил.

Аспект 4. Соединение по любому из аспектов 1-3, где X представляет собой O.

Аспект 5. Соединение по любому из аспектов 3-4, где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IA-1):



(IA-1).

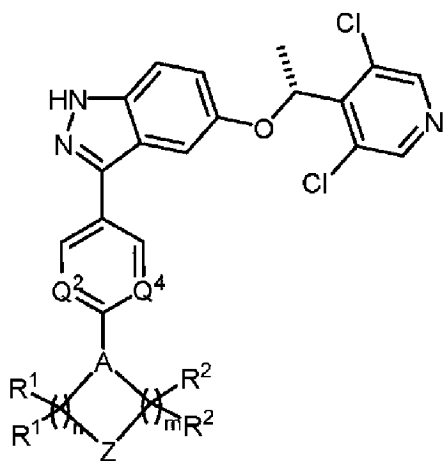
Аспект 6. Соединение по любому из предшествующих аспектов, где R⁶ представляет собой -CH₃.

Аспект 7. Соединение по любому из аспектов 3-6, где Q³ представляет собой CR^{5a}.

Аспект 8. Соединение по аспекту 7, где R^{5a} представляет собой галоген.

Аспект 9. Соединение по аспекту 8, где галоген представляет собой -F.

Аспект 10. Соединение по аспекту 5, где соединение формулы (IA-1) представляет собой соединение формулы (IA-2):



(IA-2).

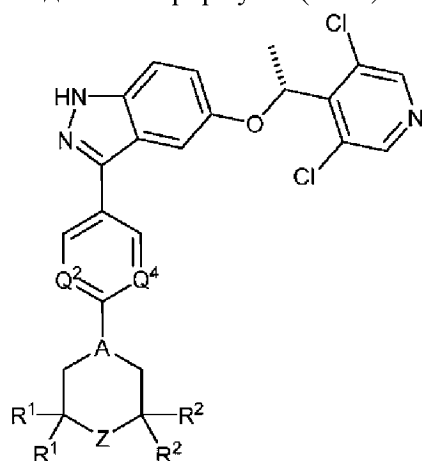
Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 1-10, где $n=2$ и $m=2$.

Аспект 12. Соединение по любому из аспектов 1-10, где $n=1$ и $m=1$.

Аспект 13. Соединение по любому из аспектов 1-10, где $n=1$ и $m=2$.

Аспект 14. Соединение по любому из аспектов 1-10, где $n=3$ и $m=2$.

Аспект 15. Соединение по аспекту 10, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-3):



(IA-3).

Аспект 16. Соединение по аспекту 15, где каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

Аспект 17. Соединение по аспекту 15, где каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 18. Соединение по аспекту 15, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.

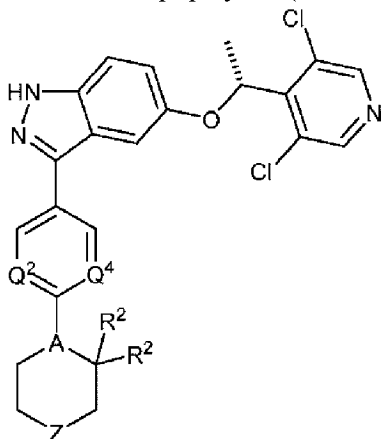
Аспект 19. Соединение по аспекту 18, где указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

Аспект 10. Соединение по аспекту 15, где одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

Аспект 21. Соединение по аспекту 20, где указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостикового бициклическое кольцо.

Аспект 22. Соединение по аспекту 20, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

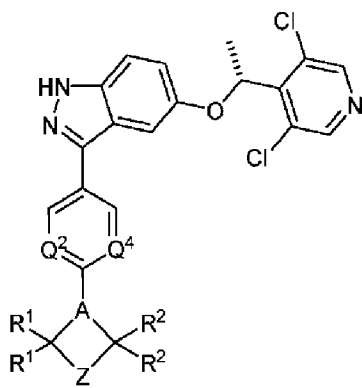
Аспект 23. Соединение по аспекту 10, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-4):



(IA-4).

Аспект 24. Соединение по аспекту 23, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляет карбонильную группу (C=O).

Аспект 25. Соединение по аспекту 10, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-5):



(IA-5).

Аспект 26. Соединение по аспекту 25, где каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

Аспект 27. Соединение по аспекту 25, где каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 28. Соединение по 25, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.

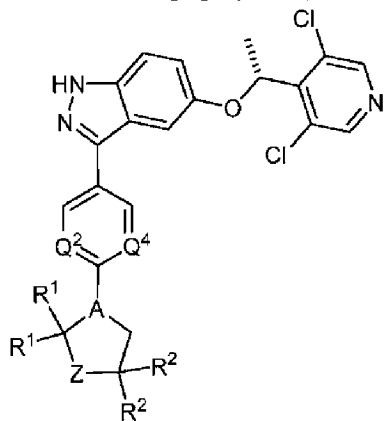
Аспект 29. Соединение по аспекту 28, где указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

Аспект 30. Соединение по аспекту 25, где одна R^1 группа и одна R^2 группа

присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

Аспект 31. Соединение по аспекту 30, где указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

Аспект 32. Соединение по аспекту 10, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-6):



(IA-6).

Аспект 33. Соединение по аспекту 32, где две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу ($C=O$).

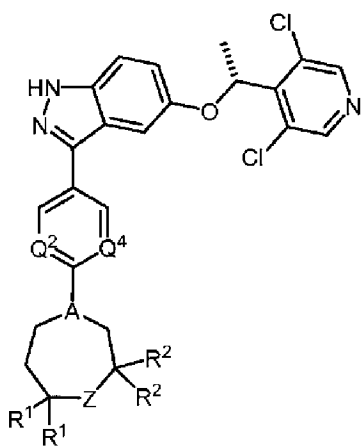
Аспект 34. Соединение по аспекту 32 или аспекту 33, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

Аспект 35. Соединение по аспекту 34, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

Аспект 36. Соединение по аспекту 35, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное азетинильное кольцо, необязательно замещенное пирролидинильное кольцо или необязательно замещенное пиперидинильное кольцо.

Аспект 37. Соединение по аспекту 36, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой азетинильное кольцо, пирролидинильное кольцо, пиперидинильное кольцо, N-метилпиперидинильное кольцо или N-(метилсульфонил)пиперидинильное кольцо.

Аспект 38. Соединение по аспекту 10, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-7):



Аспект 39. Соединение по аспекту 38, где каждый R^1 представляет собой H.

Аспект 40. Соединение по аспекту 38, где две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

Аспект 41. Соединение по любому из аспектов 38-40, где каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 42. Соединение по любому из аспектов 38-40, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

Аспект 43. Соединение по одному из аспектов 3-42, где Q^2 представляет собой N.

Аспект 44. Соединение по любому из аспектов 3-43, где Q^4 представляет собой N.

Аспект 45. Соединение по любому из аспектов 3-43, где Q^4 представляет собой CR^{5a} .

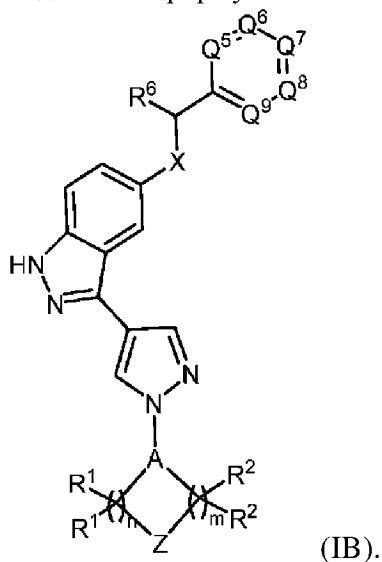
Аспект 46. Соединение по аспекту 45, где R^{5a} представляет собой H.

Аспект 47. Соединение по аспекту 45, где R^{5a} представляет собой галоген.

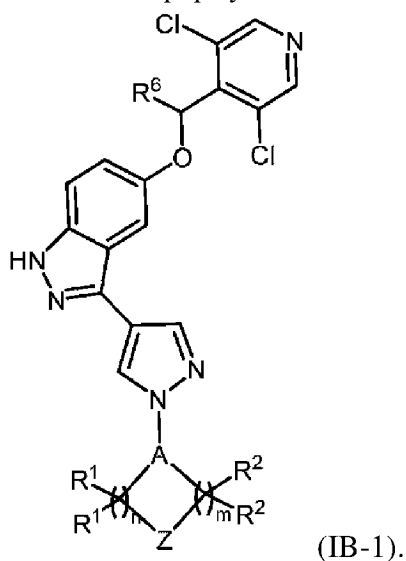
Аспект 48. Соединение по аспекту 47, где галоген представляет собой -F.

Аспект 49. Соединение по аспекту 1, где Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо.

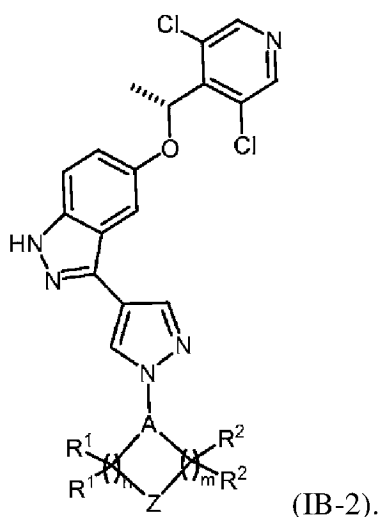
Аспект 50. Соединение по аспекту 49, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):



Аспект 51. Соединение по аспекту 50, где соединение формулы (IB) представляет собой соединение формулы IB-1:



Аспект 52. Соединение по аспекту 51, где соединение формулы (IB-1) представляет собой соединение формулы IB-2:



Аспект 53. Соединение по любому из аспектов 49-52, где $n=2$ и $m=2$.

Аспект 54. Соединение по любому из аспектов 49-52, где $n=1$ и $m=1$.

Аспект 55. Соединение по любому из аспектов 49-52, где $n=1$ и $m=2$.

Аспект 56. Соединение по любому из аспектов 49-52, где $n=3$ и $m=2$.

Аспект 57. Соединение по любому из аспектов 49-56, где каждый R^1 представляет собой H, и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 58. Соединение по любому из предшествующих аспектов, где A представляет собой N.

Аспект 59. Соединение по любому из предшествующих аспектов, где A представляет собой CH.

Аспект 60. Соединение по любому из предшествующих аспектов, где Z представляет собой $S(O)_2$.

Аспект 61. Соединение по любому из аспектов 1-59, где Z представляет собой $S(O)$.

Аспект 62. Соединение по любому из аспектов 1-59, где Z представляет собой O.

Аспект 63. Соединение по любому из аспектов 1-59, где Z представляет собой NR^3 .

Аспект 64. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой H.

Аспект 65. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$.

Аспект 66. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$.

Аспект 67. Соединение по любому из аспектов 65 или 66, где R^a представляет собой H и R^b представляет собой H.

Аспект 68. Соединение по любому из аспектов 65 или 66, где R^a представляет собой H и R^b представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Аспект 69. Соединение по любому из аспектов 65 или 66, где R^a представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и R^b представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Аспект 70. Соединение по любому из аспектов 65 или 66, где R^a и R^b , вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 71. Соединение по аспекту 70, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное пиперидинильное, необязательно замещенное пиперазинильное или необязательно замещенное морфолинийное кольцо.

Аспект 72. Соединение по аспекту 71, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 4-метилпиперазин-1-ильное или морфолинийное кольцо.

Аспект 73. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$.

Аспект 74. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$.

Аспект 75. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$.

Аспект 76. Соединение по любому из аспектов 73-75, где указанный R^c представляет собой $-\text{CH}_3$.

Аспект 77. Соединение по любому из аспектов 73-75, где указанный R^c представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Аспект 78. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Аспект 79. Соединение по аспекту 78, где указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил представляет собой $-\text{CH}_3$.

Аспект 80. Соединение по аспекту 63, где R^3 представляет собой 3-5-членный гетероциклоалкил.

Аспект 81. Соединение по аспекту 80, где указанный 3-5-членный гетероциклоалкил представляет собой оксетанил.

Аспект 82. Соединение по любому из аспектов 1-59, где Z представляет собой $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$.

Аспект 83. Соединение по аспекту 82, где R^4 и $\text{R}^{4'}$ каждый представляет собой H.

Аспект 84. Соединение по аспекту 82, где R^4 и $\text{R}^{4'}$ каждый представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Аспект 85. Соединение по аспекту 82, где R^4 представляет собой H и R^4 представляет собой -ОН.

Аспект 86. Соединение по аспекту 82, где R^4 и R^4 вместе с атомом С, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 87. Соединение по аспекту 86, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 88. Соединение по аспекту 87, где необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой азетидинильное кольцо.

Аспект 89. Соединение по аспекту 88, где азетидинильное кольцо не замещено.

Аспект 90. Соединение по аспекту 88, где азетидинильное кольцо N- замещено.

Аспект 91. Соединение по аспекту 90, где N- заместитель представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-C(O)N(C_1-C_6\text{алкил})_2$ или $-SO_2-C_1-C_6\text{алкил}$.

Аспект 92. Соединение по аспекту 91, где N- заместитель представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_3$.

Аспект 93. Соединение по аспекту 86, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 94. Соединение по аспекту 93, где необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пирролидинильное кольцо, N- замещенное пирролидинильное кольцо, незамещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, незамещенное пирроло-2,5-дионовое кольцо, N- замещенное пирроло-2,5-дионовое кольцо, незамещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, тетрагидрофуранильное кольцо или тетрагидротиофен-1,1-диоксидное кольцо.

Аспект 95. Соединение по аспекту 94, где указанный N- заместитель представляет собой $-CH_3$.

Аспект 96. Соединение по аспекту 86, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 97. Соединение по аспекту 96, где необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пиперизини-2-оновое кольцо или N- замещенное пиперизини-2-оновое кольцо.

Аспект 98. Соединение по аспекту 97, где N- заместитель представляет собой $-CH_3$.

Аспект 99. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 1-98 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Аспект 100. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 1-98 или его фармацевтически

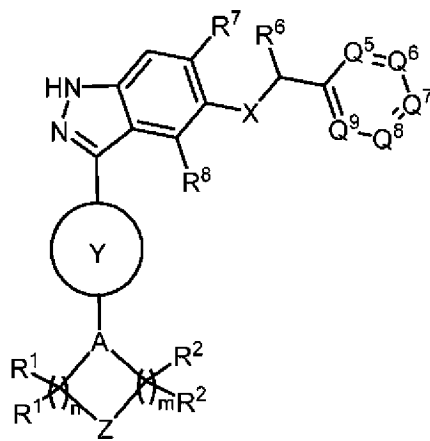
приемлемой соли.

Аспект 101. Способ по аспекту 100, где раком является уротелиальная карцинома, карцинома молочной железы, аденокарцинома эндометрия, карцинома яичника, первичная глиома, холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточная карцинома легкого, экзокринная карцинома поджелудочной железы, полости рта, предстательной железы, мочевого пузыря, колоректальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, нейроэндокринная карцинома, миелопролиферативные новообразования, карцинома головы и шеи (плоскоклеточная), меланома, лейомиосаркома и/или саркомы.

Аспект 102. Способ по аспекту 101, где рак представляет собой внутривенную холангиокарциному.

Аспект 103. Способ по любому из аспектов 100-102, где рак представляет собой FGFR-мутантный рак.

Аспект 104. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное

спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или $CR^4R^{4'}$;

R^3 представляет собой H ; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H , $-OH$ или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H , галоген, C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил;

$X=O$, S или NR где R представляет собой H или C_1 - C_3 алкил; и

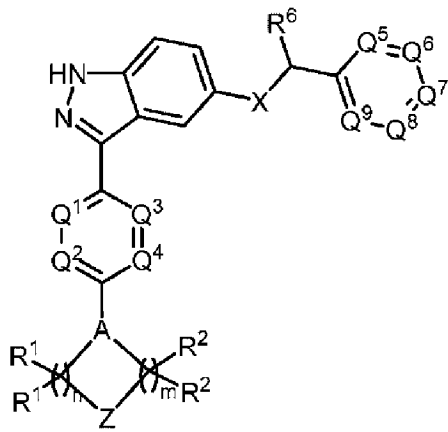
R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил; и

R^8 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил.

Аспект 105. Соединение по аспекту 104, где Y представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 106. Соединение по аспекту 105, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



где один или два из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 представляет собой N и другие каждый независимо представляет собой CR^{5a} где R^{5a} представляет собой H, галоген, -CN или C_1 - C_3 алкил.

Аспект 107. Соединение по любому из аспектов 104-106, где X представляет собой O.

Аспект 108. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 и Q^8 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 109. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 110. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой - CH_3 ; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 111. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H.

Аспект 112. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H.

Аспект 113. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 114. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой

CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

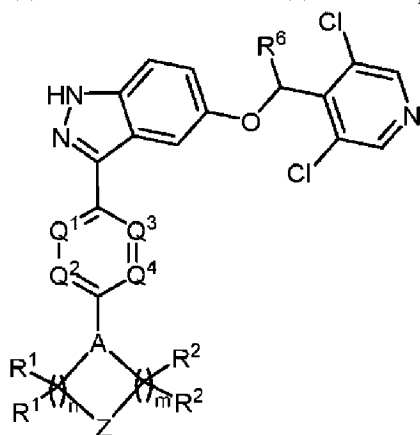
Аспект 115. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 116. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой $-CH_3$; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 117. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 118. Соединение по любому из аспектов 104-107, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 где R^5 представляет собой $-F$; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 119. Соединение по любому из аспектов 106-108, где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IA-1):



(IA-1).

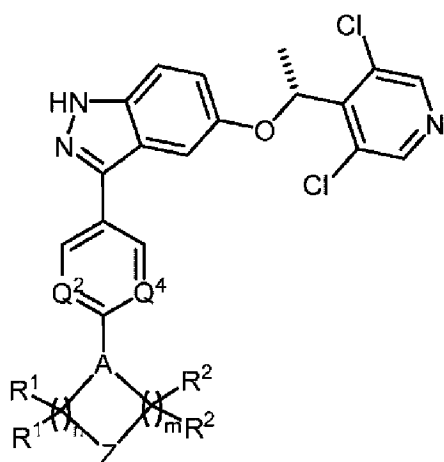
Аспект 120. Соединение по любому из предшествующих аспектов, где R^6 представляет собой $-CH_3$.

Аспект 121. Соединение по любому из аспектов 106-120, где Q^3 представляет собой CR^{5a} .

Аспект 122. Соединение по аспекту 121, где R^{5a} представляет собой галоген.

Аспект 123. Соединение по аспекту 122, где галоген представляет собой $-F$.

Аспект 124. Соединение по аспекту 119, где соединение формулы (IA-1) представляет собой соединение формулы (IA-2):



(IA-2).

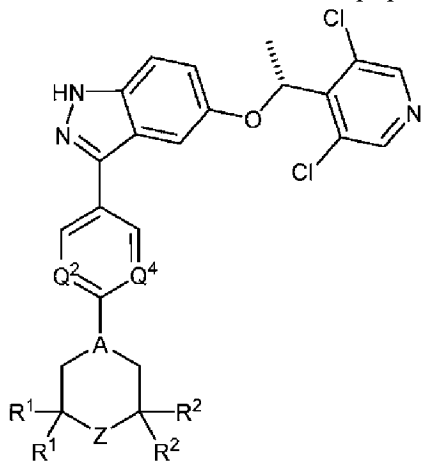
Аспект 125. Соединение по любому из аспектов 104-124, где $n=2$ и $m=2$.

Аспект 126. Соединение по любому из аспектов 104-124, где $n=1$ и $m=1$.

Аспект 127. Соединение по любому из аспектов 104-124, где $n=1$ и $m=2$.

Аспект 128. Соединение по любому из аспектов 104-124, где $n=3$ и $m=2$.

Аспект 129. Соединение по аспекту 124, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-3):



(IA-3).

Аспект 130. Соединение по аспекту 129, где каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

Аспект 131. Соединение по аспекту 129, где каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 132. Соединение по аспекту 129, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.

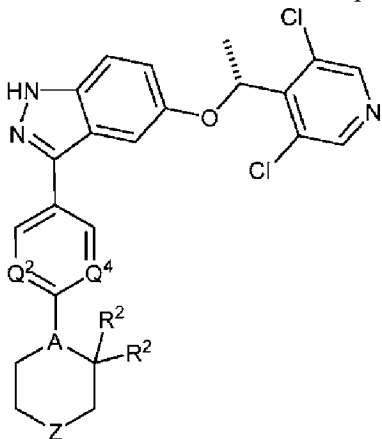
Аспект 133. Соединение по аспекту 132, где указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

Аспект 134. Соединение по аспекту 129, где одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

Аспект 135. Соединение по аспекту 134, где указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

Аспект 136. Соединение по аспекту 129, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода представляют карбонильную группу (C=O).

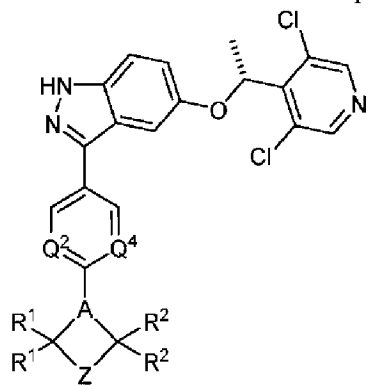
Аспект 137. Соединение по аспекту 124, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-4):



(IA-4).

Аспект 138. Соединение по аспекту 137, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

Аспект 139. Соединение по аспекту 124, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-5):



(IA-5).

Аспект 140. Соединение по аспекту 139, где каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

Аспект 141. Соединение по аспекту 139, где каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 142. Соединение по 139, где каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.

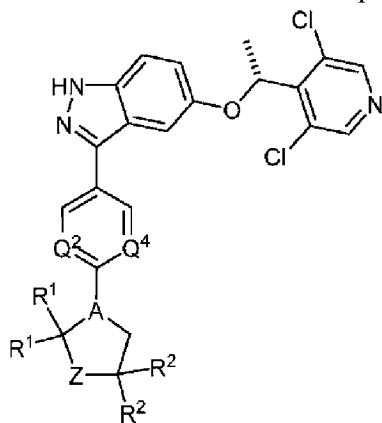
Аспект 143. Соединение по аспекту 142, где указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

Аспект 144. Соединение по аспекту 139, где одна R^1 группа и одна R^2 группа

присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

Аспект 145. Соединение по аспекту 144, где указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

Аспект 146. Соединение по аспекту 124, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-6):



(IA-6).

Аспект 147. Соединение по аспекту 146, где две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

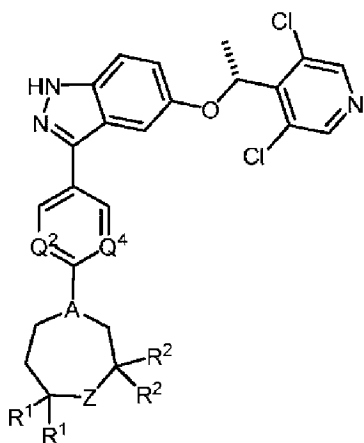
Аспект 148. Соединение по аспекту 146 или аспекту 147, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

Аспект 149. Соединение по аспекту 148, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

Аспект 150. Соединение по аспекту 149, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное азетинильное кольцо, необязательно замещенное пирролидинильное кольцо или необязательно замещенное пиперидинильное кольцо.

Аспект 151. Соединение по аспекту 150, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой азетинильное кольцо, пирролидинильное кольцо, пиперидинильное кольцо, N-метилпиперидинильное кольцо или N-(метилсульфонил)пиперидинильное кольцо.

Аспект 152. Соединение по аспекту 124, где соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-7):



Аспект 153. Соединение по аспекту 152, где каждый R^1 представляет собой H.

Аспект 154. Соединение по аспекту 152, где две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

Аспект 155. Соединение по любому из аспектов 152-154, где каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 156. Соединение по любому из аспектов 152-154, где две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

Аспект 157. Соединение по одному из аспектов 117-156, где Q^2 представляет собой N.

Аспект 158. Соединение по любому из аспектов 117-157, где Q^4 представляет собой N.

Аспект 159. Соединение по любому из аспектов 117-157, где Q^4 представляет собой CR^{5a} .

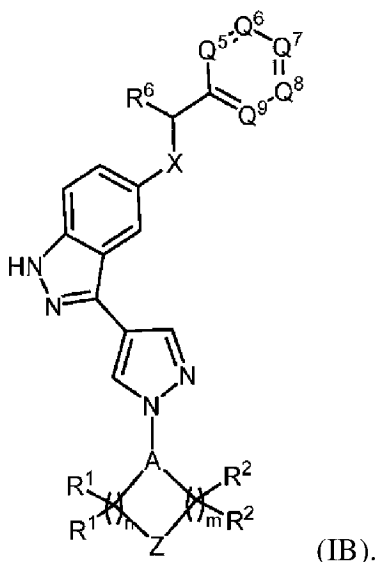
Аспект 160. Соединение по аспекту 159, где R^{5a} представляет собой H.

Аспект 161. Соединение по аспекту 159, где R^{5a} представляет собой галоген.

Аспект 162. Соединение по аспекту 159, где галоген представляет собой -F.

Аспект 163. Соединение по аспекту 104, где Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 164. Соединение по аспекту 163, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы IV:



Аспект 165. Соединение по любому из аспектов 163-164, где X представляет собой O.

Аспект 166. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 и Q^8 представляют собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 167. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 168. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой $-CH_3$; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 169. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H.

Аспект 170. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H.

Аспект 171. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 172. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7

представляет собой N.

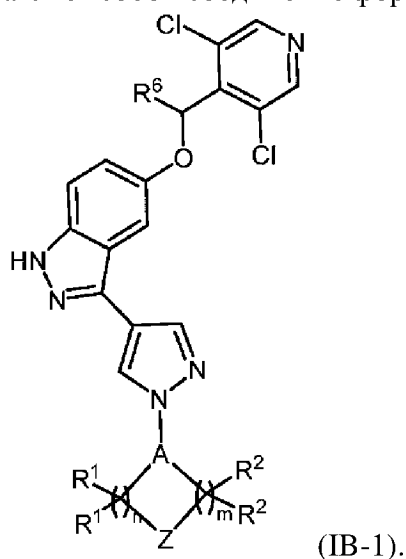
Аспект 173. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 174. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-CH_3$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

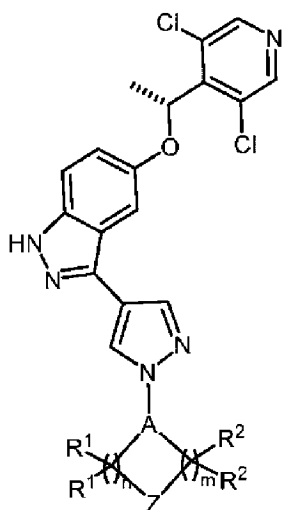
Аспект 175. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 176. Соединение по любому из аспектов 163-165, где Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой $-F$; и Q^7 представляет собой N.

Аспект 177. Соединение по аспекту 164, где соединение формулы (IB) представляет собой соединение формулы IB-1:



Аспект 178. Соединение по аспекту 177, где соединение формулы (IB-1) представляет собой соединение формулы IB-2:



Аспект 179. Соединение по любому из аспектов 164-178, где $n=2$ и $m=2$.

Аспект 180. Соединение по любому из аспектов 164-178, где $n=1$ и $m=1$.

Аспект 181. Соединение по любому из аспектов 164-178, где $n=1$ и $m=2$.

Аспект 182. Соединение по любому из аспектов 164-178, где $n=3$ и $m=2$.

Аспект 183. Соединение по любому из аспектов 164-178, где каждый R^1 представляет собой H, и каждый R^2 представляет собой H.

Аспект 184. Соединение по любому из аспектов 104-183, где A представляет собой N.

Аспект 185. Соединение по любому из аспектов 104-183, где A представляет собой CH.

Аспект 186. Соединение по любому из аспектов 104-185, где Z представляет собой $S(O)_2$.

Аспект 187. Соединение по любому из аспектов 104-185, где Z представляет собой S(O).

Аспект 188. Соединение по любому из аспектов 104-185, где Z представляет собой O.

Аспект 189. Соединение по любому из аспектов 104-185, где Z представляет собой NR^3 .

Аспект 190. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой H.

Аспект 191. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой $-C(O)NR^aR^b$.

Аспект 192. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой $-S(O)_2NR^aR^b$.

Аспект 193. Соединение по любому из аспектов 191 или 192, где R^a представляет собой H и R^b представляет собой H.

Аспект 194. Соединение по любому из аспектов 191 или 192, где R^a представляет собой H и R^b представляет собой C_1-C_6 алкил.

Аспект 195. Соединение по любому из аспектов 191 или 192, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил и R^b представляет собой C_1-C_6 алкил.

Аспект 196. Соединение по любому из аспектов 191 или 192, где R^a и R^b , вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-

членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 197. Соединение по аспекту 196, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное пиперидинильное, необязательно замещенное пиперазинильное или необязательно замещенное морфолинильное кольцо.

Аспект 198. Соединение по аспекту 197, где указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 4-метилпиперазин-1-ильное или морфолинильное кольцо.

Аспект 199. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой $-C(O)OR^c$.

Аспект 200. Соединение по аспекту 186, где R^3 представляет собой $-C(O)R^c$.

Аспект 201. Соединение по аспекту 186, где R^3 представляет собой $-S(O)_2R^c$.

Аспект 202. Соединение по любому из аспектов 199 to 201, где указанный R^c представляет собой $-CH_3$.

Аспект 203. Соединение по любому из аспектов 199 to 201, где указанный R^c представляет собой $-CH_2CH_3$.

Аспект 204. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

Аспект 205. Соединение по аспекту 204, где указанный C_1-C_6 алкил представляет собой $-CH_3$.

Аспект 206. Соединение по аспекту 189, где R^3 представляет собой 3-5-членный гетероциклоалкил.

Аспект 207. Соединение по аспекту 206, где указанный 3-5-членный гетероциклоалкил представляет собой оксетанил.

Аспект 208. Соединение по любому из аспектов 104-185, где Z представляет собой $CR^4R^{4'}$.

Аспект 209. Соединение по аспекту 208, где R^4 и $R^{4'}$ каждый представляет собой H .

Аспект 210. Соединение по аспекту 208, где R^4 и $R^{4'}$ каждый представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

Аспект 211. Соединение по аспекту 208, где R^4 представляет собой H и $R^{4'}$ представляет собой $-OH$.

Аспект 212. Соединение по аспекту 208, где R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 213. Соединение по аспекту 212, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 214. Соединение по аспекту 213, где необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой азетидинильное кольцо.

Аспект 215. Соединение по аспекту 214, где азетидинильное кольцо не замещено.

Аспект 216. Соединение по аспекту 214, где азетидинильное кольцо N - замещено.

Аспект 217. Соединение по аспекту 216, где N - заместитель представляет собой C_1 -

C₆алкил, -C(O)OC₁-C₆алкил, -C(O)C₁-C₆алкил, -C(O)N(C₁-C₆алкил)₂ или -SO₂-C₁-C₆алкил.

Аспект 218. Соединение по аспекту 217, где N- заместитель представляет собой -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂ или -SO₂CH₂CH₃.

Аспект 219. Соединение по аспекту 213, где необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное титан 1,1-диоксидное кольцо.

Аспект 220. Соединение по аспекту 213, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 221. Соединение по аспекту 220, где необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пирролидинильное кольцо, N- замещенное пирролидинильное кольцо, незамещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, незамещенное пирроло-2,5-дионое кольцо, N- замещенное пирроло-2,5-дионое кольцо, незамещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, тетрагидрофуранильное кольцо или тетрагидротиофен-1,1-диоксидное кольцо.

Аспект 222. Соединение по аспекту 221, где указанный N- заместитель представляет собой -C₁-C₆алкил, -C(O)OC₁-C₆алкил, -C(O)C₁-C₆алкил или -SO₂C₁-C₆алкил.

Аспект 223. Соединение по аспекту 222, где указанный N- заместитель представляет собой -CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ или -SO₂CH₃.

Аспект 224. Соединение по аспекту 212, где необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Аспект 225. Соединение по аспекту 224, где необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пиперизини-2-оновое кольцо, N- замещенное пиперизини-2-оновое кольцо, N- замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо или тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксидное кольцо.

Аспект 226. Соединение по аспекту 225, где N- заместитель представляет собой -C₁-C₆алкил, -C(O)OC₁-C₆алкил, -C(O)C₁-C₆алкил или -SO₂C₁-C₆алкил.

Аспект 227. Соединение по аспекту 226, где N- заместитель представляет собой -CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ или -SO₂CH₃.

Аспект 228. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 104-227 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Аспект 229. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 104-227 или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 230. Способ по аспекту 229, где раком является уротелиальная карцинома, карцинома молочной железы, аденокарцинома эндометрия, карцинома яичника, первичная глиома, холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточная

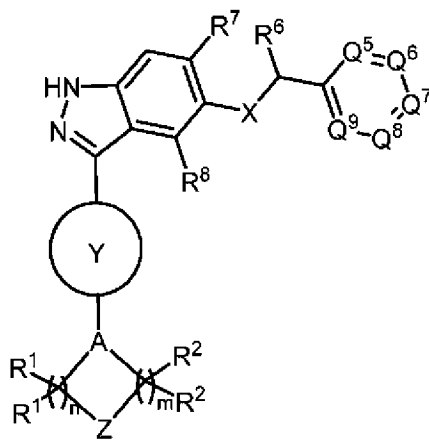
карцинома легкого, экзокринная карцинома поджелудочной железы, полости рта, предстательной железы, мочевого пузыря, колоректальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, нейроэндокринная карцинома, миелопролиферативные новообразования, карцинома головы и шеи (плоскоклеточная), меланома, лейомиосаркома и/или саркомы.

Аспект 231. Способ по аспекту 230, где рак представляет собой внутripеченочную холангиокарциному.

Аспект 232. Способ по любому из аспектов 229-231, где рак представляет собой FGFR-мутантный рак.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=0, 1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, CN или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или CR^4R^4 ;

R^3 представляет собой H; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

или R^3 вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H, -F или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H, -F, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})-SO_2(C_1-C_3\text{алкил})$, $-C_1-C_6$ галогеналкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкоксил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^4 и $R^{4'}$, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют оксо группу;

или $R^{4'}$ вместе с R^1 или R^2 образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 6-членное арильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил;

X=O, S или NR где R представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H, галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил; и

R^8 представляет собой H, галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или -циклоалкил.

2. Соединение по п. 1,

отличающееся тем, что

$n=1, 2$ или 3 ;

$m=1, 2$ или 3 ;

каждый R^1 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное

3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода, представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода, представляют карбонильную группу ($C=O$);

или две R^1 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или две R^2 группы, присоединенные к разным атомам углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

или R^1 группа и R^2 группа соединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца;

$A=N$ или CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR^3 или $CR^4R^{4'}$;

R^3 представляет собой H ; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, 3-5-членный циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^c$; $-C(O)R^c$; $-S(O)_2R^c$; или $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^b представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

или R^a и R^b вместе с атомом N , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^c представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или циклоалкил;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

$R^{4'}$ представляет собой H , $-OH$ или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C , к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Y представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо;

Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 , каждый независимо представляет собой N или CR^5 , где один или два из Q^5 , Q^6 , Q^7 , Q^8 , и Q^9 представляет собой N и остальные представляют собой CR^5 ;

R^5 представляет собой H , галоген, C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкоксил или циклоалкил;

$X=O$, S или NR где R представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

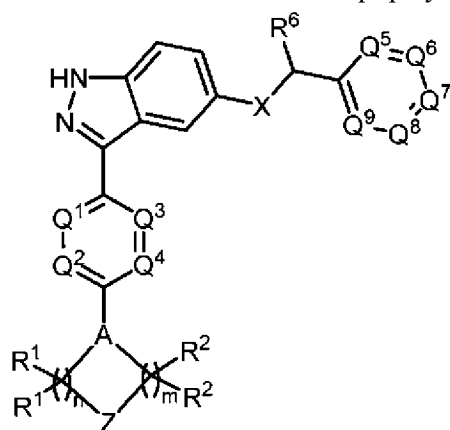
R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или $-$ циклоалкил; и

R^8 представляет собой H , галоген, $-C_1$ - C_6 алкил; $-C_1$ - C_6 алкоксил или $-$ циклоалкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что Y представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



(IA)

где один или два из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 представляет собой N и другие каждый независимо представляет собой CR^{5a} , где R^{5a} представляет собой H, галоген, -CN или C_1 - C_3 алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что X представляет собой O.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 и Q^8 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и Q^7 представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой - CH_3 ; и Q^7 представляет собой N.

9. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой N.

12. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

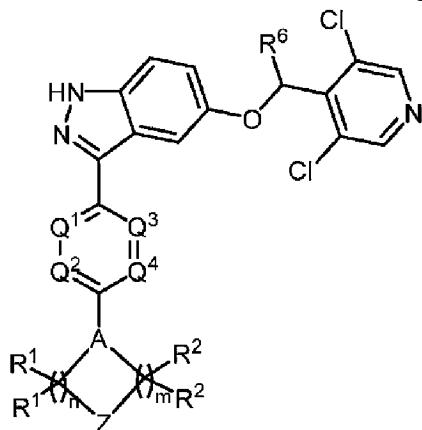
13. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой C_1-C_3 алкил; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

14. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-CH_3$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

15. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; и Q^7 представляет собой N .

16. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой $-F$; и Q^7 представляет собой N .

17. Соединение по любому из пп. 4-6, отличающееся тем, что соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IA-1):



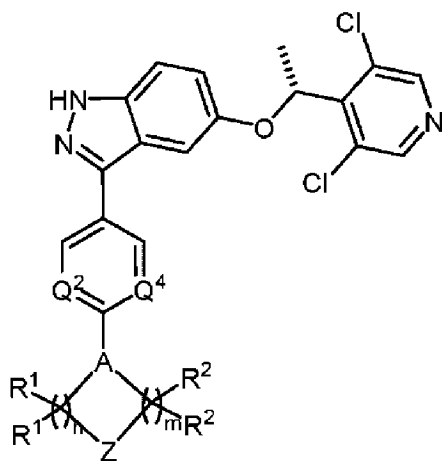
18. Соединение по любому из предшествующих пп., отличающееся тем, что R^6 представляет собой $-CH_3$.

19. Соединение по любому из пп. 4-18, отличающееся тем, что Q^3 представляет собой CR^{5a} .

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что R^{5a} представляет собой галоген.

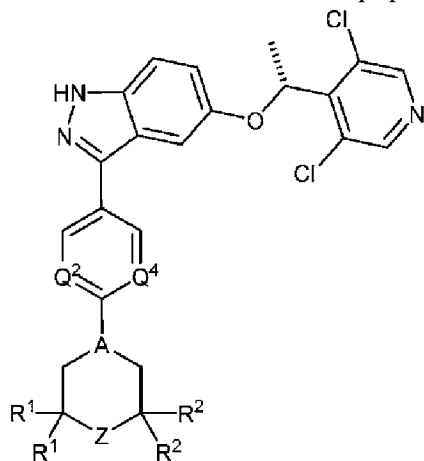
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что галоген представляет собой $-F$.

22. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-1) представляет собой соединение формулы (IA-2):



(IA-2).

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что $n=2$ и $m=2$.
 24. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что $n=1$ и $m=1$.
 25. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что $n=1$ и $m=2$.
 26. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что $n=3$ и $m=2$.
 27. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-3):



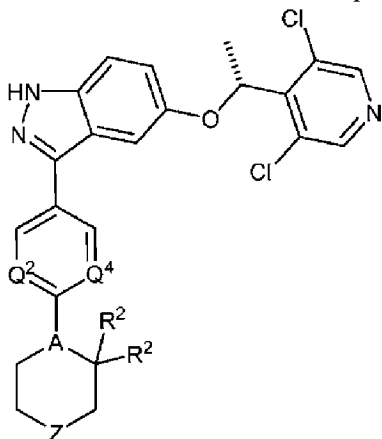
(IA-3).

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенное C_1-C_6 алкил.
 29. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.
 30. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.
 31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.
 32. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

33. Соединение по п. 32, отличающееся тем, что указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

34. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода представляет карбонильную группу (C=O).

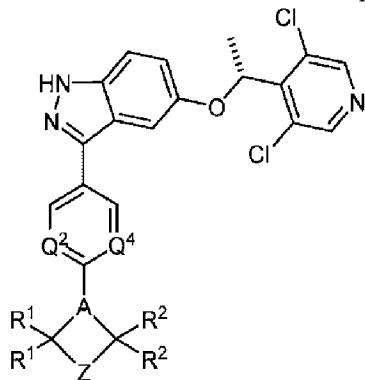
35. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-4):



(IA-4).

36. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода представляет карбонильную группу (C=O).

37. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-5):



(IA-5).

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что каждый R^1 и каждый R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

39. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что каждый R^1 и каждый R^2 представляет собой H.

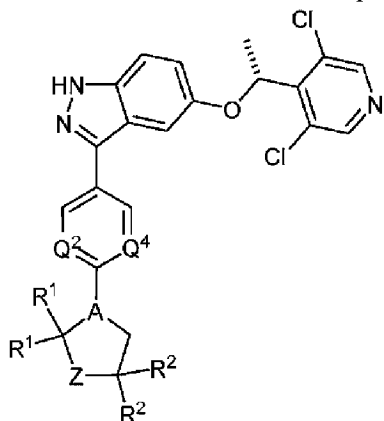
40. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой H, и две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены образуют 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо.

41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что указанное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо представляет собой 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

42. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что одна R^1 группа и одна R^2 группа присоединены с образованием 6-9-членного мостикового бициклического кольца, другой R^1 представляет собой H, и другой R^2 представляет собой H.

43. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что указанное 6-9-членное мостиковое бициклическое кольцо представляет собой 7-членное мостиковое бициклическое кольцо.

44. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-6):



(IA-6).

45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу (C=O).

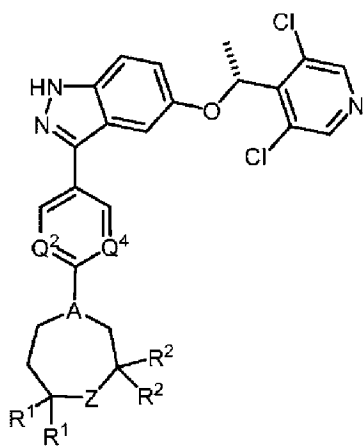
46. Соединение по п. 44 или п. 45, отличающееся тем, что две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спироциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

47. Соединение по п. 46 отличающееся тем, что две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они обе присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо.

48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное азетинильное кольцо, необязательно замещенное пирролидинильное кольцо или необязательно замещенное пиперидинильное кольцо.

49. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что указанное необязательно замещенное 3-7-членное спирогетероалкильное кольцо представляет собой азетинильное кольцо, пирролидинильное кольцо, пиперидинильное кольцо, N-метилпиперидинильное кольцо или N-(метилсульфонил)пиперидинильное кольцо.

50. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение формулы (IA-2) представляет собой соединение формулы (IA-7):



(IA-7).

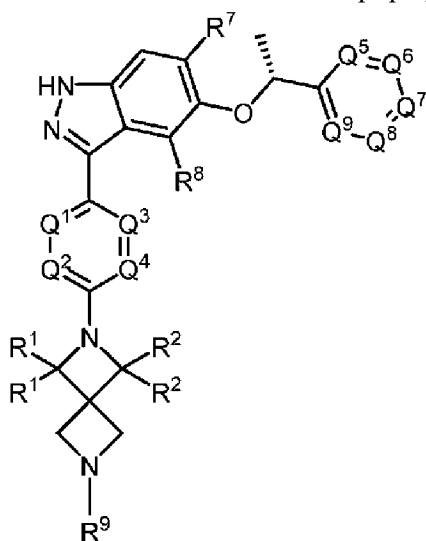
51. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой Н.

52. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что две R^1 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу ($C=O$).

53. Соединение по любому из пп. 50-52, отличающееся тем, что каждый R^2 представляет собой Н.

54. Соединение по любому из пп. 50-52, отличающееся тем, что две R^2 группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода, представляют карбонильную группу ($C=O$).

55. Соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA-8):



(IA-8),

где R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

56. Соединение по п. 55, отличающееся тем, что R^9 представляет собой $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$ или $-SO_2CH(CH_3)_2$.

57. Соединение по любому из пп. 17-56, отличающееся тем, что Q^2 представляет собой Н.

58. Соединение по любому из пп. 17-56, отличающееся тем, что Q^4 представляет

собой N.

59. Соединение по любому из пп. 17-56, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{5a} .

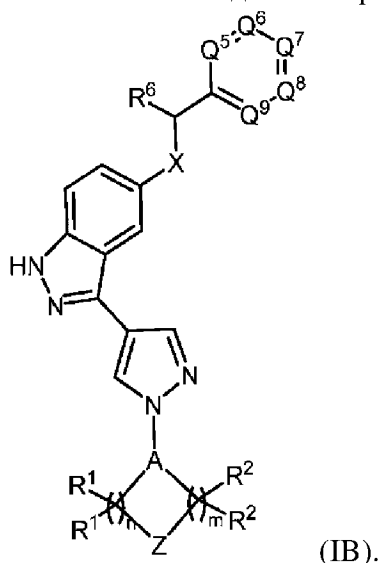
60. Соединение по п. 59, отличающееся тем, что R^{5a} представляет собой H.

61. Соединение по п. 59, отличающееся тем, что R^{5a} представляет собой галоген.

62. Соединение по п. 59, отличающееся тем, что галоген представляет собой -F.

63. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо.

64. Соединение по п. 63, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



65. Соединение по любому из пп. 63-64, отличающееся тем, что X представляет собой O.

66. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 и Q^8 представляют собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; и Q^7 представляет собой N.

67. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и Q^7 представляет собой N.

68. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой -Cl; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой $-CH_3$; и Q^7 представляет собой N.

69. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H; Q^8 представляет собой N; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H.

70. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый

независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H .

71. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

72. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

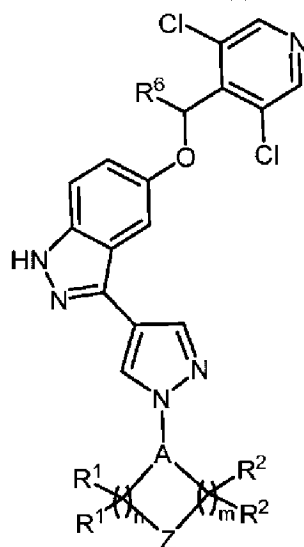
73. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

74. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-CH_3$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой N ; и Q^7 представляет собой N .

75. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 , Q^8 , и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой галоген; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; и Q^7 представляет собой N .

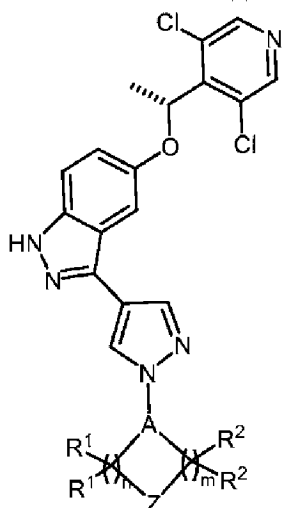
76. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что Q^5 и Q^9 каждый независимо представляет собой CR^5 , где каждый R^5 представляет собой $-Cl$; Q^6 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой H ; Q^8 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой $-F$; и Q^7 представляет собой N .

77. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что соединение формулы (IB) представляет собой соединение формулы IB-1:



(IB-1).

78. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что соединение формулы (IB-1) представляет собой соединение формулы IB-2:



(IB-2).

79. Соединение по любому из пп. 64-78, отличающееся тем, что $n=2$ и $m=2$.

80. Соединение по любому из пп. 64-78, отличающееся тем, что $n=1$ и $m=1$.

81. Соединение по любому из пп. 64-78, отличающееся тем, что $n=1$ и $m=2$.

82. Соединение по любому из пп. 64-78, отличающееся тем, что $n=3$ и $m=2$.

83. Соединение по любому из пп. 64-78, отличающееся тем, что каждый R¹ представляет собой H, и каждый R² представляет собой H.

84. Соединение по любому из предшествующих пп., отличающееся тем, что A представляет собой N.

85. Соединение по любому из предшествующих пп., отличающееся тем, что A представляет собой CH.

86. Соединение по любому из предшествующих пп., отличающееся тем, что Z представляет собой S(O)₂.

87. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что Z представляет собой S(O).

88. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что Z представляет собой O.

89. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что Z представляет собой NR³.

90. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R³ представляет собой H.

91. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R³ представляет собой -C(O)NR^aR^b.

92. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R³ представляет собой -S(O)₂NR^aR^b.

93. Соединение по любому из пп. 91 или 92, отличающееся тем, что R^a представляет собой H и R^b представляет собой H.

94. Соединение по любому из пп. 91 или 92, отличающееся тем, что R^a представляет собой H и R^b представляет собой C₁-C₆алкил.

95. Соединение по любому из пп. 91 или 92, отличающееся тем, что R^a представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил.

96. Соединение по любому из пп. 91 или 92, отличающееся тем, что R^a и R^b , вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

97. Соединение по п. 96, отличающееся тем, что указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное пиперидинильное, необязательно замещенное пиперазинильное или необязательно замещенное морфолинильное кольцо.

98. Соединение по п. 97, отличающееся тем, что указанное необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 4-метилпиперазин-1-ильное или морфолинильное кольцо.

99. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-C(O)OR^c$.

100. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-C(O)R^c$.

101. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-S(O)_2R^c$.

102. Соединение по любому из пп. 99-101, отличающееся тем, что указанный R^c представляет собой $-CH_3$.

103. Соединение по любому из пп. 99-101, отличающееся тем, что указанный R^c представляет собой $-CH_2CH_3$.

104. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

105. Соединение по п. 104, отличающееся тем, что указанный C_1 - C_6 алкил представляет собой $-CH_3$.

106. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой 3-5-членный гетероциклоалкил.

107. Соединение по п. 106, отличающееся тем, что указанный 3-5-членный гетероциклоалкил представляет собой оксетанил.

108. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что Z представляет собой $CR^4R^{4'}$.

109. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что R^4 и $R^{4'}$ каждый представляет собой H.

110. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что R^4 и $R^{4'}$ каждый представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

111. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H и $R^{4'}$ представляет собой $-OH$.

112. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что R^4 и $R^{4'}$ вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

113. Соединение по п. 112, отличающееся тем, что необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 4-

членное гетероциклоалкильное кольцо.

114. Соединение по п. 113, отличающееся тем, что необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой азетидинильное кольцо.

115. Соединение по п. 114, отличающееся тем, что азетидинильное кольцо не замещено.

116. Соединение по п. 114, отличающееся тем, что азетидинильное кольцо N-замещено.

117. Соединение по п. 116, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

118. Соединение по п. 117, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_3$.

119. Соединение по п. 116, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой C_1-C_6 алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $-SO_2-C_1-C_6$ алкил.

120. Соединение по п. 119, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_2CH_3$.

121. Соединение по п. 113, отличающееся тем, что необязательно замещенное 4-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное титан 1,1-диоксидное кольцо.

122. Соединение по п. 112, отличающееся тем, что необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

123. Соединение по п. 122, отличающееся тем, что необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пирролидинильное кольцо, N- замещенное пирролидинильное кольцо, незамещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное пирролидинил-2-оновое кольцо, незамещенное пирроло-2,5-дионое кольцо, N- замещенное пирроло-2,5-дионое кольцо, незамещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, N- замещенное имидазолидинил-2-оновое кольцо, тетрагидрофуранильное кольцо или тетрагидротиофен-1,1-диоксидное кольцо.

124. Соединение по п. 123, отличающееся тем, что указанный N- заместитель представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил или $-SO_2C_1-C_6$ алкил.

125. Соединение по п. 124, отличающееся тем, что указанный N- заместитель представляет собой $-CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$ или $-SO_2CH_3$.

126. Соединение по п. 112, отличающееся тем, что необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

127. Соединение по п. 126, отличающееся тем, что необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой незамещенное пиперизини-2-оновое кольцо, N- замещенное пиперизини-2-оновое кольцо, N- замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо или тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксидное кольцо.

128. Соединение по п. 127, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил или $-SO_2C_1-C_6$ алкил.

129. Соединение по п. 128, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$ или $-SO_2CH_3$.

130. Соединение по п. 128, отличающееся тем, что N- заместитель представляет собой $-SO_2CH_2CH_3$.

131. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-130 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

132. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-130 или его фармацевтически приемлемой соли.

133. Способ по п.132, отличающийся тем, что раком является уротелиальная карцинома, карцинома молочной железы, аденокарцинома эндометрия, карцинома яичника, первичная глиома, холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточная карцинома легкого, экзокринная карцинома поджелудочной железы, полости рта, предстательной железы, мочевого пузыря, колоректальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, нейроэндокринная карцинома, миелопролиферативные новообразования, карцинома головы и шеи (плоскоклеточная), меланома, лейомиосаркома и/или саркомы.

134. Способ по п. 133, отличающийся тем, что рак представляет собой внутриспеченочную холангиокарциному.

135. Способ по любому из пп. 132-134, отличающийся тем, что рак представляет собой FGFR-мутантный рак.