

За цією заявою запитується пріоритет попередньої заявки на патент США № 63/132,031, поданої 30 грудня 2020 р., і попередньої заявки на патент США № 63/216,879, поданої 30 червня 2021 р. Кожна з цих заявок включена в цей документ за допомогою посилання у всій повноті.

Галузь техніки

Цей опис стосується сполук індазолу, корисних при лікуванні раку, фармацевтичних композицій, які включають одну або декілька таких сполук індазолу, і способів застосування таких сполук індазолу в лікуванні раку.

Рівень техніки

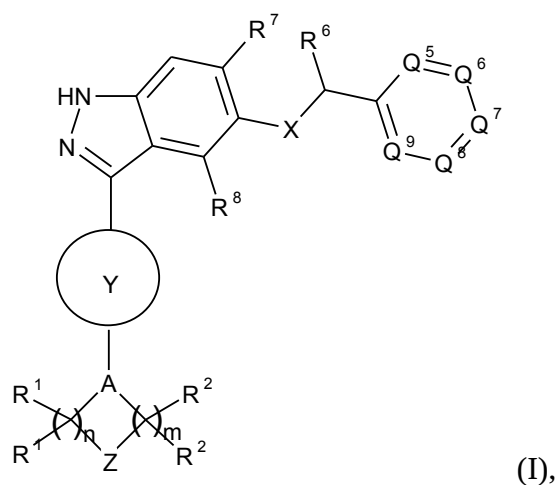
Інгібітори кіназ використовувалися для блокування активності кіназ і, таким чином, для лікування раку (наприклад, шляхом інгібування мітотичних процесів). Ці інгібітори кіназ часто являють собою малі молекули, які таргетують кінази, щоб блокувати розвиток, ріст або поширення раку.

Однак, незважаючи на те, що відомі різні інгібітори кіназ, залишається потреба в селективних інгібіторах для використання для лікування таких захворювань, як гіперпроліферативні захворювання, які мають одну або декілька переваг порівняно з існуючими сполуками. Ці переваги включають: поліпшену активність і/або ефективність; сприятливий профіль кіназної селективності відповідно до відповідної терапевтичної потреби; поліпшений профіль побічних ефектів, такий як менша кількість небажаних побічних ефектів, менша інтенсивність побічних ефектів або знижена (цито)токсичність; поліпшене таргетування мутантних рецепторів у хворих клітинах; поліпшені фізико-хімічні властивості, такі як розчинність/стабільність у воді, рідинах організму і/або фармацевтичних складах; поліпшені фармакокінетичні властивості, що дозволяють, наприклад, зменшення дози або більш просту схему дозування; більш легке виробництво лікарської речовини, тобто більш короткими синтетичними шляхами або більш легким очищенням.

Суть винаходу

Сполуки, описані в цьому документі, пропонують низькомолекулярні інгібітори кінази, які одночасно ефективні і селективні.

У деяких аспектах, опис стосується сполук формули (I):



або їхньої фармацевтично прийнятної солі,

де

n=1, 2 або 3;

m=0, 1, 2 або 3;

кожний R1 незалежно являє собою H, CN або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

кожний R2 незалежно являє собою H, CN або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероциклоалкільне кільце;

або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце;

або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R1 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або дві R2 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або R1 група і R2 група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця;

A=N або CH;

Z=S(O)₂; S(O); O, NR₃ або CR₄R₄';

R₃ являє собою H; необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NRaRb; -C(O)ORc; -C(O)Rc; -S(O)₂Rc; або -S(O)₂NRaRb; або R₃ разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщений 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце;

Ra являє собою H або C1-Сбалкіл;

Rb являє собою H або C1-Сбалкіл;

або Ra і Rb разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце;

Rc являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл або циклоалкіл;

R₄ являє собою H, -F або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

R₄' являє собою H, -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C1-С3алкіл), -N(C1-С3алкіл)₂, -N(C1-С3алкіл)-SO₂(C1-С3алкіл), -C1-С6галогеналкіл, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл або необов'язково заміщений C1-Сбалкоксил;

або R₄ і R₄' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або R₄ і R₄', разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють оксо групу;

або R₄' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце;

Y являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце або 6-членне арильне кільце;

Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉, кожний незалежно являє собою N або CR₅, де один або два із Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉ являє собою N, а решта являють собою CR₅;

R₅ являє собою H, галоген, C1-С3алкіл; C1-С3алкоксил або циклоалкіл;

X=O, S або NR, де R являє собою H або C1-С3алкіл;

R₆ являє собою C1-Сбалкіл;

R₇ являє собою H, галоген, -C1-Сбалкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл; і

R₈ являє собою H, галоген, -C1-Сбалкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення, сполуки формули (I) являють собою такі, де

n=1, 2 або 3;

m=1, 2 або 3;

кожний R1 незалежно являє собою H; або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;
кожний R2 незалежно являє собою H; або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;
або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце;
або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);
або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце;
або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);
або дві R1 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалکیلне кільце;
або дві R2 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалکیلне кільце;
або R1 група і R2 група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця;

A=N або CH;

Z=S(O)₂; S(O); O, NR₃ або CR₄R₄';

R₃ являє собою H; необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NR_aR_b; -C(O)OR_c; -C(O)R_c; -S(O)₂R_c; або -S(O)₂NR_aR_b;

R_a являє собою H або C1-Сбалкіл;

R_b являє собою H або C1-Сбалкіл;

або R_a і R_b разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце;

R_c являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл або циклоалкіл;

R₄ являє собою H або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

R₄' являє собою H, -ОН або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

або R₄ і R₄' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце;

Y являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉ кожний незалежно являє собою N або CR₅, де один або два із Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉ являє собою N, а решта являють собою CR₅;

R₅ являє собою H, галоген, C1-Сзалкіл; C1-Сзалкоксил або циклоалкіл;

X=O, S або NR, де R являє собою H або C1-Сзалкіл;

R₆ являє собою C1-Сбалкіл;

R₇ являє собою H, галоген, -C1-Сбалкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл; і

R₈ являє собою H, галоген, -C1-Сбалкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл.

Також описані стереоізомери сполук формули (I) і їхні фармацевтичні солі і сольвати.

Описані способи застосування сполук формули (I), а також фармацевтичні композиції, які включають сполуки формули (I).

Детальний опис типових варіантів здійснення

Опис може бути більш повно оцінений з посиланням на наступний опис, включаючи наступні визначення і приклади. Певні ознаки описаних композицій і способів, які описані в цьому документі в контексті окремих аспектів, також можуть бути представлені в комбінації в одному аспекті. Альтернативно, різні ознаки описаних композицій і способів, які скорочено описані в контексті одного аспекту, також можуть бути представлені окремо або в будь-якій субкомбінації.

Термін "необов'язково заміщений" або "заміщений", що використовується в цьому документі для опису замісника, визначеного в цьому документі, означає, що замісник може, але не обов'язково, бути заміщений одним або декількома з: галогену (наприклад, -F, -Cl, -Br, -I), ціано, -ОН, -С1-Сбалкілу, С3-Сбциклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу, -С3-Сбспіроциклоалкілу, 3-7-членного спірогетероциклоалкілу, місточкового циклоалкілу, місточкового гетероциклоалкілу, С2-Сбалкенілу, С2-С6 алкінілу, С1-С6галогеналкілу (наприклад, -CF₃; -CHF₂, -CH₂CF₃ і подібних), -С1-С6алкокси, -С1-С6 галогеналкокси (наприклад, -OCF₃; -OCHF₂, -OCH₂CF₃ і подібних), С1-С6алкілтіо (наприклад, -SCH₃; -SCH₂CH₃ і подібних), С1-С6 алкіламіно (наприклад, -CH₂NH₂; -CH₂CH₂NH₂ і подібних), -NH₂, -NH(С1-С6 алкілу), -N(С1-С-6 алкілу)₂, -NH(С1-С6 алкокси), -C(O)NHC1-Сбалкілу, -C(O)N(С1-С6 алкілу)₂, -COOH, -С1-С6алкілCOOH, -С3-СбциклоалкілCOOH, -C(O)NH₂, -С1-СбалкілCONH₂, -С3-СбциклоалкілCONH₂, -С1-С6алкілCONHC1-Сбалкілу, -С1-СбалкілCON(С1-С6алкілу)₂, -C(O)С1-С6 алкілу, -C(O)OC1-С6 алкілу, -NHCO(С1-С6 алкілу), -N(С1-С6 алкіл)C(O)(С1-С6 алкілу), -S(O)С1-С6 алкілу, -S(O)₂С1-С6 алкілу, оксо (наприклад, =O), 6-12-членних арильних або 5-12-членних гетероарильних груп. В інших варіантах здійснення, "необов'язково заміщений" або "заміщений" означає, що замісник може бути, але не обов'язково, заміщений одним або декількома із -C(O)(С1-С6галогеналкілу), -NHSO₂(С1-С6алкілу), -N(С1-С6алкіл)SO₂(С1-С6алкілу) або -P(O)(С1-С6алкілу)₂ (наприклад, -P(O)(CH₃)₂). У деяких варіантах здійснення, кожний із вищевказаних необов'язкових замісників сам заміщений однією або двома із цих груп. Якщо в цьому документі використовується діапазон атомів вуглецю, наприклад, С1-С6, охоплюються всі інтервали, а також окремі числа атомів вуглецю. Наприклад, "С1-С3" включає С1-С3, С1-С2, С2-С3, С1, С2 і С3. Таким чином, наприклад, "С1-С4 алкільна" група стосується усіх алкільних груп, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю (наприклад, 1, 2, 3 або 4), тобто, СН₃-, СН₃СН₂-, СН₃СН₂СН₂-, (СН₃)₂СН-, СН₃СН₂СН₂СН₂-, СН₃СН₂СН(СН₃)- і (СН₃)₃С-. "С1-С6 алкільна" група стосується всіх алкільних груп, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6).

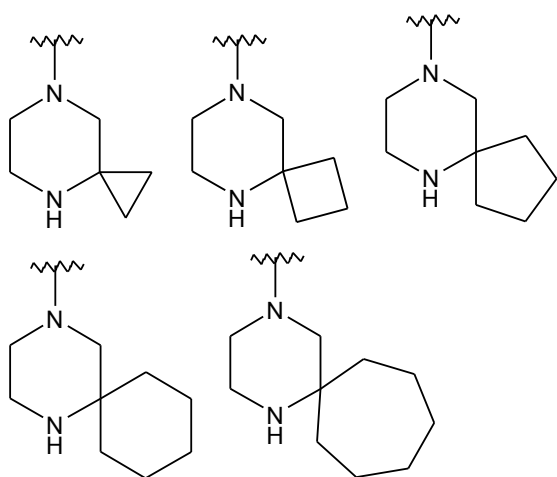
Використовуваний в цьому документі термін "алкіл" стосується повністю насиченої аліфатичної вуглеводневої групи. Алкільна група може мати розгалужений або прямий ланцюг. Приклади розгалужених алкільних груп включають, але не обмежені ними, ізопропіл, втор-бутил, трет-бутил і подібні. Приклади алкільних груп з прямим ланцюгом включають, але не обмежені ними, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил і подібні. Алкільна група може мати від 1 до 30 атомів вуглецю (де б вона не з'явилася в цьому документі, числовий діапазон, такий як "від 1 до 30", стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "від 1 до 30 атомів вуглецю" означає, що алкільна група може складатися із 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 або 30 атомів вуглецю, хоча це визначення також охоплює появу терміна "алкіл", де не вказаний числовий діапазон). "Алкільна" група може також являти собою алкіл середнього розміру, який містить від 1 до 12 атомів вуглецю. "Алкільна" група може також являти собою нижчий алкіл, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Тільки як приклад, "С1-С5 алкіл" означає, що в алкільному ланцюгу є від одного до п'яти атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг вибраний із метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, пентилу (з розгалуженим і прямим ланцюгом) і т. д. Типові алкільні групи включають, але не обмежені ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил і гексил. У деяких варіантах здійснення, "Me" являє собою метил (наприклад, СН₃).

Використовуваний у цьому документі термін "алкеніл" стосується алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюгу один або декілька подвійних зв'язків. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "алкініл" стосується алкільної групи, яка містить в прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюгу один або декілька потрійних зв'язків. Алкінільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкіл" стосується повністю насиченої (без подвійних або потрійних зв'язків) моно- або поліциклічної вуглеводневої кільцевої системи. Коли кільця складаються з двох або декількох кілець, кільця можуть бути з'єднані разом конденсованим чином. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 12 атомів вуглецю. Наприклад, C3-C6 циклоалкільна група вказує, що в кільці є від трьох до шести атомів вуглецю, тобто кільце являє собою циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну або циклогексильну групу. Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "спіроциклоалкільне кільце" стосується циклоалкільного кільця, яке має один загальний атом вуглецю з іншим циклічним кільцем. Наприклад, 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце вказує на наявність 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю в циклоалкільному кільці, яке має один загальний атом вуглецю з іншим циклічним кільцем. Як приклад, нижче показані типові 3-7-членні спіроциклоалкільні групи, приєднані до піперидинового кільця:



Використовуваний у цьому документі термін "арил" стосується карбоциклічної (повністю вуглецевої) моноциклічної або поліциклічної ароматичної системи кілець (включаючи конденсовані системи кілець, в яких два карбоциклічні кільця мають загальний хімічний зв'язок), яка має повністю делокалізовану пі-електронну систему у всіх кільцях. Кількість атомів вуглецю в арильній групі може варіюватися. Наприклад, арильна група може являти собою C6-C14 арильну групу, C6-C10 арильну групу або C6 арильну групу. Приклади арильних груп включають, але не обмежені ними, бензол, нафталин і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

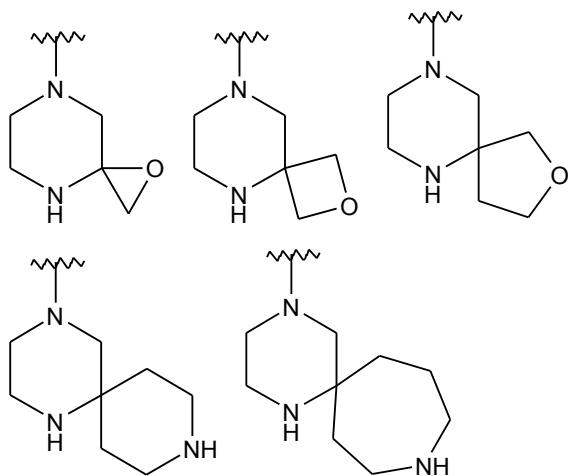
Використовуваний у цьому документі термін "гетероарил" стосується моноциклічної або поліциклічної ароматичної кільцевої системи (кільцевої системи з повністю делокалізованою пі-електронною системою), яка містить один або декілька гетероатомів, тобто елемент, відмінний від вуглецю, який включає, але не обмежений ними, азот, кисень і сірку. Кількість атомів в кільці(ях) гетероарильної групи може варіюватися. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів в кільці(ях), від 5 до 10 атомів в кільці(ях) або від 5 до 6 атомів в кільці(ях). Крім того, термін "гетероарил" включає конденсовані кільцеві системи, в яких два кільця, такі як щонайменше одне арильне кільце і щонайменше одне гетероарильне кільце, або щонайменше два гетероарильні кільця мають загальний хімічний зв'язок.

Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежені ними, фуран, фуразан, тіофен, бензотіофен, фталазин, пірол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, бензотіазол, імідазол, бензімідазол, індол, індазол, піразол,

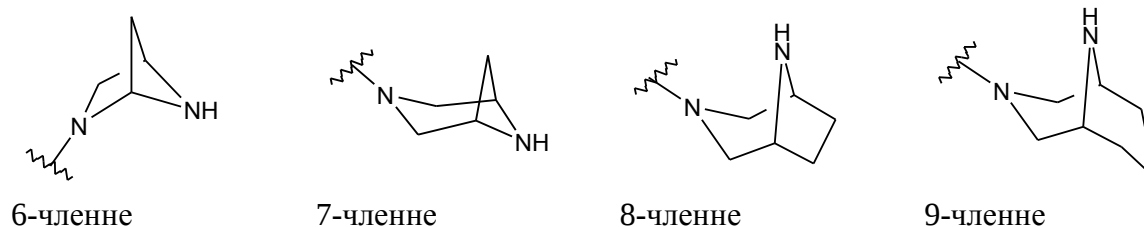
бензопіразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотриазол, тіадіазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, цинолін і триазин. Гетероарильні кільця можуть також включати місточкові головні атоми азоту. Наприклад, але не обмежуючись ними: піразоло[1,5-а]піридин, імідазо[1,2-а]піридин і піразоло[1,5-а]піримідин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероциклоалкіл" стосується три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи-, восьми-, дев'яти-, десяти-, аж до 18-членної моноциклічної, біциклічної і трициклічної кільцевої системи, де атоми вуглецю разом з 1-5 гетероатомами складають вказану кільцеву систему. Однак гетероциклоалкіл може необов'язково містити один або декілька ненасичених зв'язків, розташованих таким чином, що повністю делокалізована пі-електронна система не зустрічається у всіх кільцях. Гетероатом(и) являє(ють) собою елемент, відмінний від вуглецю, який включає, але не обмежений ними, кисень, сірку і азот. Гетероциклоалкіл може додатково містити одну або декілька карбонільних або тіокарбонільних функціональних груп, щоб визначення включало оксо-системи і тіо-системи, такі як лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди і циклічні карбамати. Коли кільця складаються з двох або декількох кілець, кільця можуть бути з'єднані разом конденсованим чином. Крім того, будь-які атоми азоту в гетероциклоалкілі можуть бути кватернізовані. Гетероциклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними. Приклади таких "гетероциклоалкільних" груп включають, але не обмежені ними, 1,3-діоксин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, 1,2-діоксолан, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксолан, 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіін, 1,3-оксатіолан, 1,3-дитіол, 1,3-дитіолан, 1,4-оксатіан, тетрагідро-1,4-тіазин, 2Н-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурову кислоту, тіобарбітурову кислоту, діоксопіперазин, гідантоїн, дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-триазин, імідазолін, імідазолідин, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, N-оксид піперидину, піперидин, піперазин, піролідин, піролідон, піролідіон, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідин, тетрагідропіран, 4Н-піран, тетрагідротіопіран, тіаморфолін, тіаморфолін сульфоксид, тіаморфолін сульфон і їхні бензоконденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолін, 3,4-метилендіоксифеніл).

Використовуваний у цьому документі термін "спірогетероциклоалкільне кільце" стосується гетероциклоалкільного кільця, яке має один загальний атом вуглецю з іншим циклічним кільцем. Наприклад, 3-7-членне спірогетероциклоалкільне кільце вказує на те, що в гетероциклоалкільному кільці є 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, і тільки один з атомів вуглецю в цьому гетероциклоалкільному кільці також є членом іншого циклічного кільця. Як приклад, нижче показані типові 3-7-членні спірогетероциклоалкільні групи, приєднані до піперидинового кільця:



Використовуваний у цьому документі термін "місточкове біциклічне кільце" стосується системи кілець, яка включає два з'єднані циклоалкільні або гетероциклоалкільні кільця, які мають щонайменше три загальні атоми. Наприклад, 6-9-членне місточкове біциклічне кільце вказує на те, що існує 6, 7, 8 або 9 атомів у місточковому біциклічному кільці. Як приклад, нижче показані типові 6-9-членні місточкові біциклічні кільця:



Використовуваний в цьому документі термін "аміно" стосується групи -NH_2 .

Використовуваний в цьому документі термін "гідрокси" стосується групи -OH .

Використовуваний в цьому документі термін "атом галогену" або "галоген" стосується фтору, хлору, броду і йоду.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки, яка не спричиняє значного подразнення організму, в який її вводять, і не скасовує біологічну активність і властивості сполуки. У деяких варіантах здійснення сіль являє собою кислотну-адитивну сіль сполуки. Фармацевтичні солі можуть бути отримані реакцією сполуки з неорганічними кислотами, такими як галогеноводнева кислота (наприклад, хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота.

Фармацевтичні солі також можуть бути отримані реакцією сполуки з органічною кислотою, такою як аліфатична або ароматична карбонова або сульфорова кислоти, наприклад, мурашина, оцтова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, нікотинава, метансульфорова, етансульфорова, п-толуолсульфорова, саліцилова або нафталінсульфорова кислота. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки з основою з утворенням солі, такої як сіль амонію, сіль лужного металу, така як сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, така як сіль кальцію або магнію, сіль органічних основ, така як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, тріс(гідроксиметил)метиламін, C1-C7 алкіламін, циклогексиламін, триетаноламін, етилендіамін, і солі з амінокислотами, такими як аргінін і лізин.

Інші фармацевтично прийнятні солі включають сіль трифтороцтової кислоти.

Зрозуміло, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або більше хіральних центрів, якщо абсолютна стереохімія явно не вказана, то кожний центр може незалежно мати R-конфігурацію або S-конфігурацію або їхню суміш. Таким чином, сполуки, запропоновані в цьому документі, можуть бути енантіомерно чистими, енантіомерно збагаченими, рацемічними сумішами, діастереомерно чистими, діастереомерно збагаченими або стереоізомерними сумішами. Крім того, зрозуміло, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має одну або декілька подвійних зв'язків, які створюють геометричні ізомери, які можна визначити як E або Z, кожний подвійний зв'язок може незалежно являти собою E або Z або їхню суміш. Зрозуміло, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або декілька хіральних центрів, також передбачені всі можливі діастереомери. Зрозуміло, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці передбачені всі таутомери. Також зрозуміло, що в будь-якій сполуці, описаній в цьому документі, передбачені всі ізотопи включених атомів. Наприклад, будь-який випадок водню може включати водень-1 (протій), водень-2 (дейтерій), водень-3 (третій) або інші ізотопи; будь-який випадок вуглецю може включати вуглець-12, вуглець-13, вуглець-14 або інші ізотопи; будь-який випадок кисню може включати кисень-16, кисень-17, кисень-18 або інші ізотопи;

будь-який випадок фтору може включати один або декілька ізотопів фтору-18, фтору-19 або інших; будь-який випадок сірки може включати один або декілька ізотопів сірки-32, сірки-34, сірки-35, сірки-36 або інших.

Використовуваний у цьому документі термін "інгібітор кінази" означає будь-яку сполуку, молекулу або композицію, які інгібують або знижують активність кінази. Інгібування може бути досягнуте, наприклад, шляхом блокування фосфорилування кінази (наприклад, конкуруючи з аденозинтрифосфатом (АТФ), фосфорилуючою одиницею), шляхом зв'язування з сайтом поза активним сайтом, впливаючи на його активність шляхом конформаційної зміни або шляхом позбавлення кіназ доступу до молекулярних шаперонних систем, від яких залежить їхня клітинна стабільність, що приводить до їх убиквітинування і деградації.

Використовувані у цьому документі терміни "суб'єкт", "хазяїн", "пацієнт" і "індивідуум" використовуються взаємозамінно і повинні мати своє звичайне значення, а також повинні стосуватися організму, який містить білки FGFR. Він включає ссавців, наприклад, людину, примата, відмінного від людини, копитних, собачих, котятих, коней, мишей, щурів і подібних. Термін "ссавець" включає як людину, так і ссавців, відмінних від людини. Термін "зразок" або "біологічний зразок" має його звичайне значення, і також охоплює різні типи зразків, отриманих з організму, які можна використовувати у візуалізуючих, діагностичних, прогностичних або контрольних аналізах. Термін охоплює кров та інші рідкі зразки біологічного походження, зразки твердих тканин, такі як зразок біопсії, культури тканин або клітини, отримані з них, і їхнє потомство. Цей термін включає зразки, які піддавалися яким-небудь маніпуляціям після їхнього отримання, наприклад, шляхом обробки реагентами, солюбілізації або збагачення певними компонентами. Термін охоплює клінічний зразок, а також включає клітини в клітинній культурі, клітинні супернатанти, клітинні лізати, сироватку, плазму, біологічні рідини і зразки тканин.

Терміни "лікування", "лікування", "лікувати" і подібні повинні мати своє звичайне значення і також повинні включати в цьому документі загальне відношення до отримання бажаного фармакологічного і/або фізіологічного ефекту. Ефект може бути профілактичним з точки зору повного або часткового запобігання захворюванню або його симптому, і/або може бути терапевтичним з точки зору часткової або повної стабілізації або лікування захворювання і/або несприятливого ефекту, пов'язаного із захворюванням. "Лікування", що використовується в цьому документі, повинно мати своє звичайне значення і повинне також охоплювати будь-яке лікування захворювання у ссавця, зокрема у людини, і включає: (a) профілактику виникнення захворювання або симптому у суб'єкта, який може бути схильний до захворювання або симптому, але ще не діагностований як такий, що має його; (b) інгібування симптому захворювання, наприклад, зупинку його розвитку; і/або (c) послаблення симптому захворювання, наприклад, викликаючи регресію захворювання або симптому.

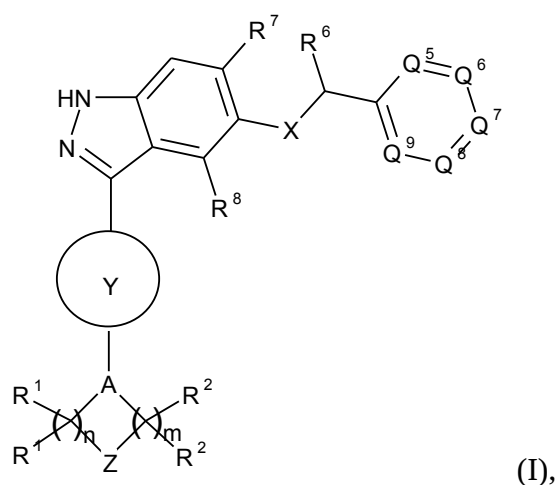
Терміни "рак", "новоутворення" і "пухлина" використовуються в цьому документі взаємозамінно, повинні мати своє звичайне значення і повинні також стосуватися клітин, які демонструють відносно автономний ріст, так що вони демонструють аберантний фенотип росту, що характеризується значною втратою контролю клітинної проліферації. Загалом, клітини, що становлять інтерес для виявлення або лікування в цій заявці, включають клітини-попередники, передракові (наприклад, доброякісні), злоякісні, пре-метастатичні, метастатичні та неметастатичні клітини. Використовуваний у цьому документі термін "рак, пов'язаний з FGFR" означає такі види раку, які включають підвищену активність мутантної кінази FGFR, наприклад, продовжувану активацію FGFR.

Термін "контроль" повинен мати своє звичайне значення і повинен також включати зразок або стандарт, що використовуються для порівняння зі зразком, який досліджується, обробляється, характеризується, аналізується і т. д. У деяких варіантах здійснення, контроль являє собою зразок, отриманий від здорового пацієнта, або зразок непухлинної тканини,

отриманий від пацієнта, у якого діагностована пухлина. У деяких варіантах здійснення, контроль являє собою історичний контроль, стандартне еталонне значення або діапазон значень. У декількох варіантах здійснення, контроль являє собою порівняння з розташуванням або сценарієм FGFR дикого типу.

Що стосується використання в цьому документі по суті будь-яких термінів у множині і/або однині, фахівці в цій галузі техніки можуть перевести множину в однину і/або однину у множину залежно від контексту і/або застосування. Різні перестановки в однині/множині можуть бути явно викладені в цьому документі для ясності. Невизначений артикль "а" або "an" не виключає множини. Той факт, що певні заходи вказані у взаємно різних залежних пунктах формули винаходу, не означає, що комбінація цих заходів не може бути використана з користю. Будь-які посилальні позиції у формулі винаходу не треба розглядати як такі, що обмежують обсяг.

У деяких аспектах, опис стосується сполук формули (I):



або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

У деяких аспектах, n в сполуках формули (I) дорівнює 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення, n дорівнює 1. В інших варіантах здійснення, n дорівнює 2. В інших варіантах здійснення, n дорівнює 3.

У інших аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 0, 1, 2 або 3. У деяких аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 0 або 1. У деяких аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 0, 1 або 2. У деяких аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 1 або 2. У деяких аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 2 або 3.

У інших аспектах, m в сполуках формули (I) дорівнює 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення, m дорівнює 1. В інших варіантах здійснення, m дорівнює 2. В інших варіантах здійснення, m дорівнює 3.

У деяких варіантах здійснення, m дорівнює 0.

У деяких аспектах, кожний R^1 в сполуках формули (I) незалежно являє собою H, CN або необов'язково заміщений C1-С6алкіл.

У деяких аспектах, кожний R^1 в сполуках формули (I) незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл.

У деяких варіантах здійснення, щонайменше один R^1 в сполуках формули (I) являє собою H. В інших варіантах здійснення, кожний R^1 в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, R^1 в сполуках формули (I) являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, n -пропіл, ізопропіл, n -бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R1 в сполуках формули (I) являє собою незаміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R1 в сполуках формули (I) являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), один або декілька R1 являє собою Н і один або декілька R1 являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), один або декілька R1 являє собою заміщений C1-Сбалкіл. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), один або декілька R1 являє собою заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂ або -CH₂-CN, -CH₂SO₂CH₃ або -CH₂N(CH₃)SO₂CH₃.

У деяких аспектах, кожний R2 в сполуках формули (I) незалежно являє собою Н, CN або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких аспектах, кожний R2 в сполуках формули (I) незалежно являє собою Н або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення, щонайменше один R2 в сполуках формули (I) являє собою Н. В інших варіантах здійснення, кожний R2 в сполуках формули (I) являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення, R2 в сполуках формули (I) являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R2 в сполуках формули (I) являє собою незаміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R2 в сполуках формули (I) являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), один або декілька R2 являє собою Н і один або декілька R2 являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), один або декілька R2 являє собою заміщений C1-Сбалкіл. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), один або декілька R1 являє собою заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂ або -CH₂-CN, -CH₂SO₂CH₃ або -CH₂N(CH₃)SO₂CH₃.

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидві приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце.

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидві приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце. У деяких варіантах здійснення, 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце, утворене двома R1 групами, являє собою необов'язково заміщене 3-членне спіроциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне спіроциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне спіроциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне спіроциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне спіроциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене спіроциклопропільне кільце, необов'язково заміщене спіроциклобутильне кільце, необов'язково заміщене спіроциклопентильне кільце, необов'язково заміщене спіроциклогексильне кільце або необов'язково заміщене спіроциклогептильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R1 групами, являє собою спіроциклопропільне кільце.

У деяких варіантах здійснення, 3 кільце, утворене двома R1 групами, являє собою спіроциклобутильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R1 групами, являє собою спіроциклопентильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R1 групами, являє собою спіроциклогексильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R1 групами, являє собою спіроциклогептильне кільце.

У інших аспектах сполук формули (I), дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце. У деяких варіантах здійснення, 3-7-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, утворене двома R1 групами, являє собою необов'язково заміщене 3-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 6-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 7-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене спіроазиридинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазетидинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіролідинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіперидинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазепанільне кільце, необов'язково заміщене спірооксиранільне кільце, необов'язково заміщене спірооксетанільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідрофуранільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідропіранільне кільце, необов'язково заміщене спірооксепанільне кільце, і подібне.

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу ($C=O$).

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце.

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце. У деяких варіантах здійснення, 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце, утворене двома R2 групами, являє собою необов'язково заміщене 3-членне спіроциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне спіроциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне спіроциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 6-членне спіроциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 7-членне спіроциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене спіроциклопропільне кільце, необов'язково заміщене спіроциклобутильне кільце, необов'язково заміщене спіроциклопентильне кільце, необов'язково заміщене спіроциклогексильне кільце або необов'язково заміщене спіроциклогептильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R2 групами, являє собою спіроциклопропільне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R2 групами, являє собою спіроциклобутильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R2 групами, являє собою спіроциклопентильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, кільце, утворене двома R2 групами, являє собою спіроциклогексильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, спіроциклоалکیلне кільце утворене двома R2 групами, являє собою спіроциклогептильне кільце.

В інших аспектах сполук формули (I), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце. У деяких варіантах здійснення, 3-7-членне спірогетероциклоалкільне кільце, утворене двома R2 групами, являє собою необов'язково заміщене 3-членне спірогетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне спірогетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне спірогетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне спірогетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне спірогетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене спіроазиридинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазетидинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіролідинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіперидинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазепанільне кільце, необов'язково заміщене спірооксиранільне кільце, необов'язково заміщене спірооксетанільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідрофуранільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідропіранільне кільце, необов'язково заміщене спіро оксепанільне кільце, і подібні.

У деяких аспектах сполук формули (I), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу ($C=O$).

У деяких аспектах сполуки формули (I), дві R1 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-6-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-5-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-4-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене циклопропільне кільце, необов'язково заміщене циклобутильне кільце, необов'язково заміщене циклопентильне кільце, необов'язково заміщене циклогексильне кільце або необов'язково заміщене циклогептильне кільце.

У деяких аспектах сполуки формули (I), дві R2 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-6-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-5-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-4-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене циклопропільне кільце, необов'язково заміщене циклобутильне кільце, необов'язково заміщене циклопентильне кільце, необов'язково заміщене циклогексильне кільце або необов'язково заміщене циклогептильне кільце.

У деяких аспектах сполук формули (I), R1 група і R2 група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, такого як, наприклад, 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, 6-8-членного місточкового біциклічного кільця, 6-7-членного місточкового біциклічного кільця, 6-членного місточкового біциклічного кільця, 7-членного місточкового біциклічного кільця, 8-членного місточкового біциклічного кільця, 9-членного місточкового біциклічного кільця.

У деяких аспектах, А в сполуках формули (I) являє собою А, являє собою N або CH.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), А являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), А являє собою CH.

У деяких аспектах опису, Z в сполуках формули (I) являє собою S(O)₂; S(O); O, NR₃ або CR₄R₄'.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою S(O)₂.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою S(O).

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою O.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою NR₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою CR₄R₄'.

У деяких аспектах опису, R₃ у сполуках формули (I) являє собою H; необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NRaRb; -C(O)ORc; -C(O)Rc; -S(O)₂Rc; або -S(O)₂NRaRb; або R₃ разом з R₁ або R₂ утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

У деяких аспектах опису, R₃ в сполуках формули (I) являє собою H; необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NRaRb; -C(O)ORc; -C(O)Rc; -S(O)₂Rc; або -S(O)₂NRaRb.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою 3-5-членний циклоалкіл, такий як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою 3-5-членний заміщений циклоалкіл, такий як, наприклад, заміщений циклопропіл, циклобутил, циклопентил і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R₃ являє собою циклобутил. У деяких варіантах здійснення, R₃ являє собою заміщений циклобутил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) дорівнює 3-5-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою 3-5-членний заміщений гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою -C(O)NRaRb.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою -C(O)ORc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою -C(O)Rc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою -S(O)₂Rc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) являє собою -S(O)₂NRaRb.

У деяких аспектах опису, Ra в сполуках формули (I) являє собою H або C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Ra в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Ra в сполуках формули (I) являє собою C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких аспектах опису, Rb в сполуках формули (I) являє собою H або C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rb в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rb в сполуках формули (I) являє собою C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких аспектах опису, Ra і Rb разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-6-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-5-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-4-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене азиридинільне кільце, необов'язково заміщене азетидинільне кільце, необов'язково заміщене піролідинільне кільце, необов'язково заміщене піперидинільне кільце або необов'язково заміщене азепанільне кільце.

У деяких аспектах опису, Rc в сполуках формули (I) являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл або циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Rc являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, Rc являє собою метил.

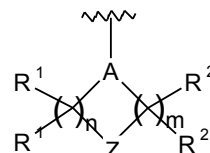
У деяких варіантах здійснення, Rc являє собою (диметиламіно)метил, наприклад, -CH₂N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення, Rc являє собою етил.

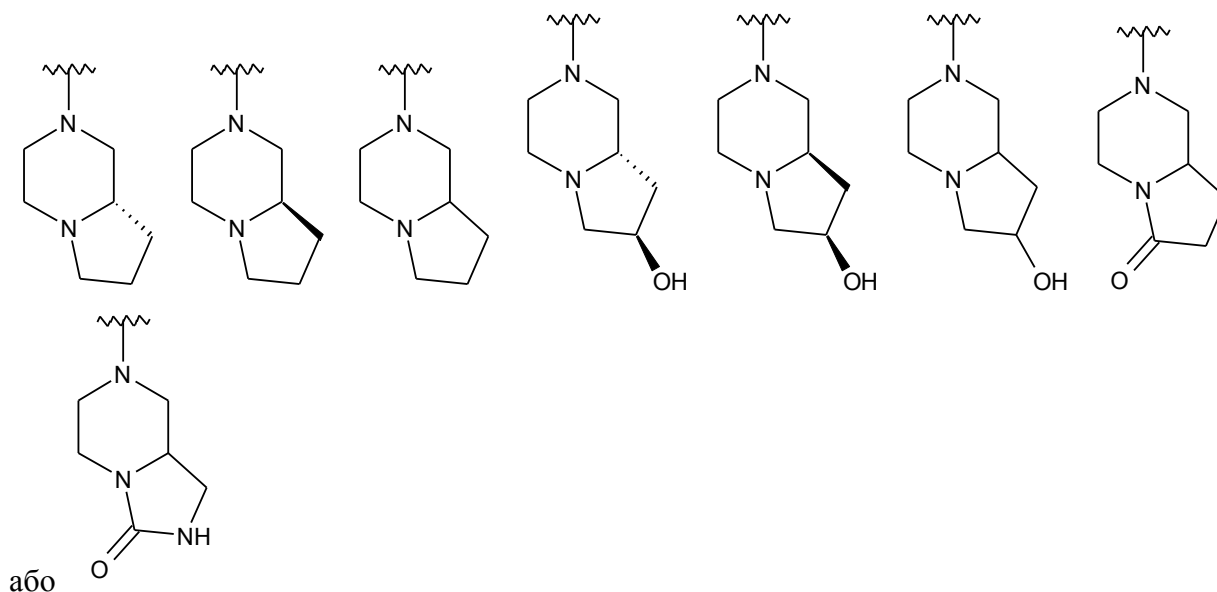
У деяких варіантах здійснення, Rc являє собою (диметиламіно)етил, наприклад, -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

В інших варіантах здійснення сполук формули (I), Rc являє собою циклоалкіл, такий як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R₃ в сполуках формули (I) разом з R₁ або R₂ утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, таке як, наприклад, азиридин, азетидин, піролідин, піразин, імідазолін і подібні. Таким чином, у



деяких варіантах здійснення сполук формули (I), субструктура являє собою, наприклад,



У деяких аспектах опису, R4 в сполуках формули (I) являє собою H, -F або необов'язково заміщений C1-С6алкіл.

У деяких аспектах опису, R4 в сполуках формули (I) являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою незаміщений C1-С6алкіл, такий як, наприклад, C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою метил (наприклад, -CH3).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою заміщений C1-С6алкіл. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою -CH2OH.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4 являє собою -F.

У деяких аспектах опису, R4' в сполуках формули (I) являє собою H, -F, -OH, -CN, -NH2, -NH(C1-С3алкіл), -N(C1-С3алкіл)2, -N(C1-С3алкіл)-SO2(C1-С3алкіл), -C1-С6галогеналкіл, необов'язково заміщений C1-С6алкіл, необов'язково заміщений C1-С6алкоксил; або R4 і R4' разом з атомом С, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалکیلне кільце; або R4 і R4', разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють оксо групу; або R4' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалکیلне кільце.

У деяких аспектах опису, R4' в сполуках формули (I) являє собою H, -OH або необов'язково заміщений C1-С6алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -F.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -OH.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -CN.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -NH2.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -NH(C1-С3алкіл), такий як, наприклад, -NH(C1алкіл), -NH(C2алкіл), -NH(C3алкіл), -NH(CH3), -NH-CH(CH3)2 і

подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -NH(CH3). У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -NH-CH(CH3)2.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -N(C1-С3алкіл)2, такий як, наприклад, -N(C1алкіл)2, -N(C2алкіл)2, -N(C3алкіл)2, -N(C1алкіл)(C2алкіл), -N(CH3)2 і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -N(CH3)2.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -N(C1-С3алкіл)-SO2(C1-С3алкіл), такий як, наприклад, -N(C1алкіл)-SO2(C1-С3алкіл), -N(C2алкіл)-SO2(C1-С3алкіл), -N(C3алкіл)-SO2(C1-С3алкіл), -N(C1-С3алкіл)-SO2(C1алкіл), -N(C1-С3алкіл)-SO2(C2алкіл), -N(C1-С3алкіл)-SO2(C3алкіл), -NH-SO2(CH3), -N(CH3)-SO2(CH3) і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -N(CH3)-SO2(CH3).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -C1-С6галогеналкіл, такий як, наприклад, -C1галогеналкіл, -C2галогеналкіл, -C3галогеналкіл, -C4галогеналкіл, -C5галогеналкіл, -C6галогеналкіл, -CF3, -CH2CF3, -CHF2, -CH2CHF2 і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою незаміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, Сбалкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою метил (наприклад, -CH3).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -CH2ОН, -CH2N(CH3)2, -C(CH3)2-ОН, -CH2-CN, -CH2SO2CH3 або -CH2N(CH3)SO2CH3.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкоксил, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкоксил, C1-С5алкоксил, C1-С4алкоксил, C1-С3алкоксил, C1-С2алкоксил, C1алкоксил, C2алкоксил, C3алкоксил, C4алкоксил, C5алкоксил, Сбалкоксил, метоксил, етоксил, н-пропоксил, ізопропоксил, н-бутоксидл, ізобутоксидл, втор-бутоксидл і подібні.

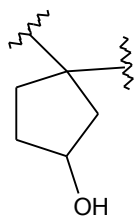
У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою незаміщений C1-Сбалкоксил, такий як, наприклад, C1-Сбалкоксил, C1-С5алкоксил, C1-С4алкоксил, C1-С3алкоксил, C1-С2алкоксил, C1алкоксил, C2алкоксил, C3алкоксил, C4алкоксил, C5алкоксил, Сбалкоксил, метоксил, етоксил, н-пропоксил, ізопропоксил, н-бутоксидл, ізобутоксидл, втор-бутоксидл і подібні. У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R4' являє собою -ОСН3.

У деяких аспектах опису, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-6-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-5-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-4-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене азиридинільне кільце, необов'язково заміщене азетидинільне кільце, необов'язково заміщене піролідинільне кільце, необов'язково заміщене піперидинільне кільце, необов'язково заміщене азепанільне кільце, необов'язково заміщене оксетанільне кільце, необов'язково заміщене тетрагідрофуранільне кільце, необов'язково заміщений тетрагідротіофен 1,1-діоксид або необов'язково заміщений

У деяких аспектах опису, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-6-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-5-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-4-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 3-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 7-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене азиридинільне кільце, необов'язково заміщене азетидинільне кільце, необов'язково заміщене піролідинільне кільце, необов'язково заміщене піперидинільне кільце або необов'язково заміщене азепанільне кільце.

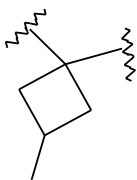
У деяких варіантах здійснення, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 4-членне циклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 5-членне циклоалکیلне кільце.

У деяких варіантах здійснення, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють гідроксизаміщене цикlopентанільне кільце, таке



як, наприклад,

В інших варіантах здійснення, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють метокси-заміщене циклобутанільне кільце, таке як,



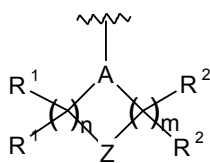
наприклад, H_3CO .

У деяких варіантах здійснення формули (I), R4' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце.

У деяких варіантах здійснення формули (I), R4' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

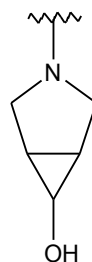
В інших варіантах здійснення формули (I), R4' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 4-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 5-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 6-членне циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене конденсоване 7-членне циклоалкільне кільце, циклопропільне кільце, і подібні.

У деяких варіантах здійснення де R4' разом з R1 або R2 утворюють необов'язково заміщене циклопропільне кільце. Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполук формули (I),

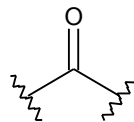


субструктура

являє собою, наприклад,



У деяких аспектах опису, R4 і R4' в сполуках формули (I), разом з атомом вуглецю, до якого



вони обидва приєднані, утворюють оксо групу, наприклад,

У деяких аспектах опису, Y в сполуках формули (I) являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце або 6-членне арильне кільце.

У деяких аспектах опису, Y в сполуках формули (I) являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце. У деяких аспектах опису, Y в сполуках формули (I) являє собою заміщене 5- або 6-членне гетероарильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, Y в сполуках формули (I) являє собою 5-членне гетероарильне кільце, таке як, наприклад, фуран, пірол, тіофен, ізоксазол, оксазол, піразол, імідазол, ізотіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3,5-тіатриазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 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, і подібні.

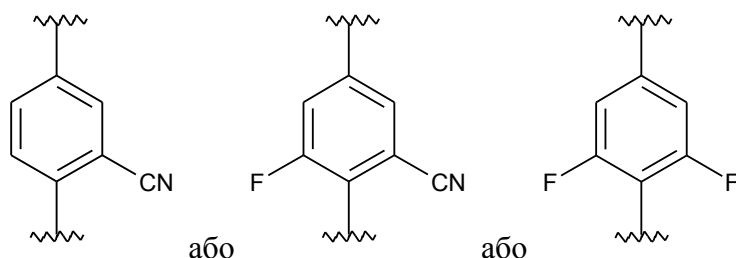
У деяких варіантах здійснення, Y в сполуках формули (I) являє собою заміщене 5-членне гетероарильне кільце, таке як, наприклад, заміщений фуран, пірол, тіофен, ізоксазол, оксазол, піразол, імідазол, ізотіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3,5-тіатриазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 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, і подібні.

У деяких варіантах здійснення, Y в сполуках формули (I) являє собою 6-членне гетероарильне кільце, таке як, наприклад, піридин, піридазин, піримідин, піразин, 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, і подібні. У деяких варіантах здійснення, Y в сполуках формули (I) являє собою заміщене 6-членне гетероарильне кільце, таке як, наприклад, заміщений піридин, піридазин, піримідин, піразин, 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, і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Y являє собою 6-членне арильне кільце.

У деяких варіантах здійснення, Y являє собою заміщене 6-членне арильне кільце. У деяких варіантах здійснення, Y являє собою фенільне кільце. У деяких варіантах здійснення, Y являє собою заміщене фенільне кільце.

У деяких варіантах здійснення, Y являє собою



У деяких аспектах опису, Q5, Q6, Q7, Q8 і Q9 в сполуках формули (I) кожний незалежно являє собою N або CR5, де один або два із Q5, Q6, Q7, Q8 і Q9 являє собою N, а решта кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, один із Q5, Q6, Q7, Q8 або Q9 являє собою N, і решта кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q5 являє собою N, і Q6, Q7, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q6 являє собою N, і Q5, Q7, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q7 являє собою N, і Q5, Q6, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q8 являє собою N, і Q5, Q6, Q7 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q9 являє собою N, і Q5, Q6, Q7 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5.

В інших варіантах здійснення, два з Q5, Q6, Q7, Q8 або Q9 являє собою N, і решта кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q5 і Q6 являють собою N, і Q7, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q5 і Q7 являють собою N, і Q6, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q5 і Q8 являють собою N, і Q6, Q7 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q5 і Q9 являють собою N, і Q6, Q7 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q6 і Q7 являють собою N, і Q5, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q6 і Q8 являють собою N, і Q5, Q7 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q6 і Q9 являють собою N, і Q5, Q7 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q7 і Q8 являють собою N, і Q5, Q6 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q7 і Q9 являють собою N, і Q5, Q6 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q8 і Q9 являють собою N, і Q5, Q6 і Q7 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких аспектах опису, кожний R5 в сполуках формули (I), незалежно являє собою H, галоген, C1-С3алкіл, C1-С3алкоксил або циклоалкіл. У деяких аспектах опису, кожний R5 в сполуках формули (I), незалежно являє собою H, галоген, заміщений C1-С3алкіл, заміщений C1-С3алкоксил або заміщений циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R5 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R5 являє собою галоген, такий як, -F, -Cl, -Br або -I.

У деяких варіантах здійснення, щонайменше один R5 являє собою -Cl.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R5 являє собою C1-С3алкіл, такий як, наприклад, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, -CH₃, -CH₂CH₃, -пропіл і подібні.

У деяких варіантах здійснення, R5 являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R5 являє собою C1-С3алкоксил, такий як, наприклад, C1-С3алкоксил, C1-С2алкоксил, C1алкоксил, C2алкоксил, C3алкоксил, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -пропоксил і подібні. У деяких варіантах здійснення, R5 являє собою -OCH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R5 являє собою циклоалкіл, такий як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), два R5 являють собою галоген, і R5, який залишився, являє собою H.

В інших варіантах здійснення сполук формули (I), два R5 являють собою -Cl, і R5, який залишився, являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою -F; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою C1-С3алкіл; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою -CH₃; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою CR5, де R5 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою CR5, де R5 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою C1-С3алкіл; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -CH₃; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H і Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

У деяких аспектах опису, X в сполуках формули (I) являє собою O, S або NR, де R являє собою H або C1-С3алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), X являє собою O.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), X являє собою S.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), X являє собою NR, де R являє собою H або C1-С3алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), X являє собою NR, де R являє собою H, наприклад, X являє собою NH.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), X являє собою NR, де R являє собою C1-С3алкіл, наприклад, -N(C1-С3алкіл)-, такий як, наприклад, -N(C1-С3алкіл)-, -N(C1-С2алкіл)-, -N(C1алкіл)-, -N(C2алкіл)-, -N(С3алкіл)-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH₃)- і подібні.

У деяких аспектах опису, R6 в сполуках формули (I) являє собою C1-С6алкіл, такий як, наприклад, C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук за описом, R6 являє собою -CH₃.

У деяких аспектах, R7 в сполуках формули (I) являє собою H, галоген, -C1-С6алкіл, -C1-С6алкоксил або -циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою галоген, такий як, наприклад, -F, -Cl, -Br або -I.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою -F.

В інших варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою -Cl.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою -C1-С6алкіл, такий як, наприклад, заміщений або незаміщений: C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні. У деяких варіантах здійснення, R7 являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою -C1-С6 алкоксил, такий як, наприклад, -C1-С6алкоксил, -C1-С5алкоксил, -C1-С4алкоксил, -C1-С3алкоксил, -C1-С2алкоксил, -C1алкоксил, -C2алкоксил, -C3алкоксил, -C4алкоксил, -C5алкоксил, -C6алкоксил, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -пропоксил і подібні. У деяких варіантах здійснення, R7 являє собою -OCH₃.

У деяких варіантах здійснення, R7 в сполуках формули (I) являє собою -циклоалкіл, такий як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил або циклогептил і подібні.

У деяких аспектах, R8 являє собою H, галоген, -C1-C6алкіл, -C1-C6алкоксил або -циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення, R8 в сполуках формули (I) являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, R8 в сполуках формули (I) являє собою галоген, такий як, наприклад, -F, -Cl, -Br або -I.

У деяких варіантах здійснення, R8 в сполуках формули (I) являє собою -C1-C6алкіл, такий як, наприклад, заміщений або незаміщений: C1-C6алкіл, C1-C5алкіл, C1-C4алкіл, C1-C3алкіл, C1-C2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні. У деяких варіантах здійснення, R8 являє собою -CH3.

У деяких варіантах здійснення, R8 в сполуках формули (I) являє собою -C1-C6 алкоксил, такий як, наприклад, -C1-C6алкоксил, -C1-C5алкоксил, -C1-C4алкоксил, -C1-C3алкоксил, -C1-C2алкоксил, -C1алкоксил, -C2алкоксил, -C3алкоксил, -C4алкоксил, -C5алкоксил, -C6алкоксил, -OCH3, -OCH2CH3, -пропоксил і подібні. У деяких варіантах здійснення, R8 являє собою -OCH3.

У деяких варіантах здійснення, R8 в сполуках формули (I) являє собою -циклоалкіл, такий як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил або циклогептил і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -F і R8 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -Cl і R8 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -CH3 і R8 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -OCH3 і R8 являє собою H.

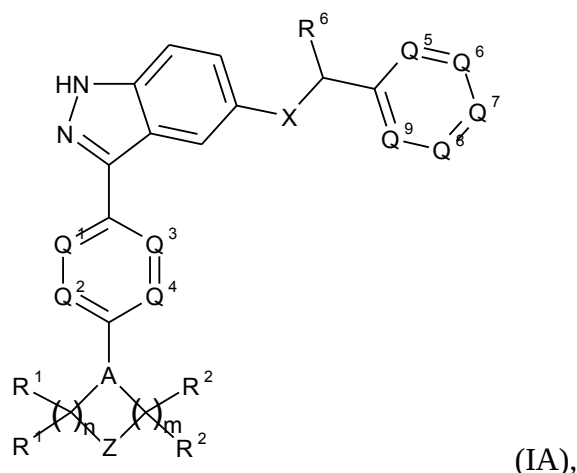
У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -H і R8 являє собою -F.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -H і R8 являє собою -Cl.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -H і R8 являє собою -CH3.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R7 являє собою -H і R8 являє собою OCH3.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (I) являють собою сполуку формули (IA):



де один або два із Q1, Q2, Q3, Q4 кожний являє собою N, а решта кожний незалежно являє собою CR5a, де кожний R5a незалежно являє собою H, галоген, -CN, -C1-C3алкіл, -C1-

C3галогеналкіл, -C1-C3алкоксил, -SO₂C1-C3алкіл, -CH₂-OH, -CH₂-N(C1-C3алкіл)₂ або -CH₂-NH(C1-C3алкіл), і решта змінні такі, як вказані для формули (I).

У деяких аспектах опису, сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (IA), де R5a може бути -P(O)(C1-C3алкілом)₂, таким як, наприклад, -P(O)(CH₃)₂.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (IA), де кожний R5a незалежно являє собою H, галоген, -CN або C1-C3алкіл.

У деяких варіантах здійснення, один із Q1, Q2, Q3, Q4 являє собою N, а решта кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q1 являє собою N, і Q2, Q3 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q2 являє собою N, і Q1, Q3 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q3 являє собою N, і Q1, Q2 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q4 являє собою N, і Q1, Q2 і Q3 кожний незалежно являє собою CR5a.

В інших варіантах здійснення, два із Q1, Q2, Q3, Q4 являють собою N і решта кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q1 і Q2 являють собою N, і Q3 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q1 і Q3 являють собою N, і Q2 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q1 і Q4 являють собою N, і Q2 і Q3 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q2 і Q3 являють собою N, і Q1 і Q4 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q2 і Q4 являють собою N, і Q1 і Q3 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення, Q3 і Q4 являють собою N, і Q1 і Q2 кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких аспектах сполук формули (IA), кожний R5a незалежно являє собою H, галоген, -CN або C1-C3алкіл.

В інших аспектах сполук формули (IA), кожний R5a являє собою H, галоген, -CN, C1-C3алкіл, -C1-C3галогеналкіл, -C1-C3алкоксил, -SO₂C1-C3алкіл, -CH₂-N(C1-C3алкіл)₂ або -CH₂-NH(C1-C3алкіл).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою галоген, наприклад, -F, -Cl, -Br або -I.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), щонайменше один R5a являє собою -F.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою -CN.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою C1-C3алкіл, такий як, наприклад, C1-C3алкіл, C1-C2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, -CH₃, -CH₂CH₃, -пропіл і подібні. У деяких варіантах здійснення R5a являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою C1-C3галогеналкіл, такий як, наприклад, C1-C3галогеналкіл, C1-C2галогеналкіл, C1галогеналкіл, C2галогеналкіл, C3галогеналкіл, -CF₃, -CH₂CF₃ і подібні. У деяких варіантах здійснення R5a являє собою -CF₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою -C1-C3алкоксил, такий як, наприклад, -C3алкоксил, -C2алкоксил або -C1алкоксил, -OCH₂CH₃, -OCH₃ і подібні. У деяких варіантах здійснення, R5a являє собою -OCH₃.

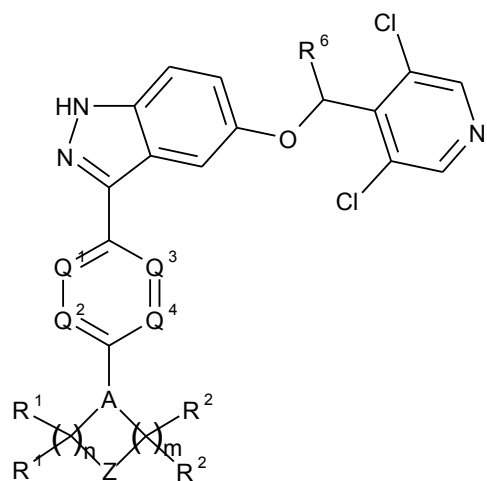
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою -SO₂C₁-C₃алкіл, такий як, наприклад, -SO₂C₁алкіл, -SO₂C₂алкіл, -SO₂C₃алкіл, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₃ і подібні. У деяких варіантах здійснення, R5a являє собою -SO₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою -CH₂-N(C₁-C₃алкіл)₂, такий як, наприклад, -CH₂-N(C₃алкіл)₂, -CH₂-N(C₂алкіл)₂, -CH₂-N(C₁алкіл)₂, -CH₂-N(C₃алкіл)(C₁алкіл), -CH₂-N(C₂алкіл)(C₁алкіл), -CH₂-N(C₃алкіл)(C₂алкіл), -CH₂-N(CH₃)₂ і подібні. У деяких варіантах здійснення, R5a являє собою -CH₂-N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), R5a являє собою -CH₂-NH(C₁-C₃алкіл), такий як, наприклад, -CH₂-NH(C₃алкіл), -CH₂-NH(C₂алкіл), -CH₂-NH(C₁алкіл), -CH₂-NH(CH₃) і подібні. У деяких варіантах здійснення, R5a являє собою -CH₂-NH(CH₃).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), X являє собою O.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) являють собою сполуки формули (IA-1):



(IA-1),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (I) і (IA).

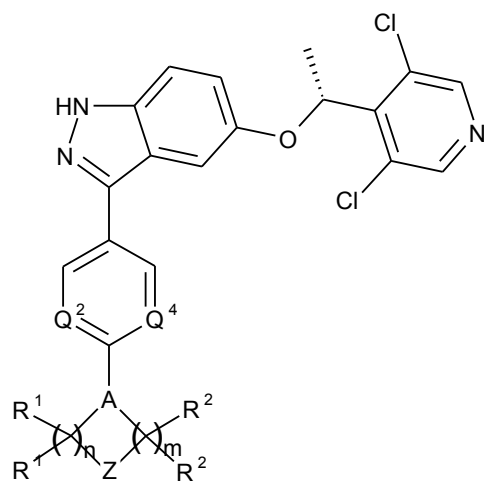
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-1), R6 являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-1), Q3 являє собою CR_{5a}.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-1), щонайменше один R5a являє собою галоген.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-1), щонайменше один R5a являє собою -F.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) являють собою сполуки формули (IA-2):



(IA-2),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (I) і (IA).

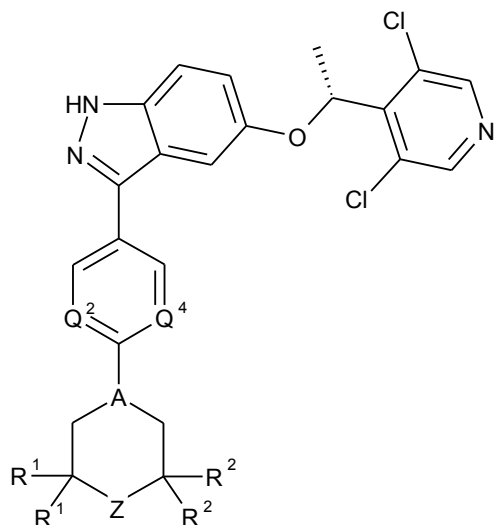
У деяких аспектах сполук формули (IA-2), n дорівнює 2 і m дорівнює 2.

У деяких аспектах сполук формули (IA-2), n дорівнює 1 і m дорівнює 1.

У деяких аспектах сполук формули (IA-2), n дорівнює 1 і m дорівнює 2.

У деяких аспектах сполук формули (IA-2), n дорівнює 3 і m дорівнює 2.

У деяких аспектах опису, сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-3):



(IA-3),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (IA-2).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ і кожний R² незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ і кожний R² являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ і кожний R² незалежно являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), щонайменше один R¹ являє собою H, і щонайменше один R² являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), щонайменше один R¹ являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, і щонайменше один R² являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ являє собою H, і один R² являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), один R¹ являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл, і кожний R² являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ являє собою H, і два R² групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце, таке як, наприклад, 3-членне спіроциклоалкільне кільце, 4-членне спіроциклоалкільне кільце, 5-членне спіроциклоалкільне кільце, 6-членне спіроциклоалкільне кільце, 7-членне спіроциклоалкільне кільце, спіроциклопропільне кільце, спіроциклобутильне кільце, спіроциклопентильне кільце, спіроциклогексильне кільце або спіроциклогептильне кільце.

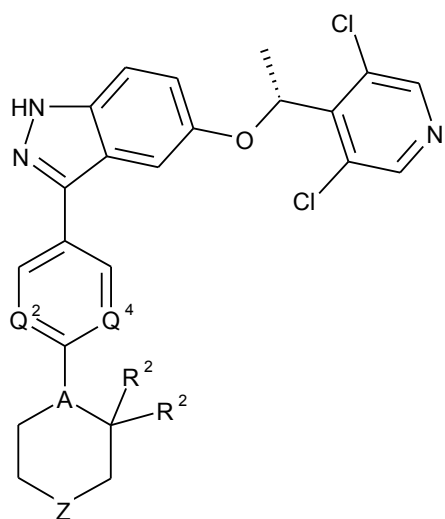
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R¹ являє собою H, і дві R² групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони

обидва приєднані, утворюють 3-членне спіроциклоалкільне кільце, таке як, наприклад, спіроциклопропільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), одна R1 група і одна R2 група приєднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, інший R1 являє собою H, і інший R2 являє собою H. В таких варіантах здійснення, 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 6-членне місточкове біциклічне кільце, 7-членне місточкове біциклічне кільце, 8-членне місточкове біциклічне кільце або 9-членне місточкове біциклічне кільце. У деяких варіантах здійснення, 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-3), кожний R1 являє собою H, і дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

У деяких аспектах опису, сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-4):

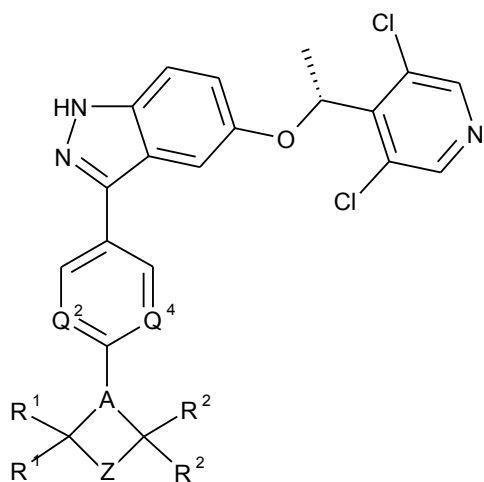


(IA-4),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (IA-2).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-4), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA-2) являють собою сполуки формули (IA-5):



(IA-5),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (IA-2).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-5), кожний R1 і кожний R2 незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

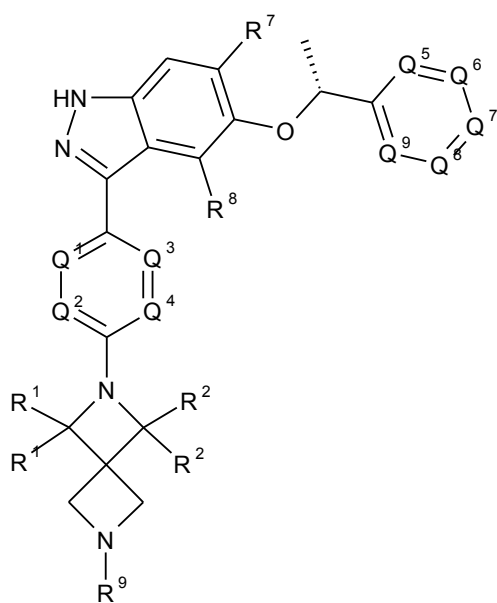
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-5), кожний R1 і кожний R2 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-5), кожний R1 являє собою H, і дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце, таке як, наприклад, 3-членне спіроциклоалкільне кільце, 4-членне спіроциклоалкільне кільце, 5-членне спіроциклоалкільне кільце, 6-членне спіроциклоалкільне кільце, 7-членне спіроциклоалкільне кільце, спіроциклопропільне кільце, спіроциклобутильне кільце, спіроциклопентильне кільце, спіроциклогексильне кільце або спіроциклогептильне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-5), 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце являє собою 3-членне спіроциклоалкільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-5), одна R1 група і одна R2 група приєднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, інший R1 являє собою H, і інший R2 являє собою H. В таких варіантах здійснення, 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 6-членне місточкове біциклічне кільце, 7-членне місточкове біциклічне кільце, 8-членне місточкове біциклічне кільце або 9-членне місточкове біциклічне кільце. У деяких варіантах здійснення, 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (IA-8):



(IA-8),

де R9 являє собою -C1-С6алкіл, -C1-С6галогеналкіл, -C(O)C1-С6галогеналкіл, -C(O)OC1-С6алкіл, -C(O)C1-С6алкіл, -C(O)N(C1-С6алкіл)₂ або -SO₂-C1-С6алкіл, і інші змінні мають значення, вказані вище для формули (I).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), R9 являє собою -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -C(O)CF₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)₂ або -SO₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), R7 і R8 кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), кожний R1 і кожний R2 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), один із Q1, Q2, Q3, Q4 являє собою N, а решта кожний незалежно являє собою CR5a.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), Q4 являє собою N і Q1, Q2, Q3 кожний незалежно являє собою CR5a.

В інших варіантах здійснення сполук формули (IA-8), два із Q1, Q2, Q3, Q4 являють собою N і решта кожний незалежно являє собою CR5a.

В інших варіантах здійснення сполук формули (IA-8), Q2 і Q4 являють собою N, і Q1 і Q3 кожний незалежно являє собою CR5a.

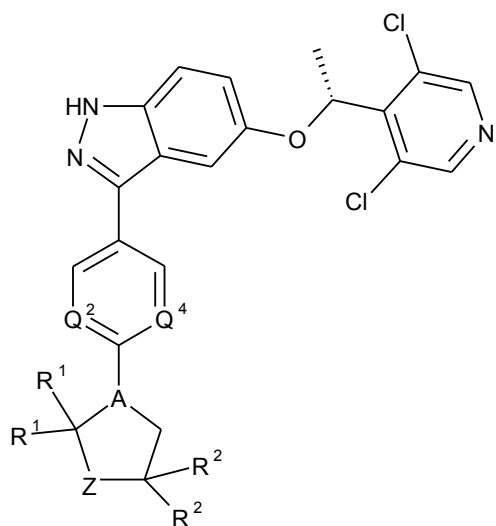
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), один із Q5, Q6, Q7, Q8 або Q9 являє собою N, і решта кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), Q7 являє собою N, і Q5, Q6, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-8), два із Q5, Q6, Q7, Q8 або Q9 являють собою N, і решта кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких варіантах здійснення, Q6 і Q7 являють собою N, і Q5, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA-2) являють собою сполуки формули (IA-6):



(IA-6),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (IA-2).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-6), дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (IA-6), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце.

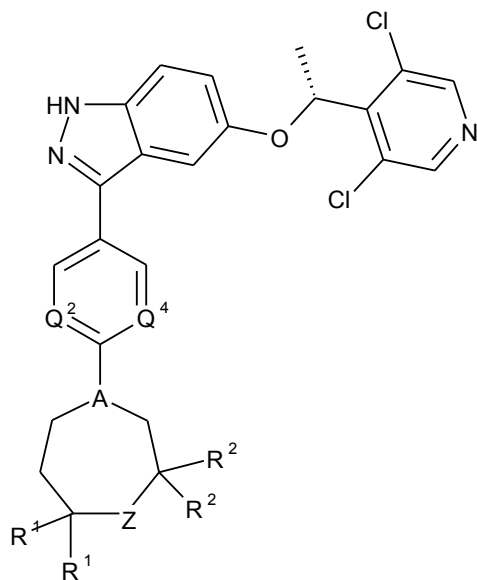
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (IA-6), дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 6-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 7-членне спірогетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене спіроазиридинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазетидинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіролідинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіперидинільне кільце, необов'язково заміщене спіроазепанільне кільце, необов'язково заміщене спірооксиранільне

кільце, необов'язково заміщене спірооксетанільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідрофуранільне кільце, необов'язково заміщене спіротетрагідропіранільне кільце, необов'язково заміщене спірооксепанільне кільце, і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (IA-6), необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене спіроацетинільне кільце, необов'язково заміщене спіропіролідинільне кільце або необов'язково заміщене спіропіперидинільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (IA-6), необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою спіроазетинільне кільце, спіропіролідинільне кільце, спіропіперидинільне кільце, N-метилспіропіперидинільне кільце або N-(метилсульфоніл)спіропіперидинільне кільце.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA-2) являють собою сполуки формули (IA-7):



(IA-7),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (IA-2).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-7), кожний R¹ являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-7), дві R¹ групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-7), кожний R² являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA-7), дві R² групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) (і підвиди IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7) являють собою такі, де Q² являє собою N. В інших аспектах опису, сполуки формули (IA) (і підвиди IA-8) являють собою такі, де Q² являє собою N.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) (і підвиди IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7) являють собою такі, де Q⁴ являє собою N. В інших аспектах опису, сполуки формули (IA) (і підвиди IA-8) являють собою такі, де Q⁴ являє собою N.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) являють собою такі, де обидва Q² і Q⁴ кожний являє собою N.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IA) являють собою такі, де Q⁴ являє собою CR_{5a}.

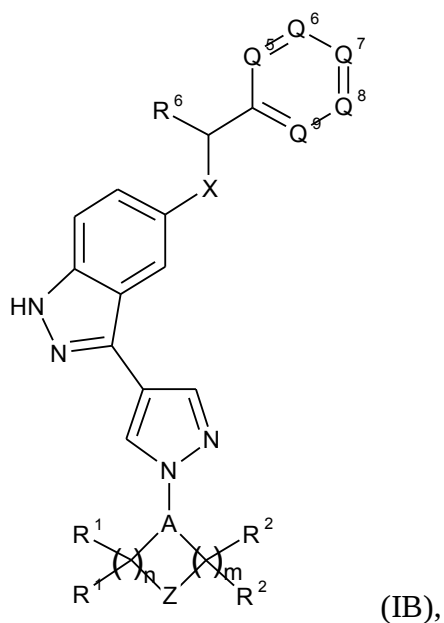
У деяких варіантах здійснення, де Q⁴ являє собою CR_{5a}, R_{5a} являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення, де Q⁴ являє собою CR_{5a}, R_{5a} являє собою галоген.

У деяких варіантах здійснення, де Q⁴ являє собою CR_{5a}, R_{5a} являє собою -F.

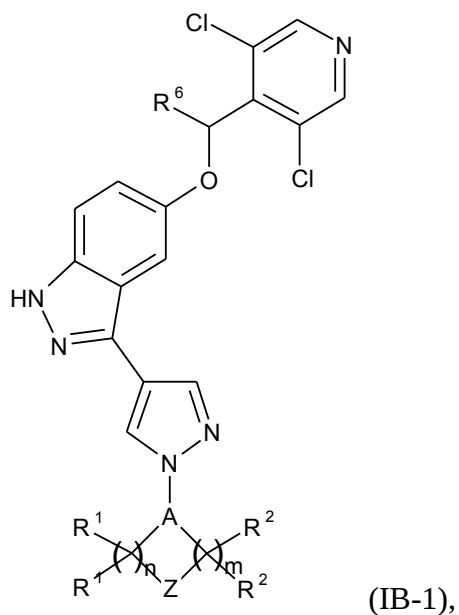
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IA), Q2 являє собою N і Q4 являє собою CR5a, де R5a являє собою -F.

У деяких аспектах опису, сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (IB):



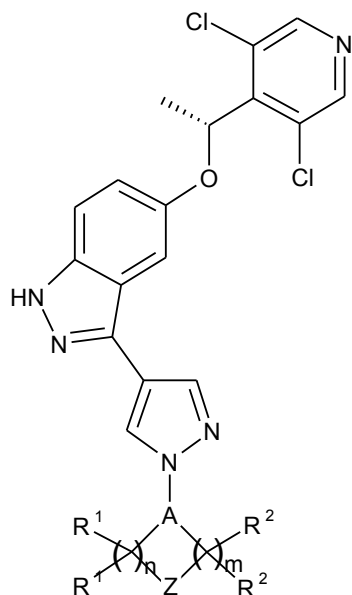
де змінні мають значення, вказані вище для формули (I).

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IB) являють собою сполуки формули (IB-1):



де змінні мають значення, вказані вище для формули (I).

У деяких аспектах опису, сполуки формули (IB-1) являють собою сполуки формули (IB-2):



(IB-2),

де змінні мають значення, вказані вище для формули (I).

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB), (IB-1) і (IB-2), $n=2$ і $m=2$.

В інших варіантах здійснення сполук формули (IB), (IB-1) і (IB-2), $n=1$ і $m=1$.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB), (IB-1) і (IB-2), $n=1$ і $m=2$.

В інших варіантах здійснення сполук формули (IB), (IB-1) і (IB-2), $n=3$ і $m=2$.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB), (IB-1) і (IB-2), кожний R^1 являє собою H, і кожний R^2 являє собою H.

У деяких аспектах, A в сполуках формули (I) являє собою N або CH.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), A являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), A являє собою CH.

У деяких аспектах, Z в сполуках формули (I) являє собою $S(O)_2$; S(O); O; NR_3 ; або CR_4R_4' .

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою $S(O)_2$.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою S(O).

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою O.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою NR_3 .

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR_3 , R_3 являє собою H.

В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR_3 , R_3 являє собою -C(O)NRaRb.

В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR_3 , R_3 являє собою -S(O) $_2$ NRaRb.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R_3 являє собою -C(O)NRaRb або -S(O) $_2$ NRaRb, Ra являє собою H і Rb являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R_3 являє собою -C(O)NH $_2$.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R_3 являє собою -C(O)NRaRb або -S(O) $_2$ NRaRb, Ra являє собою H і Rb являє собою C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R_3 являє собою -C(O)NRaRb або -S(O) $_2$ NRaRb, Ra являє собою C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні; і Rb являє собою C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, C1-Сбалкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-

С3алкіл, С1-С2алкіл, С1алкіл, С2алкіл, С3алкіл, С4алкіл, С5алкіл, С6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

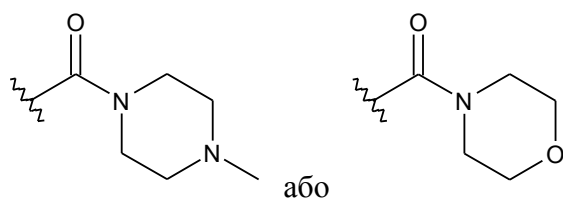
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R3 являє собою -C(O)N(CH3)2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R3 являє собою -C(O)NRaRb або -S(O)2NRaRb, Ra і Rb, разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщений 3-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 4-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 6-членний гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений 7-членний гетероциклоалкіл.

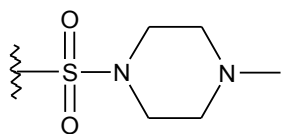
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщене піперазинільне або необов'язково заміщене морфолінільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою 4-метилпіперазин-1-ільне або морфолінільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R3 являє собою -C(O)NRaRb, R3 являє собою



У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де R3 являє собою -S(O)2NRaRb, R3 являє собою



У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR3, R3 являє собою -C(O)ORc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR3, R3 являє собою -C(O)Rc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR3, R3 являє собою -S(O)2Rc.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR3, і R3 являє собою -C(O)ORc, -C(O)Rc або -S(O)2Rc, Rc являє собою необов'язково заміщений С1-С6алкіл або 3-7-членний циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rc являє собою необов'язково заміщений С1-С6алкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений С1-С6алкіл, С1-С5алкіл, С1-С4алкіл, С1-С3алкіл, С1-С2алкіл, С1алкіл, С2алкіл, С3алкіл, С4алкіл, С5алкіл, С6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rc являє собою метил, наприклад, -CH3.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rc являє собою (С1-С6алкіл)2N-метил, наприклад, -CH2N(С1-С6алкіл)2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Rc являє собою (диметиламіно)метил, наприклад, -CH2N(CH3)2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R_c являє собою етил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R_c являє собою (C1-С6алкіл)2N-етил, наприклад, -CH₂CH₂N(C1-С6алкіл)₂.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R_c являє собою (диметиламіно)етил, наприклад, -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃ або -S(O)₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)OCH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)CH₂N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -S(O)₂CH₃.

В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), R_c являє собою -CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₃ або -S(O)₂CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -C(O)OCH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃-C(O)CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою -S(O)₂CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), R_c являє собою 3-7-членний циклоалкіл, такий як, наприклад, 3-членний циклоалкіл, 4-членний циклоалкіл, 5-членний циклоалкіл, 6-членний циклоалкіл або 7-членний циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, такий як, наприклад, C1-С6алкіл, C1-С5алкіл, C1-С4алкіл, C1-С3алкіл, C1-С2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С6алкіл являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С6алкіл являє собою -CH₂CH₃.

В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, C1-С6алкіл являє собою -CH(CH₃)₂.

В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, необов'язково заміщений C1-С6алкіл являє собою 2-гідроксіетил, наприклад, -CH₂CH₂OH.

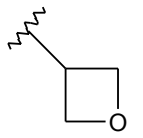
В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл, необов'язково заміщений C1-С6алкіл являє собою -CH₂C(CH₃)₂OH.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, R₃ являє собою 3-5-членний циклоалкіл, такий як, наприклад, 3-членний циклоалкіл, 4-членний циклоалкіл або 5-членний циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний циклоалкіл являє собою циклобутил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, R₃ являє собою 3-5-членний гетероциклоалкіл, такий як, наприклад, 3-членний гетероциклоалкіл, 4-членний гетероциклоалкіл або 5-членний гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою NR₃, і R₃ являє собою 3-5-членний гетероциклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл являє собою оксетаніл,



У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою CR₄R₄'.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', R₄ і R₄' кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', R₄ і R₄' кожний являє собою необов'язково заміщений C1-C6алкіл, такий як, наприклад, необов'язково заміщений C1-C6алкіл, C1-C5алкіл, C1-C4алкіл, C1-C3алкіл, C1-C2алкіл, C1алкіл, C2алкіл, C3алкіл, C4алкіл, C5алкіл, C6алкіл, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, пентаніл, гексаніл і подібні.

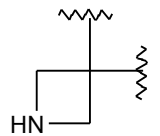
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', R₄ являє собою H і R₄' являє собою OH.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, таке як, наприклад, необов'язково заміщене 3-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 7-членне гетероциклоалکیلне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце.

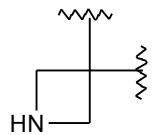
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою азетидинільне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково



заміщене азетидинільне кільце, азетидинільне кільце не заміщено, наприклад,

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково



заміщене азетидинільне кільце, азетидинільне кільце являє собою

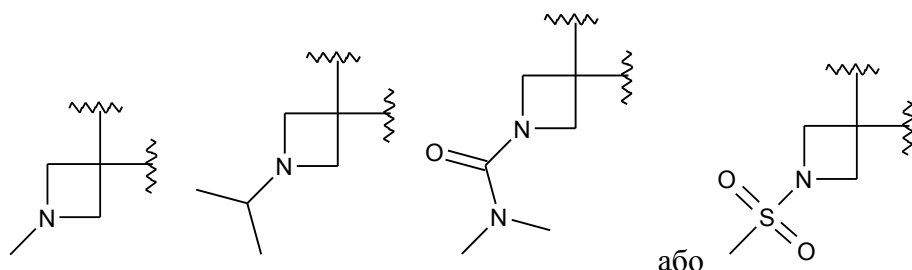
В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене азетидинільне кільце, азетидинільне кільце може бути N-заміщеним.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють N-заміщене азетидинільне кільце, N-замісник являє собою -C1-C6алкіл, -C1-C6галогеналкіл, -C(O)C1-

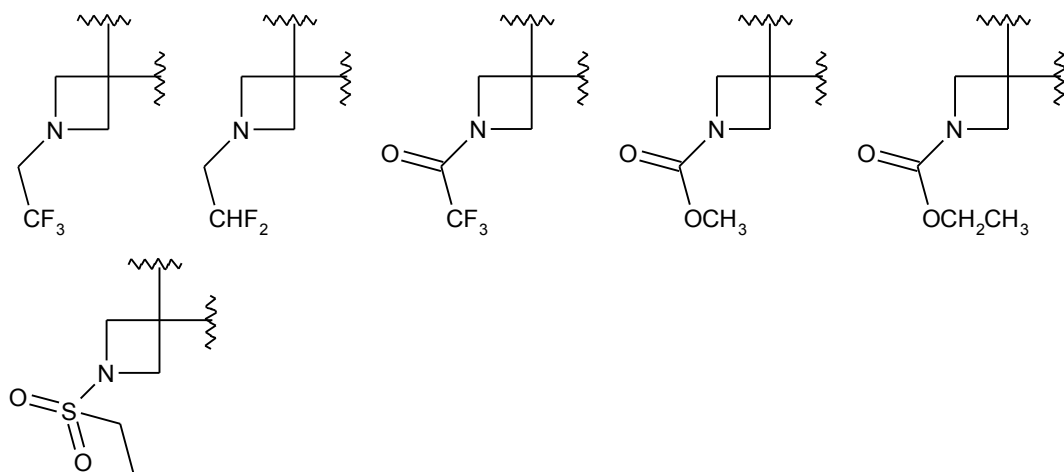
Сбгалогеналкіл, $-C(O)OC1-C6$ алкіл, $-C(O)C1-C6$ алкіл, $-C(O)N(C1-C6$ алкіл) $_2$ або $-SO_2-C1-C6$ алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR_4R_4' , і R_4 і R_4' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють N-заміщене азетидинільне кільце, N-замісник являє собою $-C1-C6$ алкіл, $-C(O)OC1-C6$ алкіл, $-C(O)C1-C6$ алкіл, $-C(O)N(C1-C6$ алкіл) $_2$ або $-SO_2-C1-C6$ алкіл.

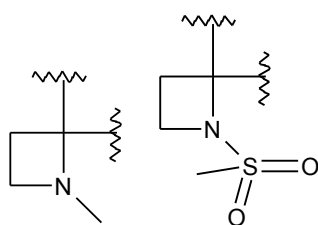
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), N-замісник являє собою $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-SO_2CH_3$, наприклад,



В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), N-замісник являє собою $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$ або $-SO_2CH_2CH_3$, наприклад,

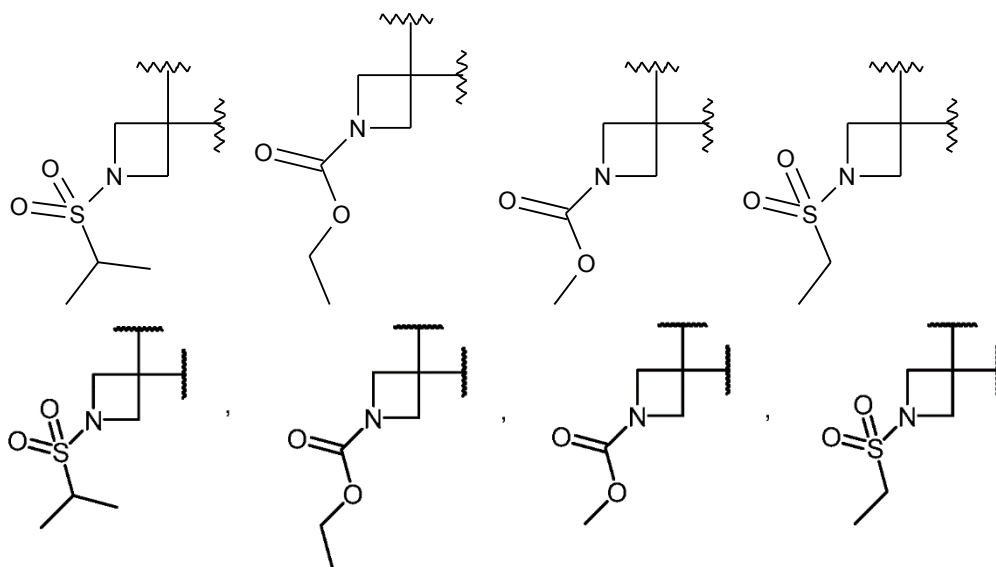


У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR_4R_4' , і R_4 і R_4' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють N-заміщене азетидинільне кільце, N-заміщене азетидинільне кільце являє собою



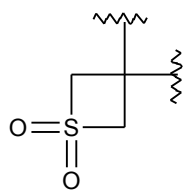
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR_4R_4' , і R_4 і R_4' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють N-заміщене азетидинільне кільце, N-замісник являє собою $-C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ або $-SO_2CH_2CH_3$.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють N-заміщене азетидинільне кільце, N-заміщене азетидинільне кільце являє собою

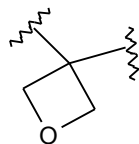


У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене тістан 1,1-діоксидне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою:



У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою необов'язково заміщене оксетанове кільце, таке як,



наприклад,

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою незаміщене піролідинільне кільце, N-заміщене піролідинільне кільце, незаміщене піролідиніл-2-онове кільце, N-заміщене піролідиніл-2-онове кільце, незаміщене піроло-2,5-діонове кільце, N-заміщене піроло-2,5-діонове кільце,

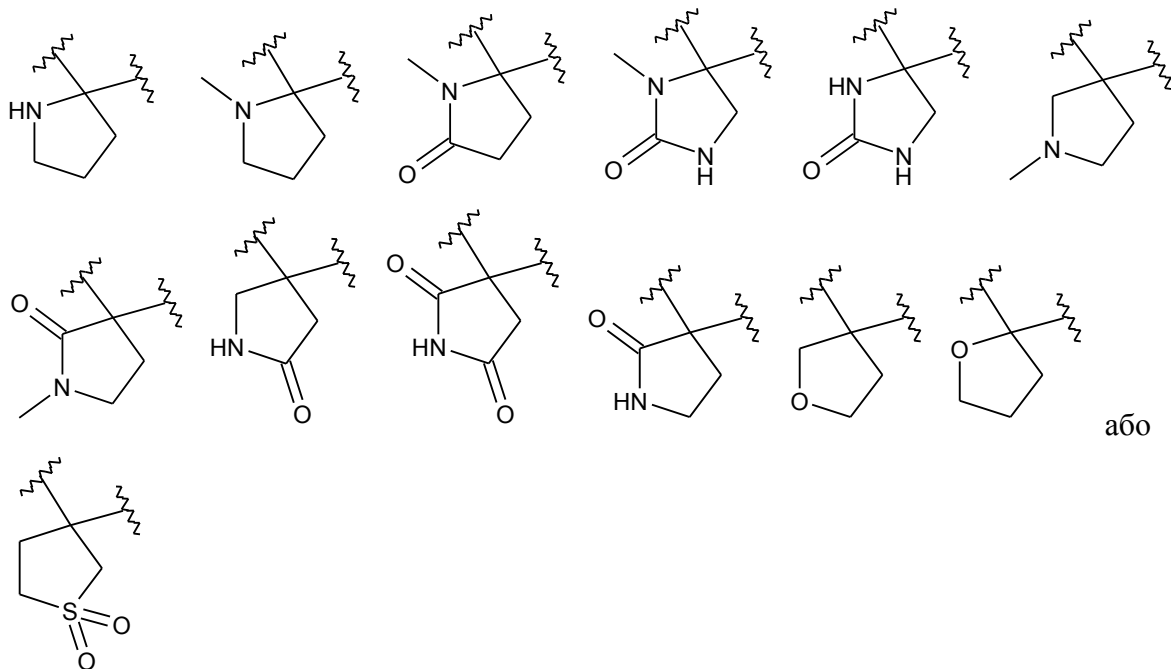
незаміщене імідазолідиніл-2-онове кільце, N-заміщене імідазолідиніл-2-онове кільце, тетрагідрофуранільне кільце або тетрагідротіофен-1,1-діоксидне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), вказаний N-замісник являє собою -C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -CH₃.

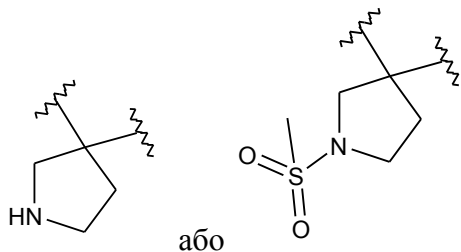
У деяких варіантах здійснення, N-замісник являє собою -C1-Сбалкіл, -C(O)OC1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл, -C(O)N(C1-Сбалкіл)₂ або -SO₂-C1-Сбалкіл.

У деяких варіантах здійснення, N-замісник являє собою -C(O)OC1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ або -SO₂C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -SO₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою



В інших варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою

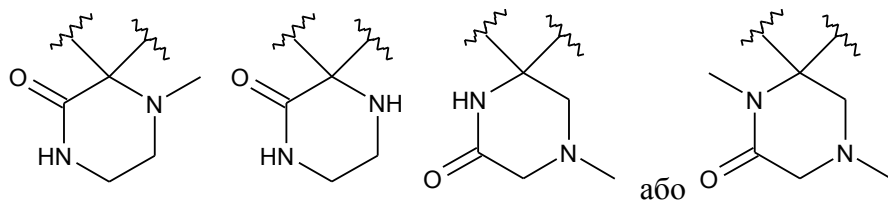


У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), де Z являє собою CR₄R₄', і R₄ і R₄' разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою незаміщене піперизини-2-онове кільце або N-заміщене піперизини-2-онове кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), N-замісник являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою

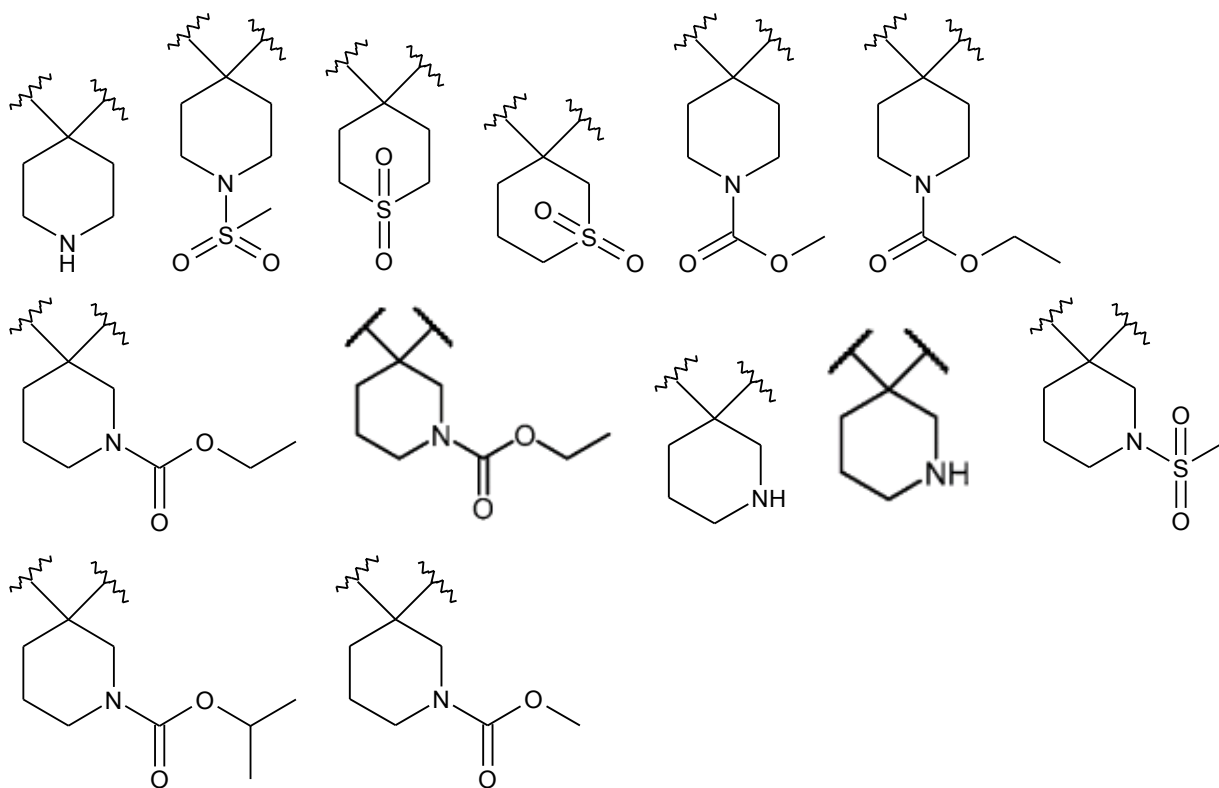


У іншому варіанті здійснення сполуки формули (I), необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце являє собою заміщене або незаміщене піперидинове кільце або тетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксидне кільце.

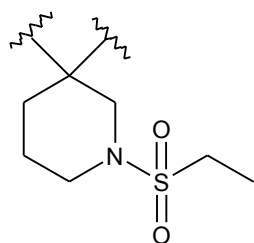
У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), піперидинове кільце N-заміщене -C(O)OC1-Сбалкілом, таким як, наприклад, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл або -SO₂C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), піперидинове кільце N-заміщене -C(O)OC1-Сбалкілом, таким як, наприклад, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл або -SO₂C1-Сбалкіл, такий як, наприклад, -SO₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою

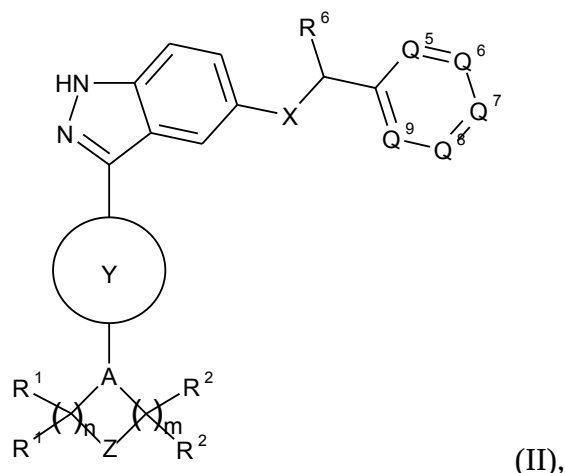


У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I), Z являє собою



Сполуки формули (II)

У деяких аспектах, опис стосується сполук формули (II):



(II),

або їхньої фармацевтично прийнятної солі,

де

n=1, 2 або 3;

m=1, 2 або 3;

кожний R¹ незалежно являє собою H; або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

кожний R² незалежно являє собою H; або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

або дві R¹ групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце;

або дві R¹ групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R² групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце;

або дві R² групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R¹ групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або дві R² групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або R¹ група і R² група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця;

A=N або CH;

Z=S(O)₂; S(O); O, NR₃ або CR₄R₄';

R₃ являє собою H; необов'язково заміщений -C1-Сбалкіл, 3-5-членний циклоалкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NR_aR_b; -C(O)OR_c; -C(O)R_c; -S(O)₂R_c; або -S(O)₂NR_aR_b;

R_a являє собою H або C1-Сбалкіл;

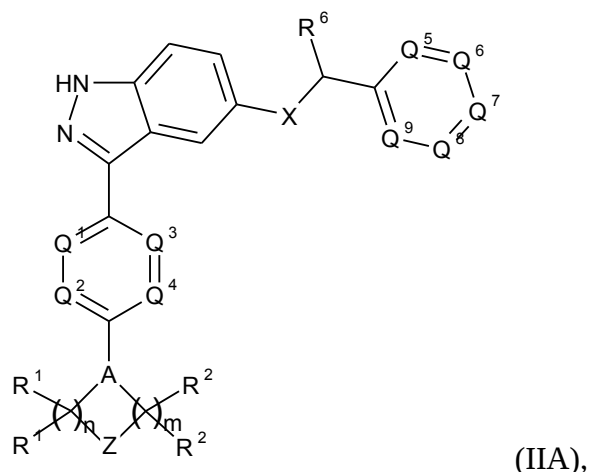
R_b являє собою H або C1-Сбалкіл;

або R_a і R_b разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце;

R_c являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл або циклоалкіл;

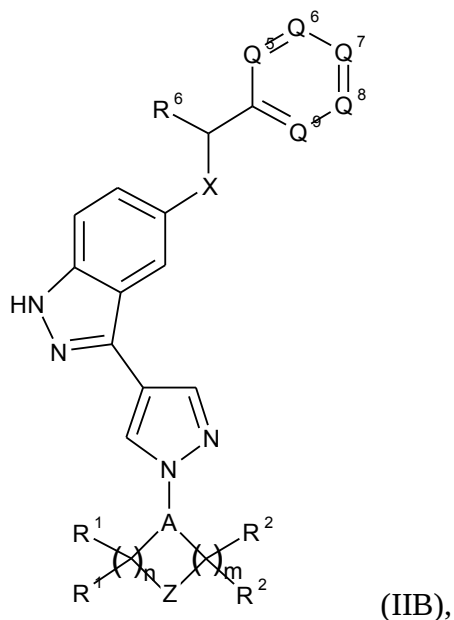
R₄ являє собою H або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;

R4' являє собою H, -ОН або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл;
 або R4 і R4' разом з атомом С, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце;
 Y являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце;
 Q5, Q6, Q7, Q8 і Q9, кожний незалежно являє собою CR5;
 R5 являє собою H, галоген, C1-Сзалкіл, C1-Сзалкоксил або циклоалкіл;
 X=O, S або NR, де R являє собою H або C1-Сзалкіл; і
 R6 являє собою C1-Сбалкіл.
 У деяких аспектах опису, сполуки формули (II) являють собою сполуки формули (IIA):



де один або два із Q1, Q2, Q3, Q4 являють собою N і решта являють собою CR5a, де кожний R5a незалежно являє собою H, галоген або C1-Сзалкіл, і решта змінні такі, як вказані для формули (II).

У деяких аспектах, сполуки формули (II) являють собою сполуки формули (IIB):



де змінні мають значення, вказані вище для формули (II).

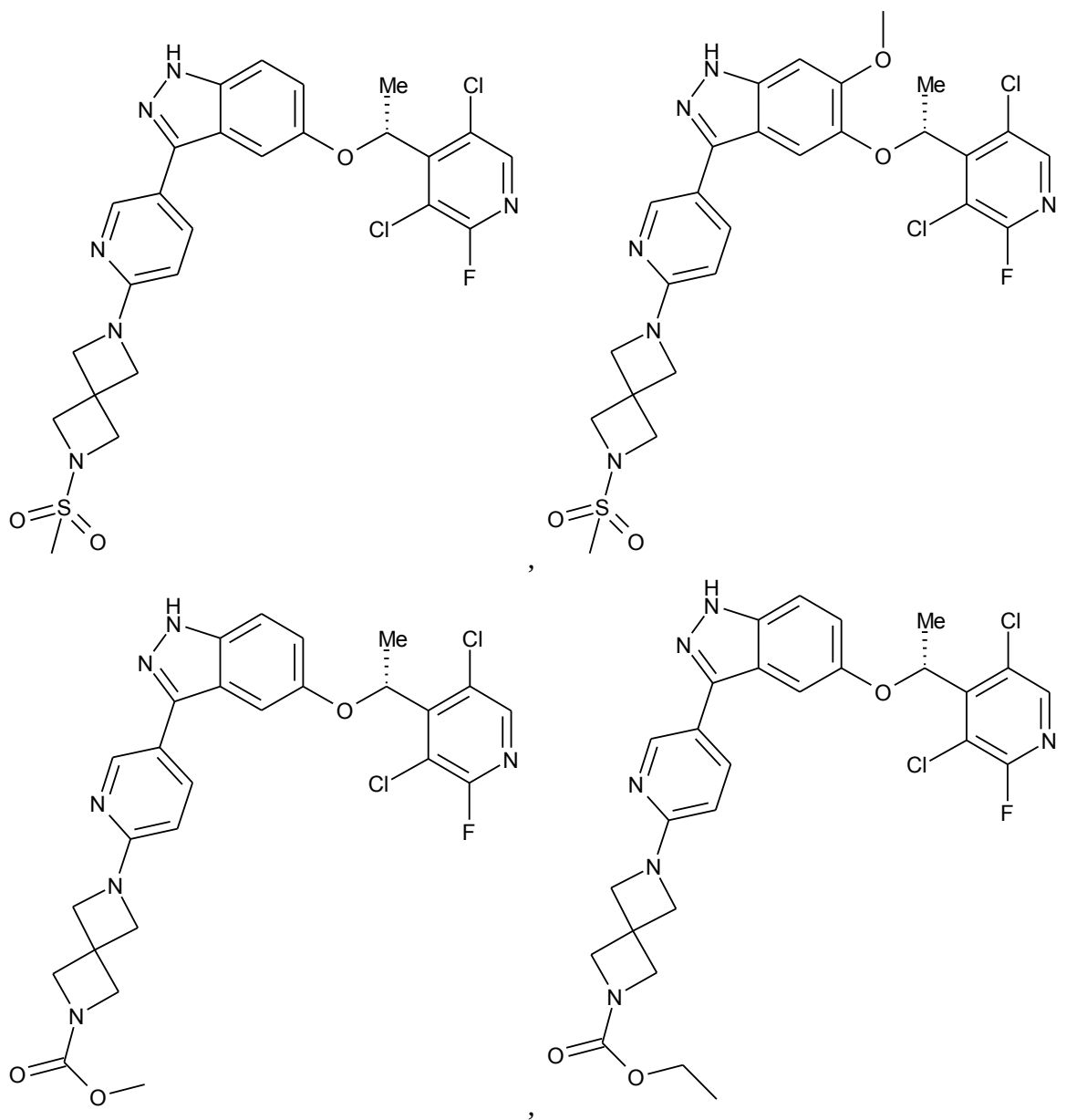
У деяких варіантах здійснення сполук формули (II), Q6 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген, і Q5, Q7 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою H.

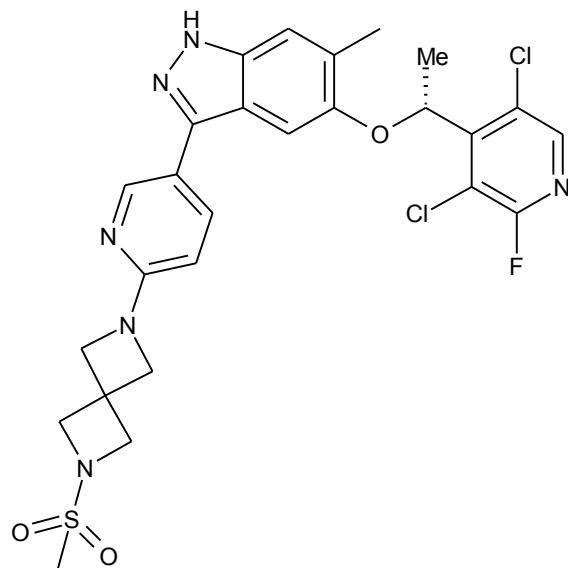
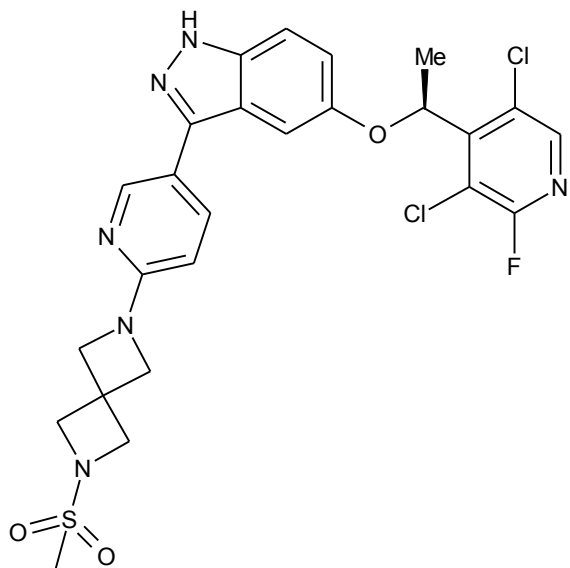
У деяких варіантах здійснення сполук формули (II), Q6 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -F, і Q5, Q7 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (II), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген, і Q6, Q7 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де R5 являє собою H.

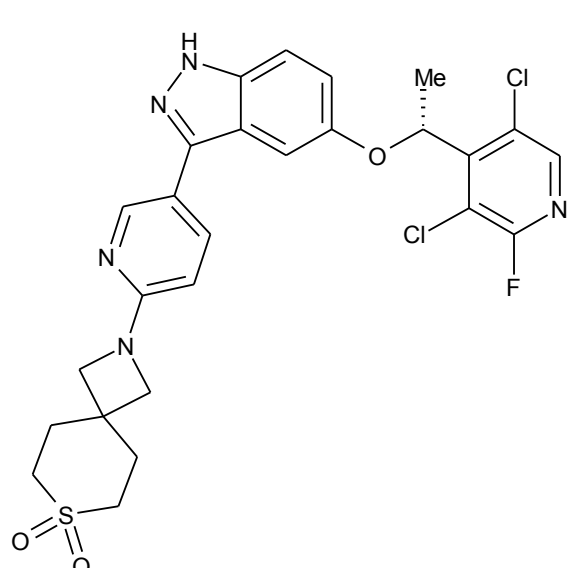
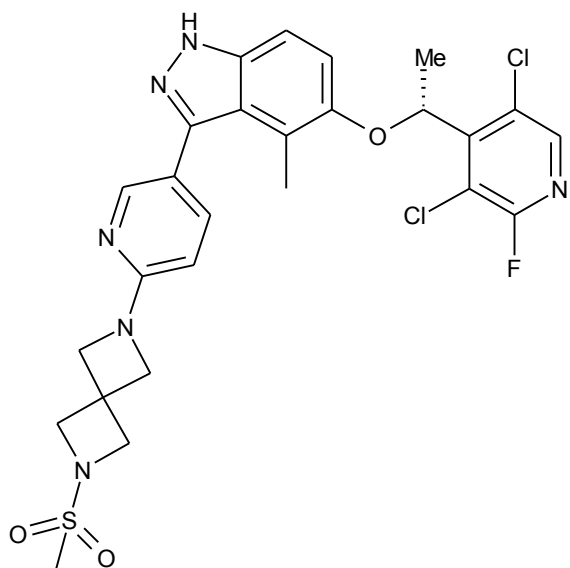
У деяких варіантах здійснення сполук формули (II), Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl, і Q6, Q7 і Q8 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою H.

У деяких аспектах, опис стосується наступних сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей:

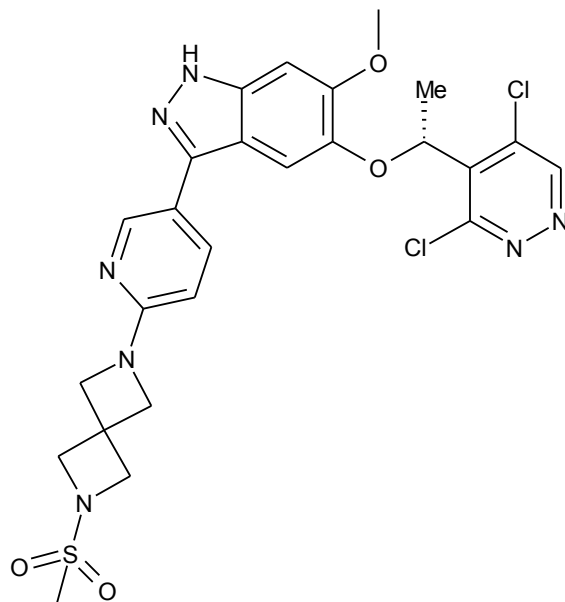
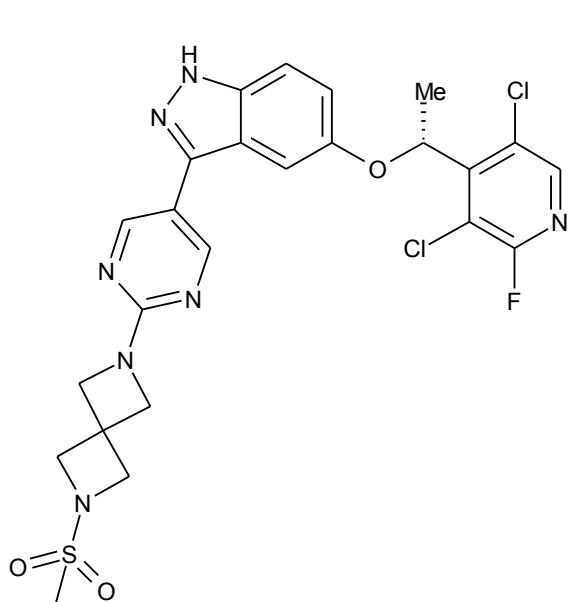




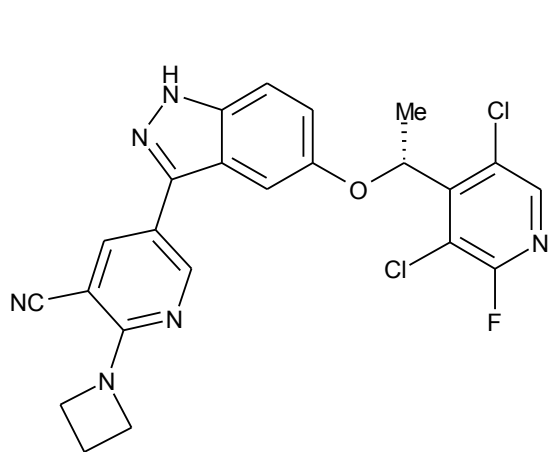
,



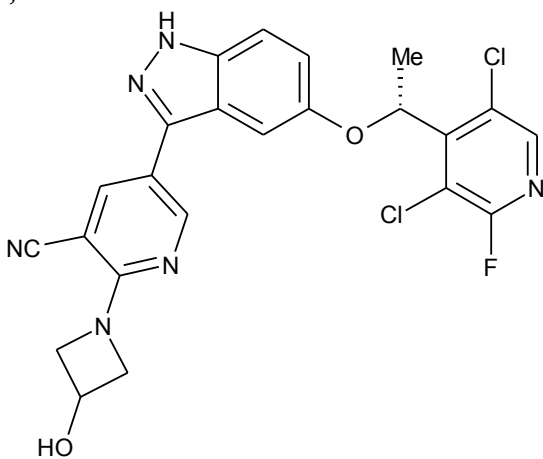
,

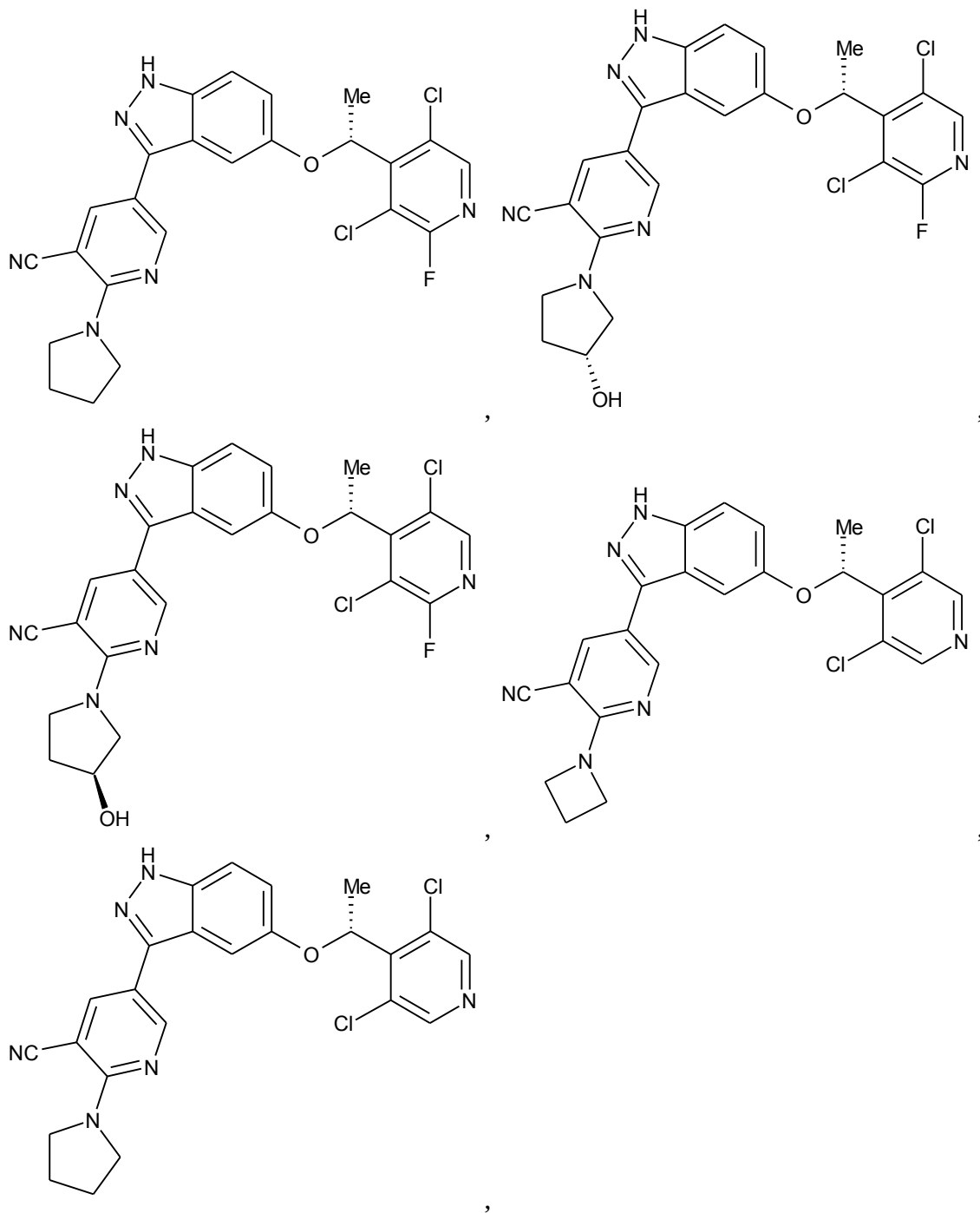


,



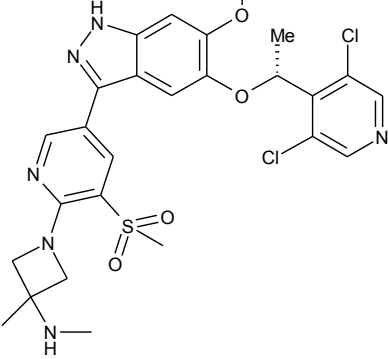
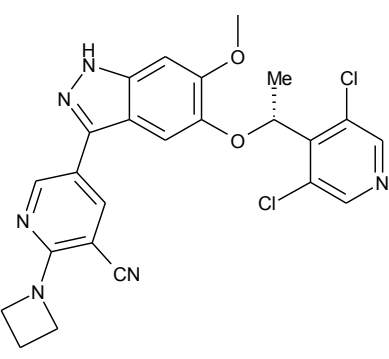
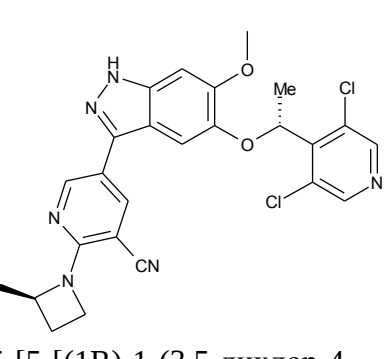
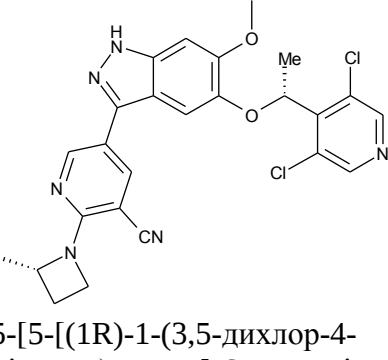
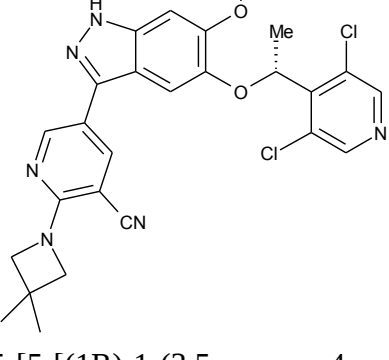
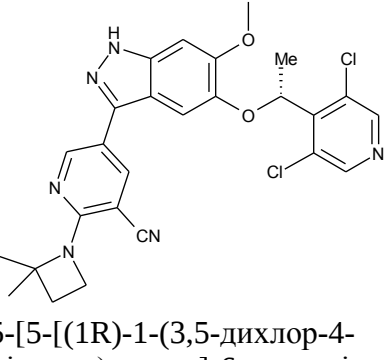
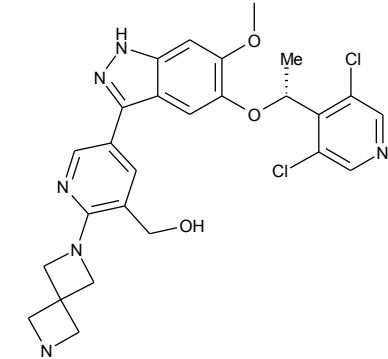
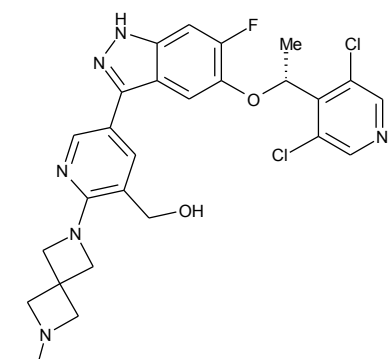
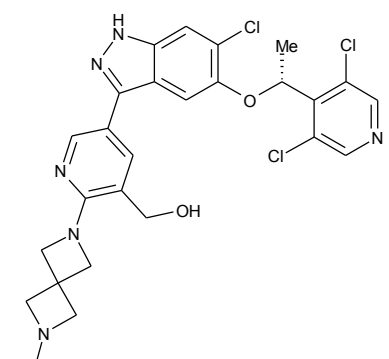
,

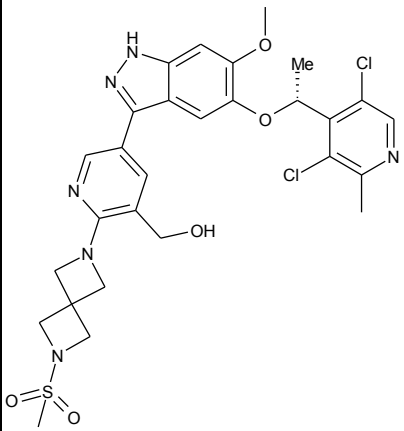
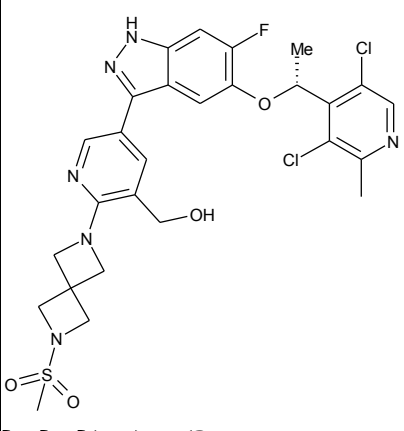
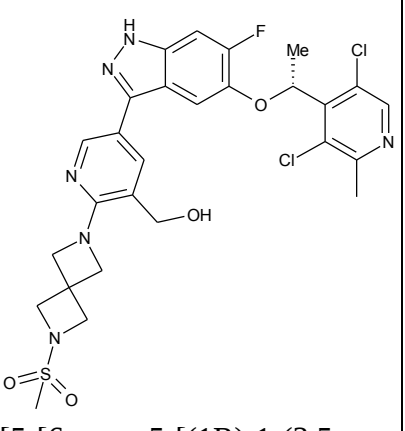
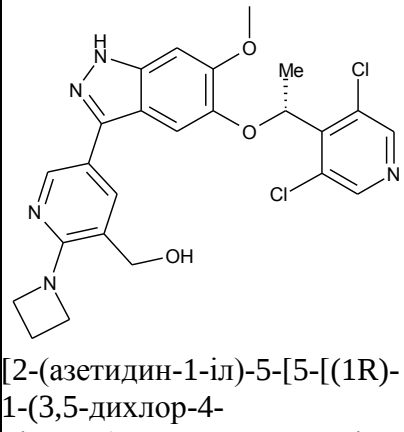
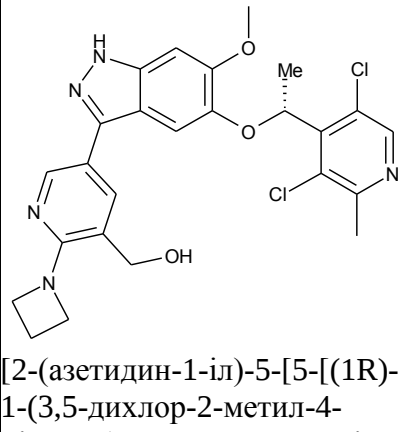
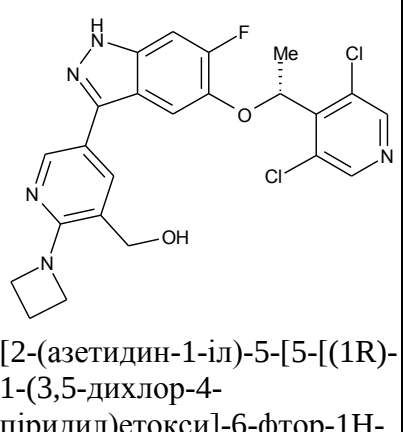
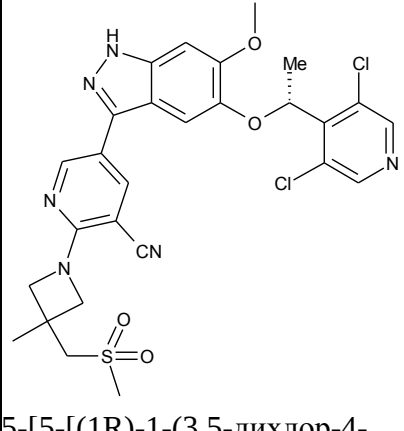
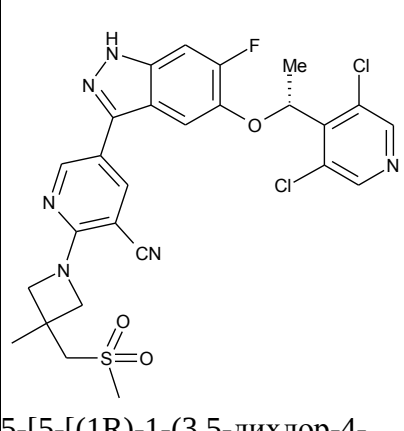
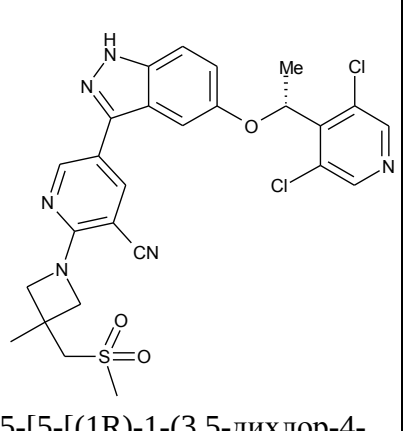


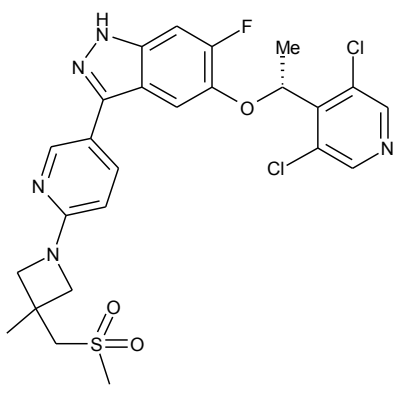
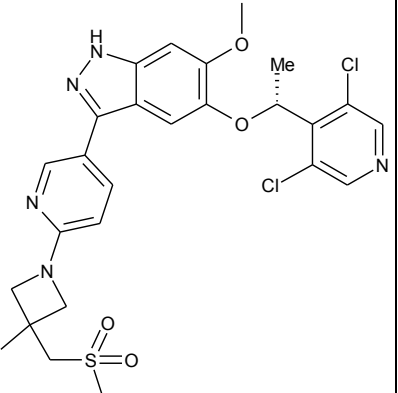
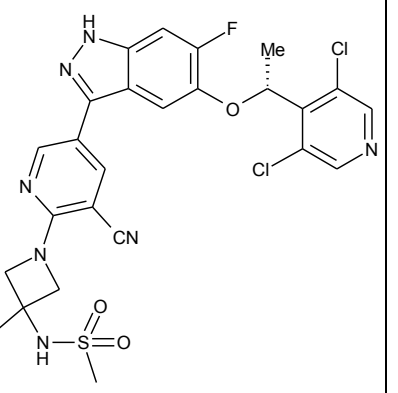
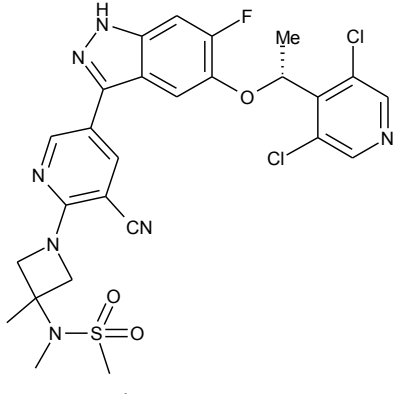
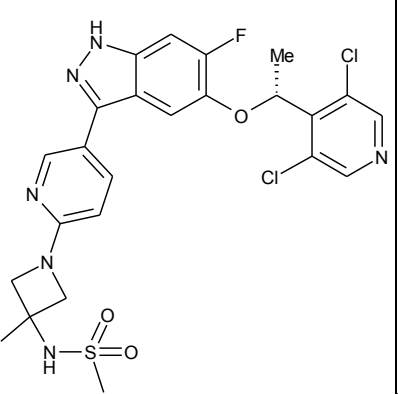
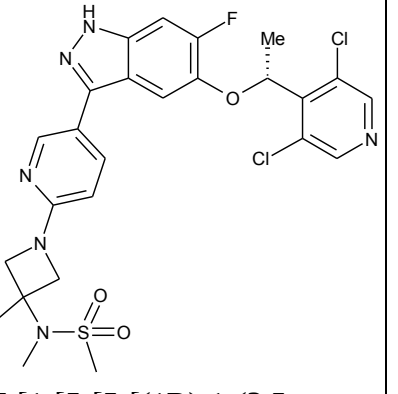
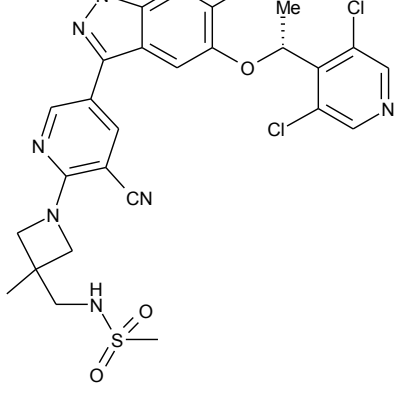
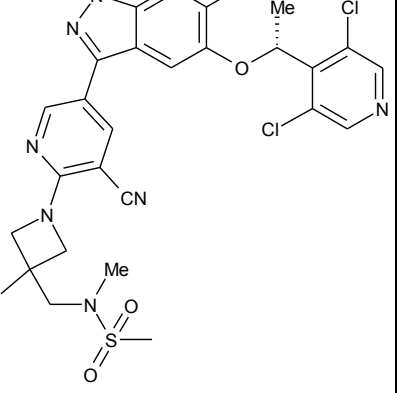
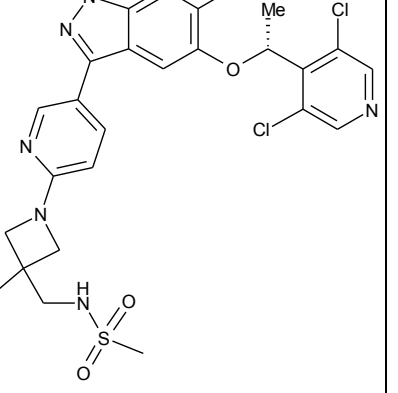


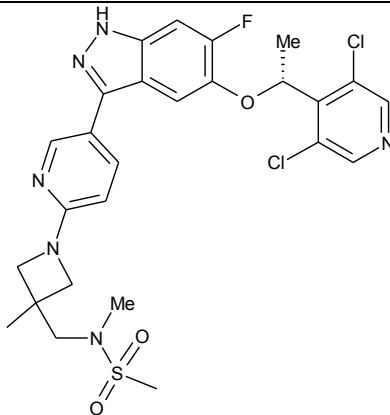
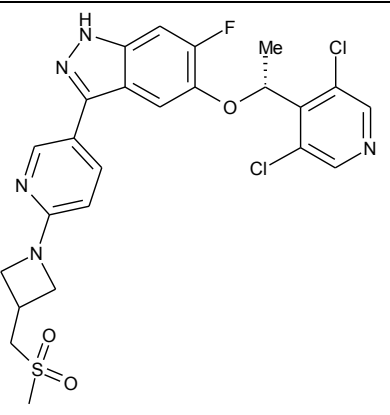
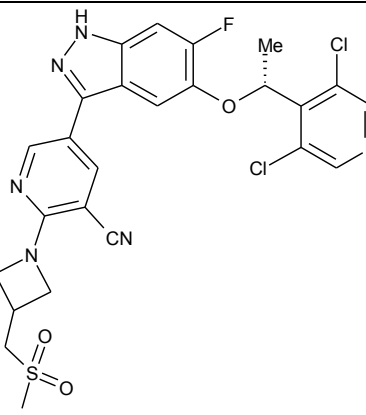
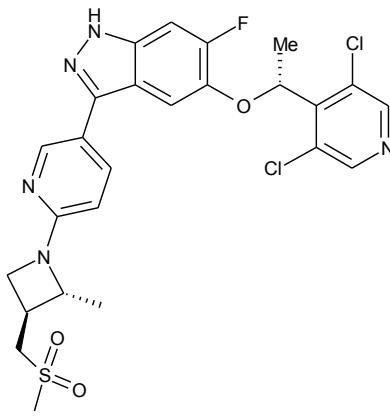
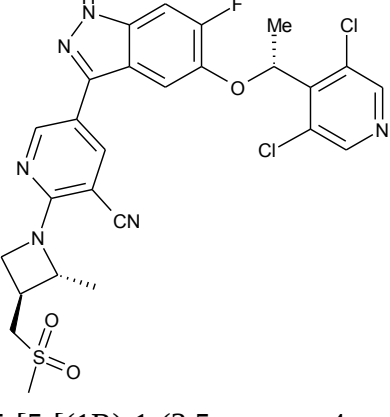
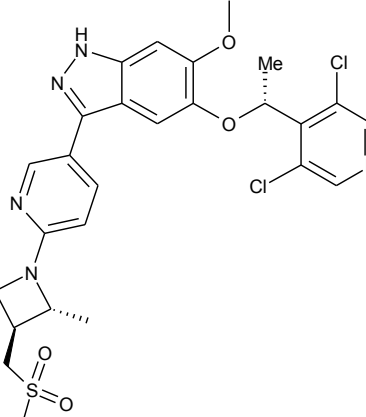
У інших аспектах, опис стосується наступних сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей:

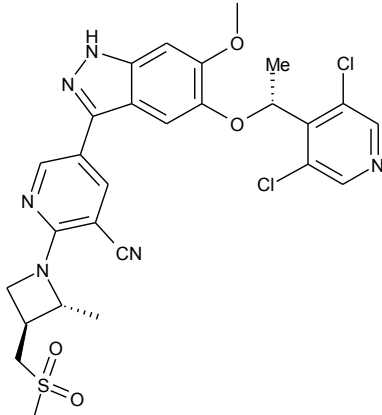
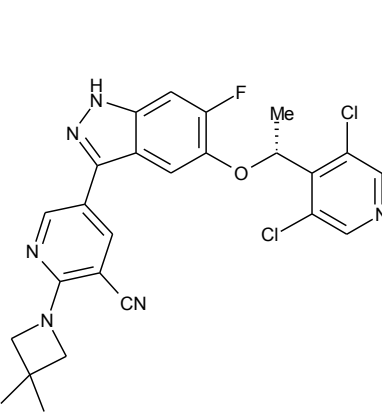
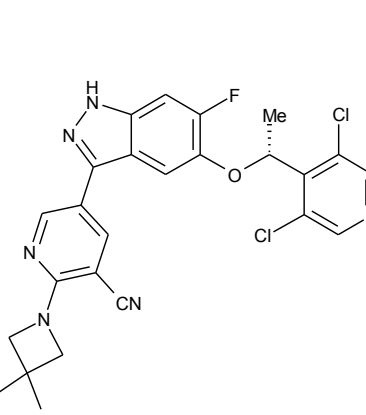
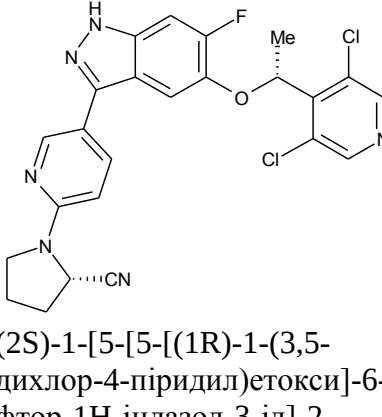
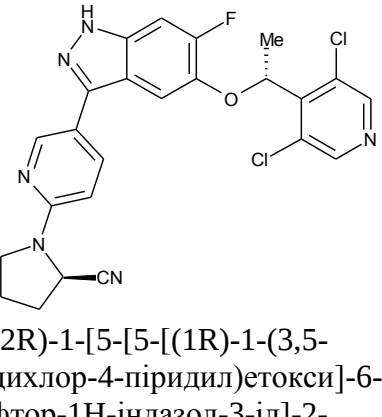
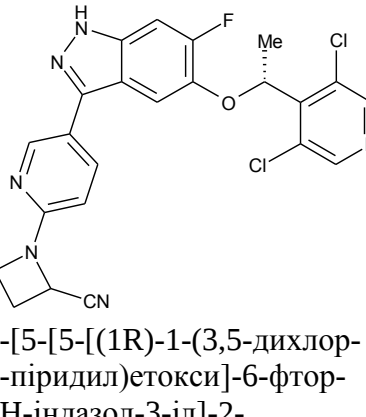
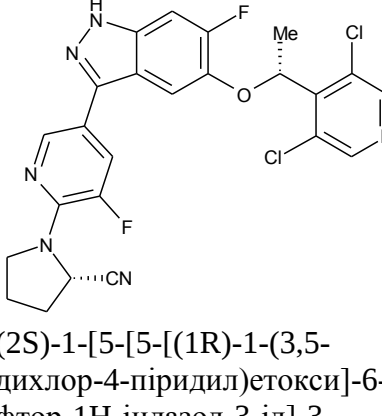
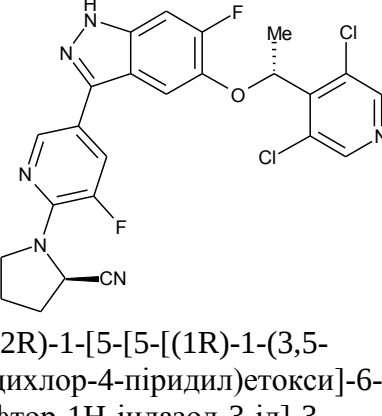
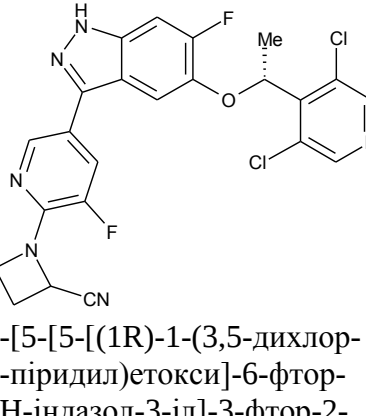
Структура	Структура	Структура
-----------	-----------	-----------

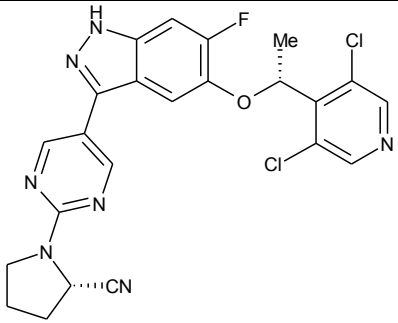
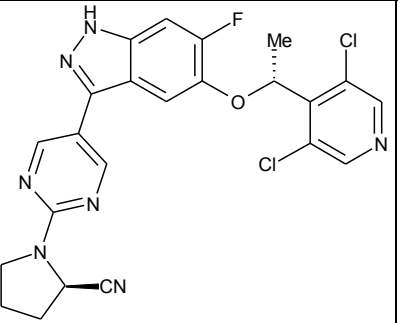
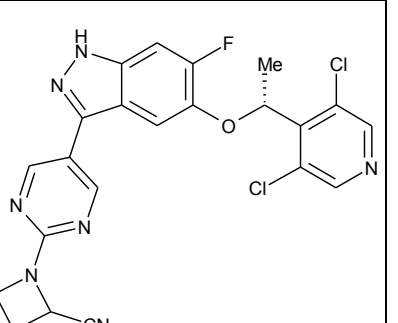
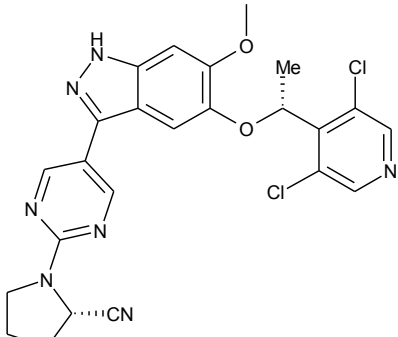
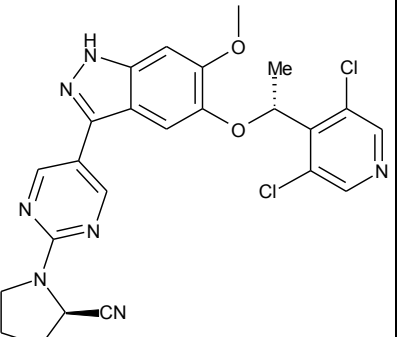
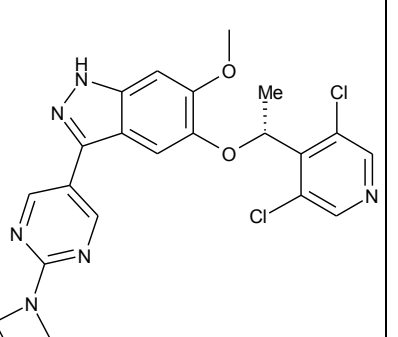
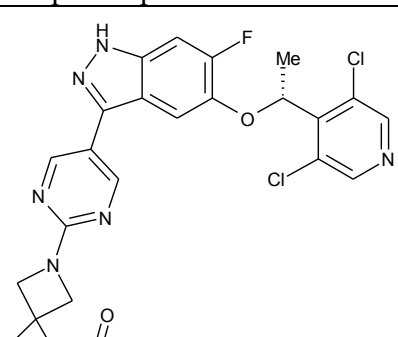
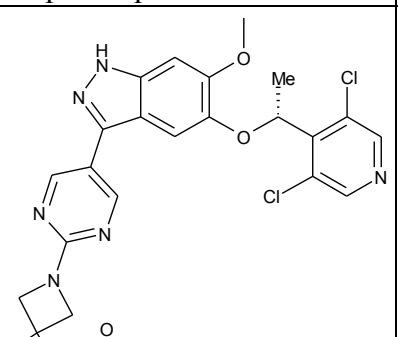
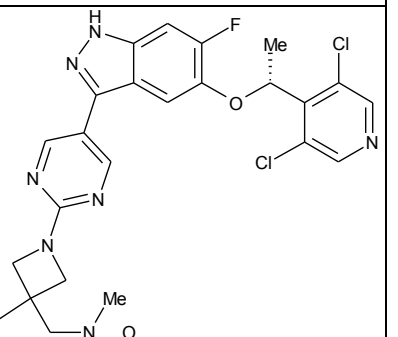
 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-3-метилсульфоніл-2-піридил]-N, 3-диметил-азетидин-3-амін	 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-[(2R)-2-метилазетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2,3-диметилазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2,2-диметилазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
 [5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол	 [5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол	 [5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол

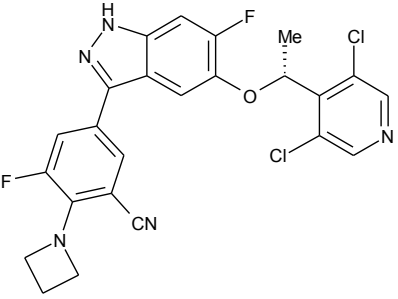
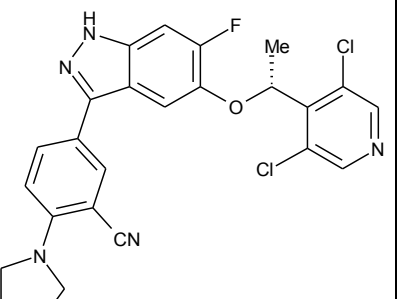
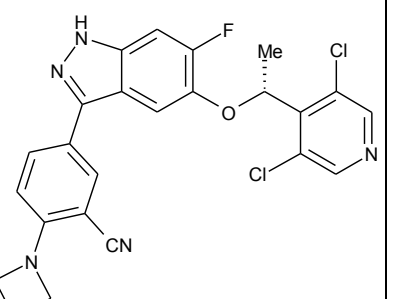
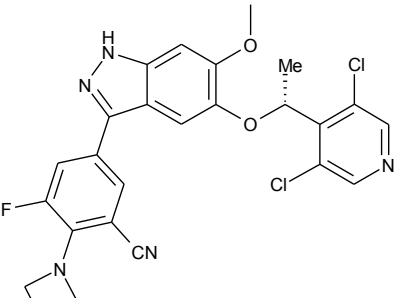
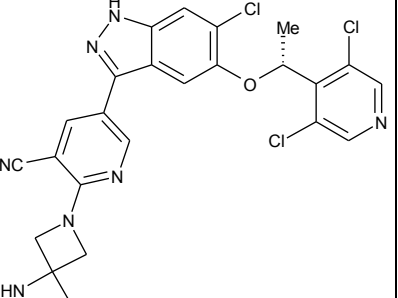
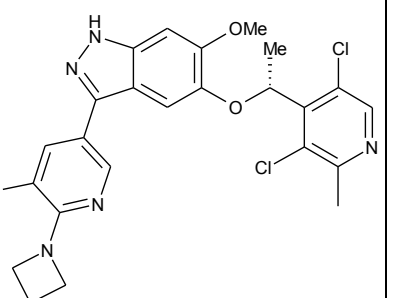
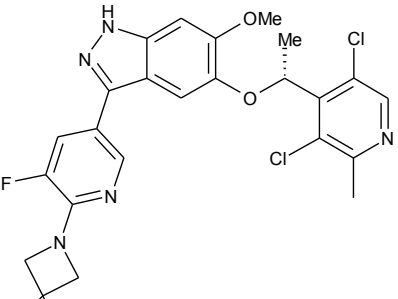
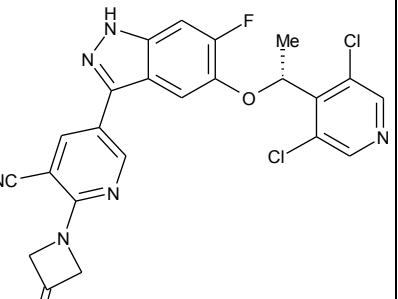
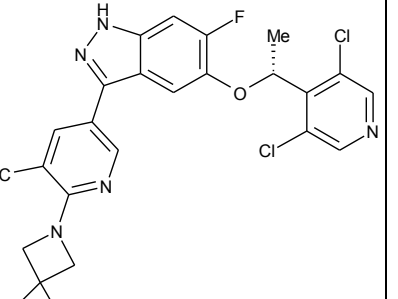
 [5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол	 [5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол	 [5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл)-3-піридил]метанол
 [2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-3-піридил]метанол	 [2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-3-піридил]метанол	 [2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-3-піридил]метанол
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-1H-індазол-3-іл]-2-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

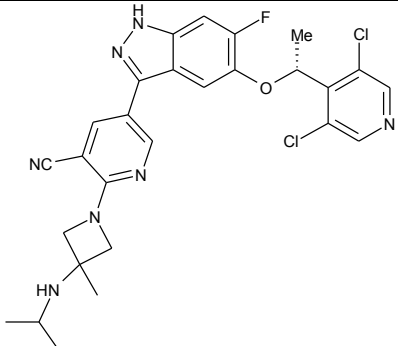
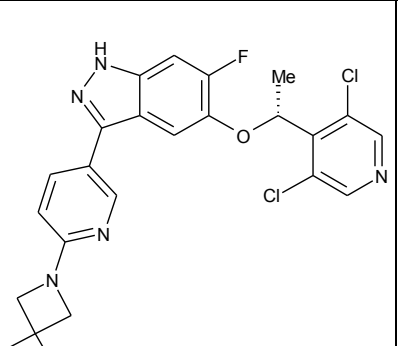
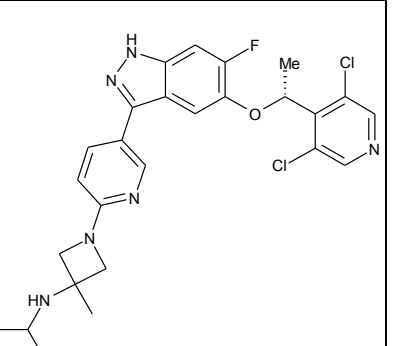
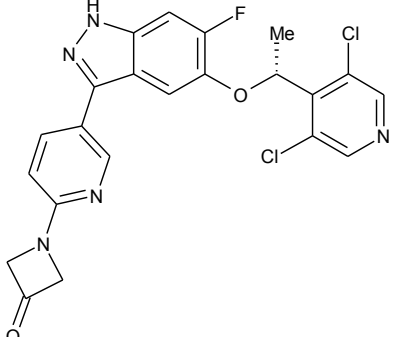
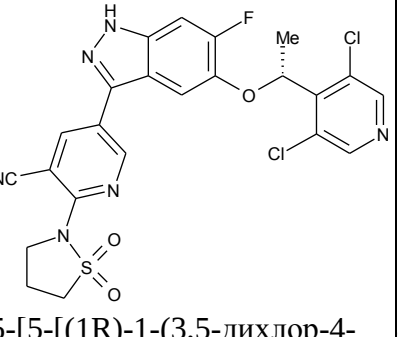
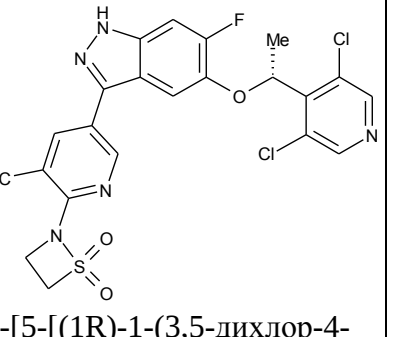
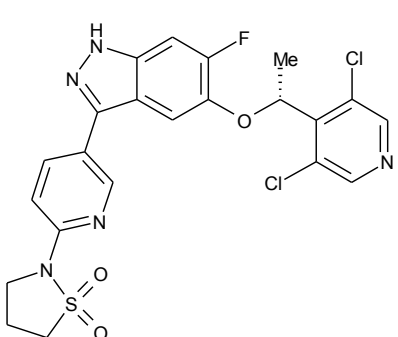
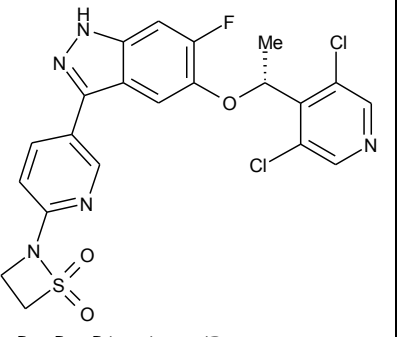
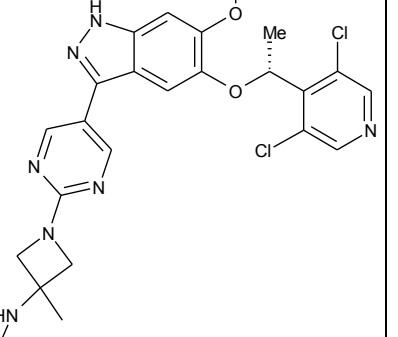
 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[6-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[6-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол	 N-[1-[3-ціано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]метансульфонамід
 N-[1-[3-ціано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]-N-метил-метансульфонамід	 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]метансульфонамід	 N-[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]-N-метил-метансульфонамід
 N-[[1-[3-ціано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]метил]метансульфонамід	 N-[[1-[3-ціано-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]метил]-N-метил-метансульфонамід	 N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-іл]метил]метансульфонамід

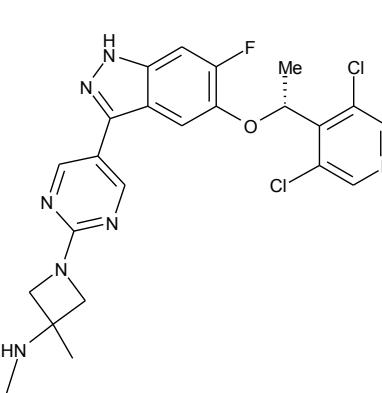
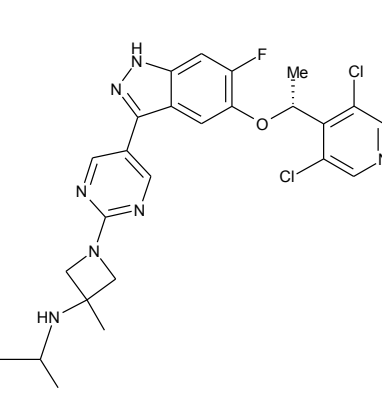
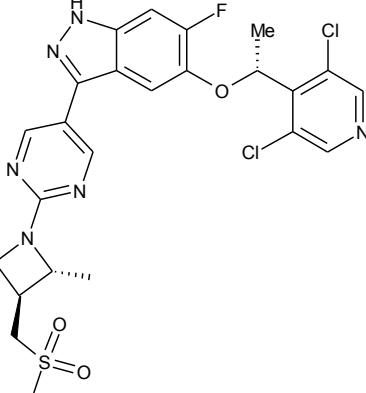
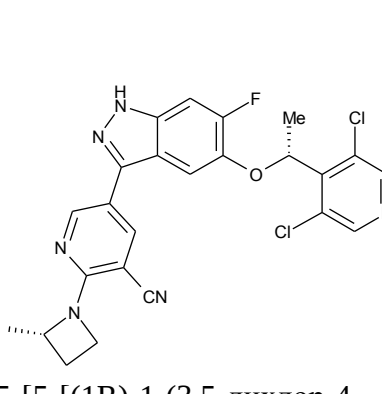
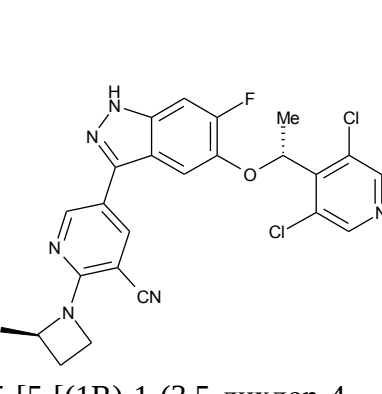
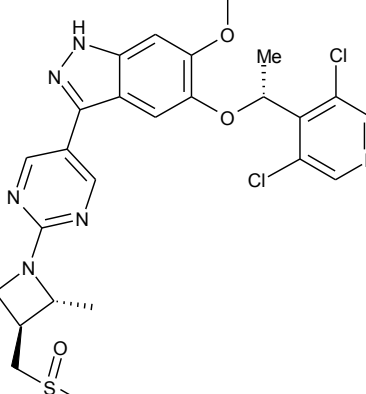
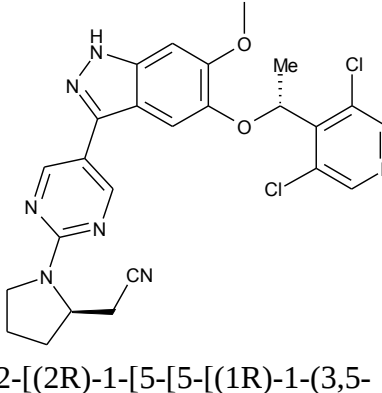
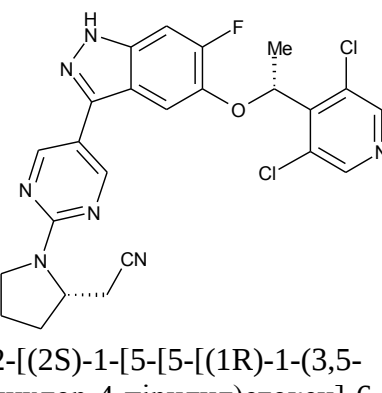
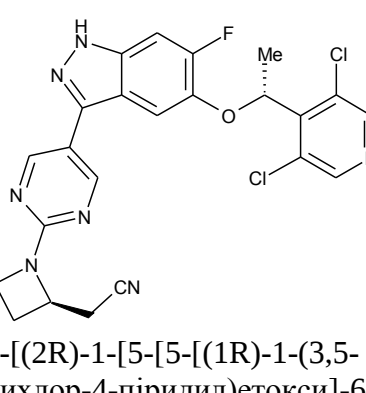
 N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[6-(3-піридил)-3-метил-азетидин-3-іл]метил]-N-метил-метансульфонамід	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[6-[3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил
 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[6-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[6-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол

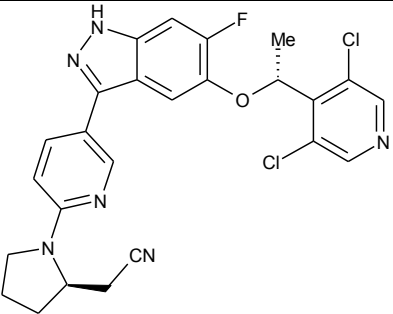
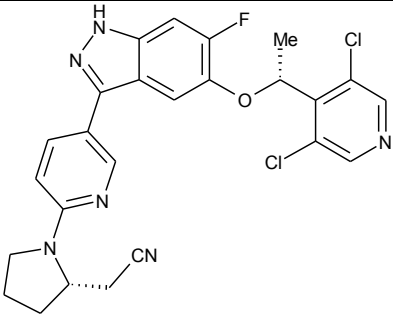
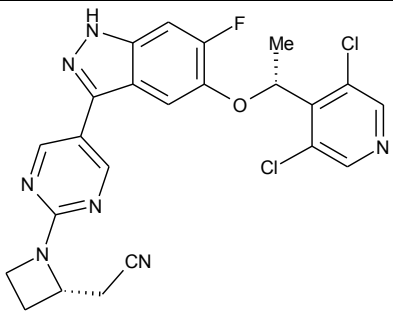
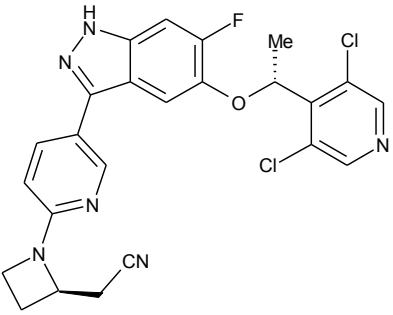
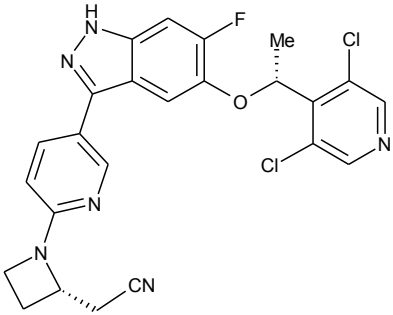
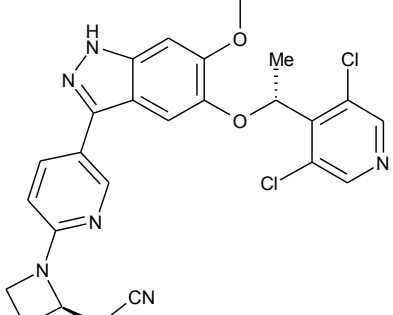
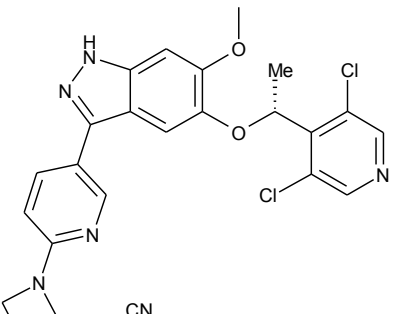
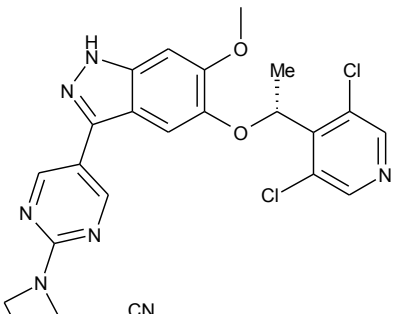
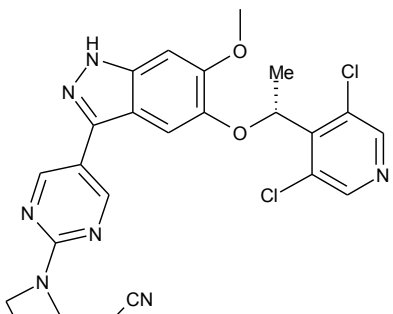
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-5-фтор-3-піридил]-6-фтор-1H-індазол	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(3,3-диметилазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
 (2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-карбонітрил	 (2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-карбонітрил	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-2-карбонітрил
 (2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]піролідин-2-карбонітрил	 (2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]піролідин-2-карбонітрил	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]азетидин-2-карбонітрил

 (2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-карбонітрил	 (2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-карбонітрил	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-карбонітрил
 (2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-карбонітрил	 (2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-карбонітрил	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-карбонітрил
 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[2-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-3-[2-[3-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол	 N-[[1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-3-метил-азетидин-3-іл]метил]-N-метил-метансульфонамід

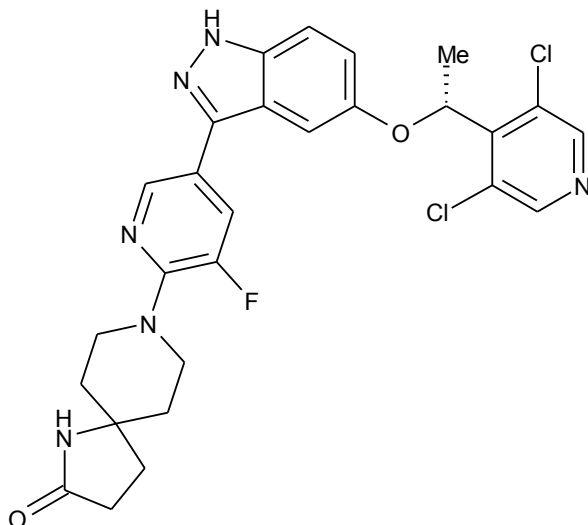
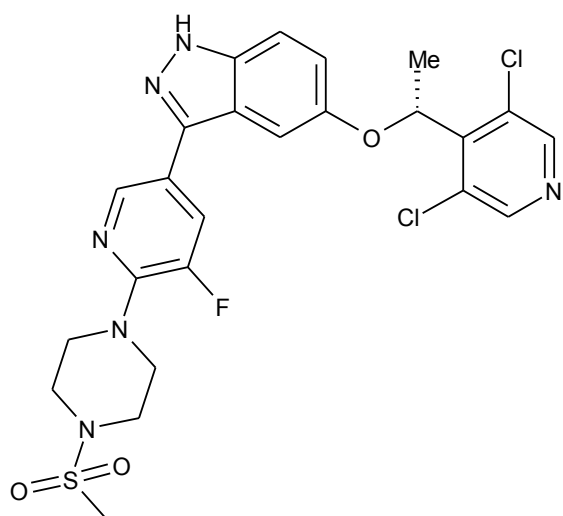
 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-бензонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піролідин-1-іл-бензонітрил	 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]бензонітрил
 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-бензонітрил	 5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[3-метил-3-(метиламіно)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 3-[6-(азетидин-1-іл)-5-фтор-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-6-метоксі-1H-індазол
 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-5-фтор-3-піридил]-6-метоксі-1H-індазол	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(3-оксоазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[3-метил-3-(метиламіно)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[3-(ізопропіламіно)-3-метил-азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N,3-диметил-азетидин-3-амін	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N-ізопропіл-3-метил-азетидин-3-амін
 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-3-он	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(1,1-діоксо-1,2-тіазолідин-2-іл)піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(1,1-діоксотіазетидин-2-іл)піридин-3-карбонітрил
 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,2-тіазолідин 1,1-діоксид	 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]тіазетидин 1,1-діоксид	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-N, 3-диметил-азетидин-3-амін

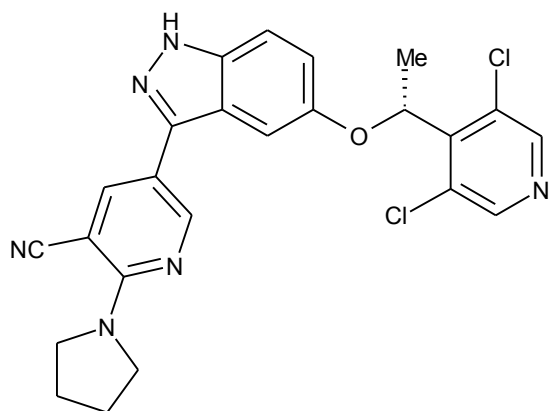
 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-N, 3-диметил-азетидин-3-амін	 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-N-ізопропіл-3-метил-азетидин-3-амін	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[2-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол
 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-[(2R)-2-метилазетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил	 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[2-[(2R, 3S)-2-метил-3-(метилсульфонілметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол
 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піролідин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]ацетонітрил

 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]ацетонітрил
 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-2-іл]ацетонітрил
 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]ацетонітрил	 2-[(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-іл]піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]ацетонітрил

У інших аспектах, опис стосується наступних сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей:



або



У деяких аспектах, винахід стосується сполук, показаних в наведених нижче прикладах, або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Посилання в цьому документі на формулу (I) або формулу (II) або підвиди, таким чином, передбачають, що вони охоплюють ідентифіковану формулу і будь-які підвиди формул, описаних в цьому документі. Наприклад, посилання на формулу (I) також охоплюють підвиди формул IA, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IB, IB-1 і IB-2. Посилання на формулу (I) також охоплюють підвиди формули IA-8.

Стереоізомери сполук формули (I) або формули (II) також розглядаються в цьому описі. Таким чином, опис охоплює всі стереоізомери і структурні ізомери будь-якої сполуки, описаної або заявленої в цьому документі, включаючи всі енантіомери і діастереомери або їхні суміші.

Фармацевтично прийнятні солі і сольвати сполук формули (I) або формули (II) також входять до обсягу цього опису.

Потрібно розуміти, що деякі ознаки винаходу, які для ясності описані в цьому документі в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути представлені в комбінації в одному варіанті здійснення. Тобто, якщо це явно несумісно або спеціально виключено, кожний окремий варіант здійснення вважається таким, що комбінується з будь-яким(и) іншим(и) варіантом(ами) здійснення, і така комбінація вважається іншим варіантом здійснення. І навпаки, різні ознаки винаходу, які скорочено описані в контексті одного варіанта здійснення, також можуть бути надані окремо або в будь-якій підкомбінації. У той час як варіант здійснення може бути описаний як частина послідовності стадій або частина більш загальної структури, кожна згадана стадія може також розглядатися як незалежний варіант здійснення сам по собі, який комбінується з іншими.

Фармацевтичні композиції і способи введення

Фармацевтичні композиції, які розглядаються, звичайно складають для забезпечення терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, проліків, сольвату, гідрату або похідного. У деяких варіантах здійснення, фармацевтичні композиції містять сполуку за цим описом або її фармацевтично прийнятну сіль, а також один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носії, включаючи інертні тверді розріджувачі і наповнювачі, розріджувачі, включаючи стерильний водний розчин і різні органічні розчинники, підсилювачі проникності, солюбілізатори і ад'юванти.

Фармацевтичні композиції, які розглядаються, можна вводити окремо або в комбінації з одним або декількома іншими агентами, які також звичайно вводять у формі фармацевтичних композицій. За бажання одна або декілька сполук за винаходом і інший(і) агент(и) можуть бути змішані в препараті, або обидва компоненти можуть бути складені у вигляді окремих препаратів для використання їх в комбінації окремо або одночасно.

У деяких варіантах здійснення, концентрація однієї або декількох сполук, що містяться у фармацевтичних композиціях за цим винаходом, становить менше ніж 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 % або 0,0001 % (або число в діапазоні, який визначається будь-якими двома вказаними вище числами і включає їх) мас./мас., мас./об. або об./об.

У деяких варіантах здійснення, концентрація однієї або декількох сполук за винаходом перевищує 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 % або 0,0001 % (або число в діапазоні, який визначається будь-якими двома вказаними вище числами, включаючи будь-які два числа) мас./мас., мас./об. або об./об.

У деяких варіантах здійснення, концентрація однієї або декількох сполук за винаходом знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001 % до приблизно 50 %, від приблизно 0,001 % до приблизно 40 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 30 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 29 %, від приблизно 0,03 % до приблизно 28 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 27 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 26 %, від приблизно 0,06 % до приблизно 25 %, від приблизно 0,07 % до приблизно 24 %, від приблизно 0,08 % до приблизно 23 %, від приблизно 0,09 % до приблизно 22 %, від приблизно 0,1 % до приблизно 21 %, від приблизно 0,2 % до приблизно 20 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 19 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 18 %, від приблизно 0,5 % до приблизно 17 %, від приблизно 0,6 % до приблизно 16 %, від приблизно 0,7 % до приблизно 15 %, від приблизно 0,8 % до приблизно 14 %, від приблизно 0,9 % до приблизно 12 %, від приблизно 1 % до приблизно 10 % мас./мас., мас./об. або об./об.

У деяких варіантах здійснення, концентрація однієї або декількох сполук за винаходом знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 % до приблизно 10 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 5 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 4,5 %, від приблизно 0,03 % до

приблизно 4 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 3,5 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 3 %, від приблизно 0,06 % до приблизно 2,5 %, від приблизно 0,07 % до приблизно 2 %, від приблизно 0,08 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,09 % до приблизно 1 %, від приблизно 0,1 % до приблизно 0,9 % мас./мас., мас./об. або об./об.

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або декількох сполук за винаходом дорівнює або менше 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 або 0,0001 г (або число в діапазоні, який визначається будь-якими двома числами, вказаними вище, і включаючи їх).

У деяких варіантах здійснення, кількість однієї або декількох сполук за винаходом становить більше 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 або 10 г (або число в діапазоні, який визначається і включає будь-які два числа вище).

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або декількох сполук за винаходом знаходиться в діапазоні 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 або 1-3 г.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом ефективні в широкому діапазоні доз. Наприклад, при лікуванні дорослих людей прикладами доз, які можна використовувати, є дози від 0,01 до 1000 мг, від 0,5 до 100 мг, від 1 до 50 мг в доби і від 5 до 40 мг на день. Типова доза становить від 10 до 30 мг на день. Точна доза буде залежати від шляху введення, форми, в якій вводять сполуку, суб'єкта, який підлягає лікуванню, маси тіла суб'єкта, що підлягає лікуванню, а також переваг і досвіду лікуючого лікаря.

Якщо не вказано інше, кількості сполук, описаних в цьому документі, вказані в перерахунку на вільну основу. Тобто кількості вказують кількість сполуки, яка вводиться, за винятком, наприклад, розчинника (такого як сольвати) або протіонів (таких як фармацевтично прийнятні солі).

Нижче описані необмежувальні приклади фармацевтичних композицій і способів їх отримання.

Фармацевтичні композиції для перорального застосування.

У деяких варіантах здійснення, винахід пропонує фармацевтичну композицію для перорального введення, яка містить сполуку за винаходом, і фармацевтичний ексципієнт, придатний для перорального введення.

У деяких варіантах здійснення винахід пропонує тверду фармацевтичну композицію для перорального введення, яка містить: (i) ефективну кількість сполуки винаходу; необов'язково, (ii) ефективну кількість другого агента; і (iii) фармацевтичний ексципієнт, придатний для перорального введення. У деяких варіантах здійснення, композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція може являти собою рідку фармацевтичну композицію, придатну для перорального прийому. Фармацевтичні композиції за винаходом, придатні для перорального введення, можуть бути запропоновані у вигляді дискретних дозованих форм, таких як капсули, облатки або таблетки, або рідини або аерозольні спреї, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул, розчину, або суспензії у водній або не водній рідині, емульсії масло-у-воді або рідкій емульсії вода-в-маслі. Такі дозовані форми можуть бути приготовані будь-

яким із методів фармації, але всі способи включають стадію зв'язування активного інгредієнта з носієм, який становить один або декілька необхідних інгредієнтів. Як правило, композиції отримують шляхом однорідного і ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями або з обома, і потім, за необхідності, надання продукту бажаної форми. Наприклад, таблетку можна приготувати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна приготувати шляхом пресування у придатній машині активного інгредієнта в сипкій формі, такій як порошок або гранули, необов'язково змішаного з ексципієнтом, таким як, але не обмежуючись ними, зв'язувальний агент, мастильний агент, інертний розріджувач і /або поверхнево-активний або диспергувальний агент. Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування у придатній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем. Цей винахід додатково охоплює безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми, які містять активний інгредієнт, оскільки вода може сприяти розкладанню деяких сполук. Наприклад, вода може бути додана (наприклад, 5 %) в галузі фармацевтики як засіб імітації тривалого зберігання для визначення таких характеристик, як термін придатності або стабільність складів у часі. Безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми за винаходом можуть бути приготовані з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів з низьким вмістом вологи і в умовах з низьким вмістом вологи або низькою вологістю. Фармацевтичні композиції і дозовані форми за винаходом, які містять лактозу, можуть бути зроблені безводними, якщо очікується істотний контакт з вологою і/або вологістю під час виробництва, упакування і/або зберігання. Безводну фармацевтичну композицію можна приготувати і зберігати таким чином, щоб зберігалася її безводна природа. Відповідно, безводні композиції можуть бути упаковані з використанням матеріалів, які, як відомо, запобігають впливу води, так що вони можуть бути включені у придатні формулярні набори. Приклади придатної упаковки включають, але не обмежені ними, герметично запечатану фольгу, пластик або подібні, контейнери з разовою дозою, блістерні упаковки і стрічкові упаковки.

Активний інгредієнт можна змішувати в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методів складання фармацевтичних сумішей. Носій може приймати найбільш різноманітні форми залежно від форми препарату, бажаного для введення. При приготуванні композицій для пероральної дозованої форми, як носії можна використовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і подібні у разі пероральних рідких препаратів (таких як суспензії, розчини і еліксири) або аерозолі; або носії, такі як крохмаль, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, мастильні агенти, зв'язувальні агенти і розпушувачі, можуть бути використані у разі пероральних твердих препаратів у деяких варіантах здійснення без застосування лактози. Наприклад, придатні носії включають порошки, капсули і таблетки з твердими пероральними препаратами. За бажання таблетки можуть бути покриті стандартними водними або не водними способами. Зв'язувальні агенти, придатні для використання у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, включають, але не обмежені ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інший крохмаль, желатин, натуральні і синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарова камедь, целюлоза і її похідні (наприклад, етилцелюлоза, ацетат целюлози, карбоксиметилцелюлоза кальцію, карбоксиметилцелюлоза натрію), полівінілпіролідон, метилцелюлоза, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза і їхні суміші.

Приклади придатних наповнювачів для використання у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, описаних в цьому документі, включають, але не обмежені ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу,

порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і їхні суміші.

У композиціях за винаходом можна використовувати розпушувачі для отримання таблеток, які розпадаються при впливі водного середовища. Дуже велика кількість розпушувача може привести до утворення таблеток, які можуть розпастися у флаконі. Дуже мала кількість може виявитися недостатньою для того, щоб стався розпад, і, таким чином, може змінитися швидкість і ступінь вивільнення активного(их) інгредієнта(ів) із дозованої форми. Таким чином, достатня кількість розпушувача, яка не є ані дуже маленькою, ані дуже великою, щоб несприятливо змінити вивільнення активного(их) інгредієнта(ів), може бути використана для отримання дозованих форм сполук, описаних в цьому документі. Кількість розпушувача, що використовується, може варіюватися залежно від типу складу і способу введення, і може бути такою, що легко визначається для фахівців в цій галузі техніки. У фармацевтичній композиції можна використовувати від приблизно 0,5 до приблизно 15 % мас. розпушувача або від приблизно 1 до приблизно 5 % мас. розпушувача. Розпушувачі, які можуть бути використані для отримання фармацевтичних композицій і дозованих форм за винаходом, включають, але не обмежені ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармеллозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, крахмальгліколят натрію, картопляний або тапіоковий крохмаль, інший крохмаль, прежелатинізований крохмаль, інший крохмаль, глини, інші альгіни, інші целюлози, камеді або їхні суміші.

Мастильні агенти, які можна використовувати для отримання фармацевтичних композицій і дозованих форм за винаходом, включають, але не обмежені ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, світле мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія), стеарат цинку, етилолеат, етиллауреат, агар або їхні суміші. Додаткові мастильні агенти включають, наприклад, силоїдний силікагель, коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію, або їхні суміші. Необов'язково може бути доданий мастильний агент в кількості менше ніж приблизно 1 % мас. фармацевтичної композиції.

Коли водні суспензії і/або еліксири бажані для перорального введення, активний інгредієнт в них може бути об'єднаний з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, забарвлювальними речовинами або барвниками і, за бажання, з емульгаторами і/або суспендувальними агентами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їхні різні комбінації.

Таблетки можуть бути без покриття або покриті відомими методами для сповільнення розкладання і всмоктування в шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечення стійкої дії протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати матеріал з тимчасовою затримкою, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Склади для перорального застосування також можуть бути запропоновані у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Поверхнево-активні речовини, які можна використовувати для отримання фармацевтичних композицій і дозованих форм за винаходом, включають, але не обмежені ними, гідрофільні поверхнево-активні речовини, ліпофільні поверхнево-активні речовини і їхні суміші. Тобто може бути використана суміш гідрофільних поверхнево-активних речовин, може бути використана суміш ліпофільних поверхнево-активних речовин або може бути використана

суміш щонайменше однієї гідрофільної поверхнево-активної речовини і щонайменше однієї ліпофільної поверхнево-активної речовини.

Придатна гідрофільна поверхнево-активна речовина звичайно може мати значення HLB щонайменше 10, в той час як придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини звичайно можуть мати значення HLB приблизно 10 або менше. Емпіричний параметр, що використовується для характеристики відносної гідрофільності і гідрофобності неіонних амфіфільних сполук, являє собою гідрофільно-ліпофільний баланс (значення "HLB"). Поверхнево-активні речовини з більш низькими значеннями HLB є більш ліпофільними або гідрофобними і мають більшу розчинність в маслах, в той час як поверхнево-активні речовини з більш високими значеннями HLB є більш гідрофільними і мають більшу розчинність у водних розчинах.

Гідрофільними поверхнево-активними речовинами звичайно вважаються ті сполуки, які мають значення HLB більше приблизно 10, а також аніонні, катіонні або цвітер-іонні сполуки, для яких шкала HLB звичайно непридатна. Аналогічно, ліпофільні (тобто гідрофобні) поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, які мають значення HLB, що дорівнює або менше приблизно 10. Однак значення HLB поверхнево-активної речовини являє собою лише приблизне значення, що звичайно використовується для приготування промислових, фармацевтичних і косметичних емульсій.

Гідрофільні поверхнево-активні речовини можуть бути як іонними, так і не іонними.

Придатні іонні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежені ними, солі алкіламонію; солі фузидієвої кислоти; похідні жирних кислот амінокислот, олігопептиди і поліпептиди; гліцеридні похідні амінокислот, олігопептиди і поліпептиди; лецитини і гідрогенізовані лецитини; лізолецитини і гідрогенізовані лізолецитини; фосфоліпіди і їхні похідні; лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі складних ефірів жирних кислот карнітину; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію; ациллактилати; моно- і діацетиловані складні ефіри моно- і дигліцеридів винної кислоти; сукциніловані моно- і дигліцериди; складні ефіри моно- і дигліцеридів лимонної кислоти; і їхні суміші.

У вищезазначеній групі, іонні поверхнево-активні речовини включають, наприклад: лецитини, лізолецитин, фосфоліпіди, лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі складних ефірів жирних кислот карнітину; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію; ациллактилати; моно- і діацетиловані складні ефіри моно- і дигліцеридів винної кислоти; сукциніловані моно- і дигліцериди; складні ефіри моно- і дигліцеридів лимонної кислоти; і їхні суміші.

Іонні поверхнево-активні речовини можуть являти собою іонізовані форми лецитину, лізолецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилгліцерину, фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну, лізофосфатидилгліцерину, лізофосфатидної кислоти, лізофосфатидилсерин, ПЕГ-фосфатидилетаноламін, ПВП-фосфатидилетаноламін, лактилові складні ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактилат, стеароїл лактилат, сукциніловані моногліцериди, моно/діацетиловані ефіри моно/дигліцеридів винної кислоти, ефіри лимонної кислоти моно/дигліцеридів, холілсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, міристат, пальмітат, олеат, рицинолеат, лінолеат, ліноленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроїлкарнітини, пальмітоїлкарнітини, міристоїлкарнітини і їхні солі і суміші.

Гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні речовини можуть включати, але не обмежені ними, алкілглюкозиди; алкілмальтозиди; алкілтіоглюкозиди; лаурилмакрогліцериди; алкілові ефіри поліоксіалкілену, такі як алкілові ефіри поліетиленгліколю; алкілфеноли поліоксіалкілену, такі як алкілфеноли поліетиленгліколю; поліоксіалкіленалкілфенольні складні ефіри жирних кислот, такі як моноефіри поліетиленгліколю і жирних кислот і діефіри поліетиленгліколю і жирних кислот; складні ефіри поліетиленгліколю і гліцерину і жирних кислот; складні ефіри полігліцерину і жирних кислот; складні ефіри

поліоксіалкіленсорбітану і жирних кислот, такі як складні ефіри поліетиленгліколю і сорбітану і жирної кислоти; продукти гідрофільної переестерифікації поліолу щонайменше з одним членом групи, яка складається з гліцеридів, рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; поліоксіетиленстероли, їхні похідні і аналоги; поліоксіетиленовані вітаміни і їхні похідні; блок-співполімери поліоксіетилену-поліоксипропілену; і їхні суміші; складні ефіри поліетиленгліколю, сорбітану і жирних кислот і продукти гідрофільної переестерифікації поліолу щонайменше з одним представником з групи, яка складається з тригліцеридів, рослинних олій і гідрогенізованих рослинних олій. Поліолом може бути гліцерин, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пропіленгліколь, пентаеритрит або сахарид.

Інші гідрофільно-неіонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, ПЕГ-10 лаурат, ПЕГ-12 лаурат, ПЕГ-20 лаурат, ПЕГ-32 лаурат, ПЕГ-32 дилаурат, ПЕГ-12 олеат, ПЕГ-15 олеат, ПЕГ-20 олеат, ПЕГ-20 діолеат, ПЕГ-32 олеат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-15 стеарат, ПЕГ-32 дистеарат, ПЕГ-40 стеарат, ПЕГ-100 стеарат, ПЕГ-20 дилаурат, ПЕГ-25 гліцерилтріолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20 гліцериллаурат, ПЕГ-30 гліцериллаурат, ПЕГ-20 гліцерилстеарат, ПЕГ-20 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцерилалаурат, ПЕГ-40 гліцериллаурат, ПЕГ-40 пальмоядрова олія, ПЕГ-50 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-40 рицинова олія, ПЕГ-35 рицинова олія, ПЕГ-60 рицинова олія, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-60 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-60 кукурудзяна олія, ПЕГ-6 капрат/каприлатгліцериди, ПЕГ-8 капрат/каприлатгліцериди, полігліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 соєвий стерин, ПЕГ-20 тріолеат, ПЕГ-40 сорбітанолеат, ПЕГ-80 сорбітанлаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, РОЕ-9 лауриловий ефір, РОЕ-23 лауриловий ефір, РОЕ-10 олеїловий ефір, РОЕ-20 олеїловий ефір, РОЕ-20 стеариловий ефір, токоферил ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полігліцерил-10олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарози, монолаурат сахарози, монопальмітат сахарози, ряд ПЕГ 10-100 нонілфенолу, ряд ПЕГ 15-100 октилфенолу і полоксамери.

Придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини включають, тільки як приклад: жирні спирти; складні ефіри гліцерину і жирних кислот; складні ефіри ацетилованого гліцерину і жирних кислот; складні ефіри нижчих спиртів і жирних кислот; складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот; складні ефіри сорбітану і жирних кислот; складні ефіри поліетиленгліколю і сорбітану і жирних кислот; стерини і похідні стеринів; поліоксіетиленовані стерини і похідні стеринів; алкілові ефіри поліетиленгліколю; складні ефіри цукру; цукрові ефіри; молочнокислі похідні моно- і дигліцеридів; продукти гідрофобної переестерифікації поліолу щонайменше з одним представником з групи, яка складається з гліцеридів, рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; маслорозчинні вітаміни/вітамінні похідні; і їхні суміші. У цій групі переважні ліпофільні поверхнево-активні речовини включають складні ефіри гліцерину і жирних кислот, складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот і їхні суміші або являють собою продукти гідрофобної переестерифікації поліолу щонайменше з одним членом групи, яка складається з рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій і тригліцеридів.

У одному варіанті здійснення, композиція може включати солюбілізатор для забезпечення хорошої солюбілізації і/або розчинення сполуки за цим винаходом і для зведення до мінімуму осадження сполуки за цим винаходом. Це може бути особливо важливо для композицій для неперорального застосування, наприклад, композицій для ін'єкцій. Також може бути доданий солюбілізатор для збільшення розчинності гідрофільного лікарського засобу і/або інших компонентів, таких як поверхнево-активні речовини, або для підтримки композиції у вигляді стабільного або гомогенного розчину або дисперсії.

Приклади придатних солюбілізаторів включають, але не обмежені ними, наступні: спирти і поліоли, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутандіоли і їхні ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, Транскутол, диметилізосорбід, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт,

гідроксипропілметилцелюлоза й інші похідні целюлози, циклодекстрини і похідні циклодекстрину; прості ефіри поліетиленгліколей зі середньою молекулярною масою від приблизно 200 до приблизно 6000, такі як ефір тетрагідрофурфурилового спирту ПЕГ (глікофурол) або метокси ПЕГ; аміді й інші азотовмісні сполуки, такі як 2-піролідон, 2-піперидон, ε-капролактан, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактан, диметилацетамід і полівінілпіролідон; складні ефіри, такі як етилпропіонат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, етилбутират, триацетин, моноацетат пропіленгліколю, діацетат пропіленгліколю, ε-капролактон і його ізомери, δ-валеролактон і їхні ізомери, β-бутиролактон і його ізомери; і інші солубілізатори, відомі в цій галузі техніки, такі як диметилацетамід, диметилізосорбід, N-метилпіролідон, монооктаноїн, моноетиловий ефір діетиленгліколю і вода.

Можна також використовувати суміші солубілізаторів. Приклади включають, але не обмежені ними, триацетин, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілциклодекстрини, етанол, поліетиленгліколь 200-100, глікофурол, Транскутол, пропіленгліколь і диметилізосорбід. Особливо переважні солубілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400, глікофурол і пропіленгліколь.

Кількість солубілізатора, яка може бути включена, конкретно не обмежена. Кількість даного солубілізатора може бути обмежена біоприйнятною кількістю, яка може бути легко визначена фахівцем в цій галузі техніки. У деяких обставинах може бути вигідно включати кількості солубілізаторів, що значно перевищують біоприйнятні кількості, наприклад, для максимізації концентрації лікарського засобу, з видаленням надлишку солубілізатора перед введенням композиції суб'єкту з використанням звичайних методів, таких як дистиляція або випаровування. Таким чином, солубілізатор, якщо він присутній, може знаходитися в масовому співвідношенні 10 %, 25 %, 50 %, 100 % або аж до приблизно 200 % за масою з розрахунку на загальну вагу лікарського засобу й інших ексципієнтів. За бажання можна також використовувати дуже невеликі кількості солубілізатора, такі як 5 %>, 2 %>, 1 % або навіть менше. Як правило, солубілізатор може бути присутнім в кількості від приблизно 1 % до приблизно 100 %, більш типово, від приблизно 5 % до приблизно 25 % за масою.

Композиція може додатково включати одну або декілька фармацевтично прийнятних добавок і ексципієнтів. Такі добавки і ексципієнти включають, без обмеження, речовини, які перешкоджають клейкості, протиспінювальні агенти, буферні агенти, полімери, антиоксиданти, консерванти, хелатувальні речовини, модулятори в'язкості, регулятори тонічності, ароматизатори, барвники, одоранти, замутнювачі, суспендувальні агенти, зв'язувальні агенти, наповнювачі, пластифікатори, мастильні агенти і їхні суміші.

Крім того, в композицію можуть бути включені кислота або основа для полегшення обробки, підвищення стабільності або з інших причин. Приклади фармацевтично прийнятних основ включають амінокислоти, складні ефіри амінокислот, гідроксид амонію, гідроксид калію, гідроксид натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, гідроксид магнію, алюмосилікат магнію, синтетичний силікат алюмінію, синтетичний гідрокальцит, гідроксид магнію-алюмінію, дізопропілетиламін, етаноламін, етилендіамін, триетаноламін, триетиламін, триізопропаноламін, триметиламін, тріс(гідроксиметил)амінометан (TRIS) і подібні. Також придатними є основи, які являють собою солі фармацевтично прийнятної кислоти, такої як оцтова кислота, акрилова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, алкансульфонова кислота, амінокислоти, аскорбінова кислота, бензойна кислота, борна кислота, масляна кислота, карбонова кислота, лимонна кислота, жирні кислоти, мурашина кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гідрохіносульфонова кислота, ізоаскорбінова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, парабромфенілсульфонова кислота, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, дубильна кислота, винна кислота, тіогліколева кислота,

толуолсульфонова кислота, сечова кислота і подібні. Також можна використовувати солі поліпротонних кислот, такі як фосфат натрію, гідрофосфат динатрію і дигідрофосфат натрію. Коли основа являє собою сіль, катіон може бути будь-яким придатним і фармацевтично прийнятним катіоном, таким як катіон амонію, лужних металів, лужноземельних металів і подібні. Приклад може включати, але не обмежений ними, натрій, калій, літій, магній, кальцій і амоній.

Придатними кислотами є фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні кислоти.

Приклади придатних неорганічних кислот включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, борну кислоту, фосфорну кислоту і подібні. Приклади придатних органічних кислот включають оцтову кислоту, акрилову кислоту, адипінову кислоту, альгінову кислоту, алкансульфонокислоти, амінокислоти, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, борну кислоту, масляну кислоту, карбонову кислоту, лимонну кислоту, жирні кислоти, мурашину кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, гідрохіносульфонову кислоту, ізоаскорбінову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонокислоту, щавлеву кислоту, парабромфенілсульфонову кислоту, пропіонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, дубильну кислоту, винну кислоту, тіогліколевую кислоту, толуолсульфонову кислоту, сечову кислоту і подібні.

Фармацевтичні композиції для ін'єкцій.

У деяких варіантах здійснення винахід пропонує фармацевтичну композицію для ін'єкції, що містить сполуку за цим винаходом і фармацевтичний ексципієнт, придатний для ін'єкції.

Компоненти і кількості агентів у композиціях такі, як описано в цьому документі.

Форми, в які можуть бути включені нові композиції за цим винаходом для введення шляхом ін'єкції, включають водні або масляні суспензії або емульсії з кунжутною олією, кукурудзяною олією, бавовняною олією або арахісовою олією, а також еліксири, маніт, декстрозу, або стерильний водний розчин і аналогічні фармацевтичні носії.

Водні розчини в сольовому розчині також звичайно використовуються для ін'єкцій. Також можна використовувати етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь і подібні (і їхні відповідні суміші), похідні циклодекстрину і рослинні олії. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, для підтримки необхідного розміру частинок у випадку диспергування і за допомогою поверхнево-активних речовин. Попередити дію мікроорганізмів можна за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу і подібних.

Стерильні розчини для ін'єкцій готують шляхом включення сполуки за цим винаходом в необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими інгредієнтами, перерахованими вище, в міру необхідності, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Як правило, дисперсії готують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище і необхідні інші інгредієнти з перерахованих вище. У разі стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій, певними бажаними способами приготування є методи вакуумного сушіння і сушіння виморожуванням, які дозволяють отримати порошок активного інгредієнта плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт з його попередньо стерильно відфільтрованого розчину.

Фармацевтичні композиції для місцевого (наприклад, трансдермального) введення.

У деяких варіантах здійснення, винахід пропонує фармацевтичну композицію для трансдермальної доставки, яка містить сполуку за цим винаходом і фармацевтичний ексципієнт, придатний для трансдермальної доставки.

Композиції за цим винаходом можуть бути приготовані у вигляді препаратів у твердій, напівтвердій або рідкій формі, придатних для локального або місцевого застосування, таких як гелі, водорозчинні желе, креми, лосьйони, суспензії, піни, порошки, зависі, мазі, розчини,

масла, пасти, супозиторії, спреї, емульсії, сольові розчини, розчини на основі диметилсульфоксиду (ДМСО). Як правило, носії з більш високою густиною здатні забезпечувати зону тривалого впливу активних інгредієнтів. Навпаки, склад у вигляді розчину може забезпечити більш безпосередній вплив активного інгредієнта на вибрану площу.

Фармацевтичні композиції також можуть містити придатні тверді або гелеві носії або ексципієнти, які являють собою сполуки, які забезпечують підвищене проникнення або сприяють доставці терапевтичних молекул через бар'єр проникності рогового шару шкіри. Багато з цих молекул, що посилюють проникнення, відомі фахівцям у галузі складання рецептур для місцевого застосування.

Приклади таких носіїв і ексципієнтів включають, але не обмежені ними, зволожувачі (наприклад, сечовину), гліколі (наприклад, пропіленгліколь), спирти (наприклад, етанол), жирні кислоти (наприклад, олеїнову кислоту), поверхнево-активні речовини (наприклад, ізопропілміристат і лаурилсульфат натрію), піролідони, монолаурат гліцерину, сульфоксиди, терпени (наприклад, ментол), аміни, аміді, алкани, алканолі, воду, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколі.

У іншому типовому складі для застосування в способах за цим винаходом використовуються пристрої для трансдермальної доставки ("пластирі"). Такі трансдермальні пластирі можна використовувати для безперервного або періодичного вливання сполуки за цим винаходом в контрольованих кількостях з або без іншого агента.

Виготовлення і застосування трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних агентів добре відоме в цій галузі техніки. Див., наприклад, патенти США №№ 5,023,252, 4,992,445 і 5,001,139. Такі пластирі можуть бути сконструйовані для безперервної, імпульсної доставки або доставки фармацевтичних агентів на вимогу.

Фармацевтичні композиції для інгаляцій.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або їхні суміші, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти, як описано вище. Переважно, композиції вводять пероральним або назальним шляхом для місцевої або системної дії. Композиції в переважно фармацевтично прийнятних розчинниках можна розпилювати з використанням інертних газів. Розчини, які розпилюються, можна вдихати безпосередньо з розпилювального пристрою, або розпилювальний пристрій може бути прикріплений до лицьової маски або апарату для дихання з переміжним позитивним тиском. Розчини, суспензії або порошкові композиції можна вводити, переважно перорально або назально, з пристроїв, які доставляють склад відповідно.

Інші фармацевтичні композиції.

Фармацевтичні композиції також можуть бути приготовані з композицій, описаних в цьому документі, і одному або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, придатних для сублінгвального, букального, ректального, внутрішньокісткового, внутрішньоочного, інтраназального, епідурального або інтраспінального введення. Препарати таких фармацевтичних композицій добре відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, 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); всі вони включені в цей документ за допомогою посилання у всій їхній повноті.

Введення сполук або фармацевтичних композицій за цим винаходом можна здійснювати будь-яким способом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Ці способи включають пероральний шлях введення, інтрадуоденальний шлях введення, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну, внутрішньочеревинну або інфузійну), місцеву (наприклад, трансдермальну аплікацію), ректальне введення, місцеву доставку за допомогою катетера або стента або шляхом інгаляції. Сполуки можна також вводити в жирову тканину або інтратекально.

Кількість сполуки, що вводиться, буде залежати від суб'єкта, якого лікують, тяжкості порушення або стану, швидкості введення, розташування сполуки і розсуду лікуючого лікаря. Однак ефективна доза знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг масу тіла на день, переважно, від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, у вигляді однократної або розділеної дози. Для людини масою 70 кг це буде становити приблизно від 0,05 до 7 г/день, переважно, приблизно від 0,05 до приблизно 2,5 г/день. У деяких випадках, рівні доз нижче нижньої межі вищезгаданого діапазону можуть бути більш ніж достатніми, в той час як в інших випадках можуть використовуватися ще більші дози без яких-небудь шкідливих побічних ефектів, наприклад, шляхом розділення таких великих доз на декілька малих доз для введення протягом всього дня.

У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять у вигляді однократної дози. Як правило, таке введення здійснюється шляхом ін'єкції, наприклад, внутрішньовенної ін'єкції, для швидкого введення агента. Однак за необхідності можуть використовуватися й інші шляхи. Разова доза сполуки за винаходом також може бути використана для лікування гострого стану.

У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять багаторазовими дозами. Дозування може бути приблизно однократним, двократним, трикратним, чотирикратним, п'ятикратним, шестикратним або більше шести разів на день. Дозування може бути приблизно один раз на місяць, один раз кожні два тижні, один раз на тиждень або один раз через день. У іншому варіанті здійснення, сполуки за винаходом і інший агент вводять разом від приблизно одного разу на день до приблизно 6 разів на день. У іншому варіанті здійснення, введення сполуки за винаходом і агента продовжують менше приблизно 7 днів. У ще одному варіанті здійснення, введення продовжують більше приблизно 6, 10, 14, 28 днів, двох місяців, шести місяців або одного року. У деяких випадках досягається безперервне дозування, яке підтримується стільки часу, скільки необхідно.

Введення сполук за винаходом може продовжуватися стільки, скільки необхідно. У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять протягом більше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 або 28 днів. У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять менше ніж 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 день. У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять постійно на постійній основі, наприклад, для лікування хронічних ефектів.

Ефективну кількість сполуки за цим винаходом можна вводити у вигляді однократної або багаторазових доз будь-яким із загальноприйнятих способів введення агентів, які мають схожі властивості, включаючи ректальний, трансбукальний, інтраназальний і трансдермальний шляхи, шляхом внутрішньоартеріальної ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, парентерально, внутрішньом'язово, підшкірно, перорально, місцево або у вигляді інгаляцій.

Композиції за винаходом також можуть бути доставлені за допомогою просоченого або покритого пристрою, такого як, наприклад, стент, або циліндричного полімеру, введенного в артерію. Такий спосіб введення може, наприклад, сприяти профілактиці або послабленню рестенозу після таких процедур, як балонна ангіопластика. Не обмежуючись якою-небудь теорією, сполуки за винаходом можуть сповільнювати або інгібувати міграцію і проліферацію гладком'язових клітин в артеріальній стінці, які сприяють рестенозу. Сполуки за винаходом можна вводити, наприклад, шляхом місцевої доставки з розпірок стента, з

стент-графта, з трансплантатів або з покриття або оболонки стента. У деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом змішують з матрицею. Така матриця може бути полімерною матрицею і може служити для зв'язування сполуки зі стентом. Полімерні матриці, придатні для такого застосування, включають, наприклад, складні поліефіри або співполіефіри на основі лактону, такі як полілактид, полікапролактонгліколід, поліортоефіри, поліангідриди, поліамінокислоти, полісахариди, поліфосфазени, співполімери полі(ефіру-складного ефіру) (наприклад, PEO-PLLA); полідиметилсилоксан, полі(етилен-вінілацетат), полімери або співполімери на основі акрилату (наприклад, полігідроксіетилметилметакрилат, полівінілпіролідинон), фторовані полімери, такі як політетрафторетилен і складні ефіри целюлози. Придатні матриці можуть бути нерозкладаними або можуть розкладатися згодом, вивільняючи сполуку або сполуки. Сполуки за винаходом можуть бути нанесені на поверхню стента різними способами, такими як покривання зануренням/відцентровим способом, покривання розпиленням, покривання зануренням і/або покривання мазком. Сполуки можна наносити в розчиннику, і розчинник може випаровуватися, утворюючи таким чином шар сполуки на стенті. Альтернативно, сполука може бути розташована в тілі стента або трансплантата, наприклад, в мікроканалах або мікропорах. При імплантації сполука дифундує з тіла стента і контактує зі стінкою артерії. Такі стенти можуть бути виготовлені шляхом занурення виготовленого стента, що містить такі мікропори або мікроканали, в розчин сполуки за винаходом у придатному розчиннику з подальшим випарюванням розчинника. Надлишок лікарського засобу на поверхні стента можна видалити за допомогою додаткового короткочасного промивання розчинником. У інших варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть бути ковалентно зв'язані зі стентом або трансплантатом. Можна використовувати ковалентний лінкер, який розкладається *in vivo*, що приводить до вивільнення сполуки за винаходом. Для цієї мети може бути використаний будь-який біолабільний зв'язок, такий як складноефірний, амідний або ангідридний зв'язки. Сполуки за винаходом можна додатково вводити всередину судин з балона, що використовується під час ангіопластики. Позасудинне введення сполук через перикардій або шляхом адвентивного введення складів за винаходом також можна здійснювати для зменшення рестенозу.

Різноманітні стенти, які можна використовувати як описано, описані, наприклад, в наступних посиланнях, всі з яких включені в цей документ за допомогою посилання: 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.

Сполуки за винаходом можна вводити дозами. У цій галузі техніки відомо, що через міжсуб'єктну варіабельність фармакокінетики сполук для оптимальної терапії необхідна індивідуалізація схеми дозування. Дозування сполуки за цим винаходом може бути визначене шляхом рутинних експериментів у контексті цього опису.

Коли сполуку за винаходом вводять у складі композиції, яка включає один або декілька агентів, і агент має більш короткий період напівжиття, ніж сполука за винаходом, стандартні дозовані форми агента і сполуки за винаходом можна відповідно відкоригувати.

Фармацевтична композиція, яка розглядається, може бути, наприклад, у формі, придатній для перорального введення, у вигляді таблетки, капсули, пілюлі, порошку, препаратів з уповільненим вивільненням, розчину, суспензії, для парентерального введення, у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему або для ректального введення у вигляді супозиторіїв. Фармацевтична композиція може бути в стандартних дозованих формах, придатних для однократного введення точних доз. Фармацевтична композиція буде включати звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт і сполуку за винаходом як активний інгредієнт. Крім того, він може включати інші лікарські або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т. д.

Типові форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активної сполуки в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрази. За бажання, такі дозовані форми можуть бути відповідно забуферені.

Способи застосування

Рецептори FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 і FGFR4) мають декілька загальних структурних ознак, включаючи три позаклітинні імуноглобуліноподібні (Ig) домени, гідрофобний трансмембранний домен і внутрішньоклітинний тирозинкіназний домен, розділений вбудованим кіназним доменом, з подальшим цитоплазматичним С-кінцевим хвостом (Johnson et al., *Adv. Cancer Res.* 60:1-40, 1993; i Wilkie et al., *Curr. Biol.* 5:500-507, 1995). У FGFR1, вбудований кіназний домен охоплює положення з 582 по 595 ізоформи альфа-A1 FGFR1. У FGFR2, вбудований кіназний домен охоплює положення з 585 по 598 ізоформи FGFR2 IIIe. У FGFR3, вбудований кіназний домен охоплює положення з 576 по 589 ізоформи FGFR3 IIIe. У FGFR4, вбудований кіназний домен охоплює положення з 571 по 584 ізоформи 1 FGFR4. С-кінцевий хвіст FGFR починається після кінця домену тирозинкінази і доходить до С-кінця білка. Було ідентифіковано декілька ізоформ кожного FGFR, які є результатом альтернативного сплайсингу їхніх мРНК (Johnson et al., *Mol. Cell. Biol.* 11:4627-4634, 1995; i Chellaiah et al., *J. Biol. Chem.* 269:11620-11627, 1994).

Декілька варіантів рецепторів, які виходять у результаті цього альтернативного сплайсингу, мають різну специфічність і афінність зв'язування ліганду (Zimmer et al., *J. Biol. Chem.* 268:7899-7903, 1993; Cheon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:989-993, 1994; i Miki et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:246-250, 1992). Білкові послідовності для білків FGFR і нуклеїнові кислоти, що кодують білки FGFR, відомі в цій галузі техніки. Передача сигналів з допомогою FGFR регулює ключові біологічні процеси, включаючи проліферацію, виживання, міграцію і диференціацію клітин. Порушення регуляції гена FGFR, білка FGFR або його експресії, або активності, або їх рівня було пов'язано з багатьма типами раку.

Наприклад, порушення регуляції FGFR може відбуватися за багатьма механізмами, такими як надекспресія гена FGFR, ампліфікація гена FGFR, активуючі мутації (наприклад, точкові мутації або укорочення) і хромосомні перебудови, які приводять до злитих білків FGFR.

Порушення регуляції гена FGFR, білка FGFR, експресії, активності або рівня того ж може привести (або частково викликати) до розвитку різних видів раку, пов'язаних з FGFR.

Злиті білки FGFR відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, 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; публікацію заявки на патент PCT № WO 2014/071419A2; публікацію заявки на патент США № 2015/0366866A1; публікацію заявки на патент PCT № WO 2016/084883A1; публікацію заявки на патент PCT № WO 2016/030509A1; публікацію заявки на патент PCT № WO 2015/150900A2; публікацію 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 i 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 Nurotapho/. 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 Neuropathol/ Exp Neurol 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; Papadopoulos 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; публікацію заявки на патент США № 2013/009621; Babina i Turner, Nat Rev Cancer 17(5):318-332, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.8; Ryland et al, J Clin Pathol/, 2018 May 14. pii: jclinpath-2018-205195. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195; Kumar et al, Am J Clin Pathol/. 143(5):738-748, 2015. doi: 10.1309/AJCPUD6W1JLQQMNA; Grand et al, Genes Chromosomes Cancer 40(1):78-83, 2004. doi: 10.1002/gcc.20023; Reeser, et al, J Mol Diagn, 19(5):682-696, 2017. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006; Basturk, et al, Mod Pathol/, 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, кожна із яких включена в цей документ з допомогою посилання.

Точкові мутації FGFR відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, UniParc запис UPI00000534B8; UniParc запис UPI0000001COF; UniParc запис UPI000002A99A; UniParc запис UPI000012A72A; UniParc запис UPI000059D1C2; UniParc запис UPI000002A9AC; UniParc запис UPI000012A72C; UniParc запис UPI000012A72D; UniParc запис UPI000013EOB8; UniParc запис UPI0001CE06A3; Gen bank запис BAD92868.l; Ang et al., Diagn. Mol. Pathol. Feb 24, 2014; публікацію 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. Mol. 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); публікацію заявки на патент США № US2016/0235744A1; патент США № 9254288B2; патент США № 9267176B2; публікацію заявки на патент США № S2016/0215350A1; публікацію заявки на європейський патент № EP3023101A1; публікацію заявки на патент PCT № WO2016105503A1; Rivera et al., Acta. Neuropathol./, 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 i Cancer Therapeutics, 2015; Li et al., Hum. Pathol./, 55:143-50, 2016; європейський патент № EP2203449B1; Yoza et al., Genes Cells., (10):1049-1058, 2016; патент США № 9,254,288B2; публікацію заявки на європейський патент № 3023101A1; публікацію заявки PCT № WO 2015/099127A1; європейський 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; публікацію заявки на європейський патент № EP3023101A1; публікацію 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 i 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

(ATGPQQCEGSLAAHPPAAGAQLPGMRLSADGETATQSFGLCVCVCVCVCVCVCTSACACVR AHLASRCRGTGLGVPAAVQRSPDWCCSTEGPLFWGDPVQNVSGPTRWDPVGQGAGPDMA RPLPLHHGTSQGALGPSHTQS); 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 Oneal.*, 28(6):1250-1259. doi: 10.1093/annonc/mdx098, кожна із яких включена в цей документ з допомогою посилання.

Було виявлено, що сполуки з опису інгібують FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4, і тому вважається, що вони корисні для лікування захворювань і порушень, які можна лікувати з допомогою інгібітора FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути корисні при лікуванні захворювань і порушень, пов'язаних з FGFR, наприклад, проліферативних порушень, таких як рак, включаючи гемобластози і солідну пухлину, і порушень, пов'язаних з ангіогенезом. Сполуки за описом також можуть бути корисні при лікуванні порушень, які виникають внаслідок аутосомно-домінантних мутацій в FGFR, наприклад, FGFR3, включаючи, наприклад, порушення розвитку. Порушення розвитку, що підлягають лікуванню сполуками за цим винаходом, включають ахондроплазію (Ach) і споріднені синдроми хондродисплазії, включаючи гіпохондроплазію (Hch), важку ахондроплазію із затримкою розвитку і акантокератодермією (SADDAN) і танатофорну дисплазію (TD).

Необмежувальні приклади захворювань і порушень, пов'язаних з FGFR, включають акантокератодермію, ахондроплазію, синдром Аперта, синдром Бере-Стівенсона (BSS), камптодактилію, високорослість і синдром втрати слуху (CATSHL), синдром щілини губи і піднебіння, вроджену ваду серця (наприклад, пов'язану із зовнішніми статевими органами проміжного типу), краніосиностоз, синдром Крузона, ектродактилію, енцефалокраніошкірний ліпоматоз, синдром Хартсфілда, гіпохондроплазію, гіпогонадотропний гіпогонадизм (наприклад, гіпогонадотропний гіпогонадизм 2 з або без аносії, синдром Каллмана), вульгарний іхтіоз і/або атопічний дерматит, синдром Джексона-Вейса, летальну легеневу ацинарну дисплазію, мікрофтальмію, коронарний краніосиностоз

Мюнке, остеоглофонічну дисплазію, синдром Пфайффера, себорейний кератоз, синдактилію, танатофорну дисплазію (наприклад, тип I або тип II), тригоноцефалію 1 (яка називається метопічним краніосиностозом), і індуковану пухлиною остеомалією.

Необмежувальні приклади захворювань і порушень, пов'язаних з FGFR1, включають вроджену ваду серця (наприклад, пов'язану із зовнішніми статевими органами проміжного типу), краніосиностоз, енцефалокраніошкірний ліпоматоз, синдром Хартсфілда, гіпогонадотропний гіпогонадизм (наприклад, гіпогонадотропний гіпогонадизм 2 з або без аносії, синдром Каллмана), вульгарний іхтіоз і/або атопічний дерматит, синдром Джексона-Вейса, остеоглофонічну дисплазію, синдром Пфайффера, тригоноцефалію 1 (яка називається метопічним краніосиностозом) і індуковану пухлиною остеомалією.

Необмежувальні приклади FGFR2-асоційованих захворювань і порушень включають синдром Аперта, синдром Бере-Стівенсона (BSS), синдром Крузона, екстродактилію, синдром Джексона-Вейсса, летальну легеневу ацинарну дисплазію, синдром Пфайффера і синдактилію. Необмежувальні приклади захворювань і порушень, пов'язаних з FGFR3, включають акантокератодермію, ахондроплазію, камптодактилію, високорослість і синдром втрати слуху (CATSHL), щілину губи і піднебіння, краніосиностоз, гіпохондроплазію, мікрофтальмію, коронарний краніосиностоз Мюнке, себорейний кератоз, і танатофорну дисплазію (наприклад, типу I або типу II). Див. також: UniParc запис UPI00000534B8; UniParc запис UPI0000001COF; Uni Pare запис UPI000002A99A; UniParc запис 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 Японії № 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; публікацію заявки на патент PCT № WO2016139227A1; публікацію заявки на патент Австралії № AU2014362227A1; патент Китаю № 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(11):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 i 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, кожна із яких включена в цей документ з допомогою посилання.

Термін "порушення, пов'язане з ангіогенезом" означає захворювання, яке характеризується частково збільшеною кількістю або розміром кровоносних судин у тканині суб'єкта або пацієнта порівняно з аналогічною тканиною суб'єкта, який не страждає від захворювання. Необмежувальні приклади порушень, пов'язаних з ангіогенезом, включають: рак (наприклад, будь-який з типових видів раку, описаних в цьому документі, таких як рак передміхурової залози, рак легень, рак молочної залози, рак сечового міхура, рак нирки, рак товстої кишки, рак шлунка, рак підшлункової залози, рак яєчників рак, меланома, гепатома, саркома і лімфома), ексудативну дегенерацію жовтої плями, проліферативну діабетичну ретинопатію, ішемічну ретинопатію, ретинопатію недоношених, неоваскулярну глаукому, рубеоз райдужної оболонки, неоваскуляризацію рогівки, цикліт, серпоподібно-клітинну ретинопатію і птеригіум.

Сполуки за описом інгібують FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4 дикого типу. У інших аспектах сполуки за описом інгібують мутантний FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4. У інших аспектах, сполуки за описом інгібують FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4, які включають мутацію інгібітора кінази FGFR.

У деяких варіантах здійснення будь-якого зі способів або застосувань, описаних в цьому документі, рак (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR) являє собою гемобластоз. У деяких варіантах здійснення будь-якого зі способів або застосувань, описаних в цьому документі, рак (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR) являє собою солідну пухлину.

У деяких варіантах здійснення будь-якого зі способів або застосувань, описаних в цьому документі, рак (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR) являє собою рак легені (наприклад, дрібноклітинну карциному легені, недрібноклітинну карциному легені, плоскоклітинну карциному, аденокарциному легені, великоклітинну карциному, мезотеліому, нейроендокринну карциному легені, рак легені, пов'язаний з палінням), рак передміхурової залози, колоректальний рак (наприклад, ректальну аденокарциному), рак ендометрія (наприклад, ендометріїдний рак ендометрія, аденокарциному ендометрія), рак молочної залози (наприклад, гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози, тричі негативний рак молочної залози, нейроендокринну карциному молочної залози), рак шкіри (наприклад, меланому, плоскоклітинний рак шкіри, базальноклітинний рак, великоклітинний плоскоклітинний рак), рак жовчного міхура, ліпосаркому (наприклад, дедиференційовану ліпосаркому, міксоїдну ліпосаркому), феохромоцитому, міоепітеліальну карциному, уротеліальну карциному, сперматоцитарну семіному, рак шлунка, рак голови і шиї (наприклад, карциному голови і шиї (плоскоклітинну), аденоїдно-кістозну аденокарциному голови і шиї), рак головного мозку (наприклад, гліально-невральні пухлини, гліому, нейробластому, гліобластому, пілоїдну астроцитому, розеткоутворювальну гліоневральну пухлину, дисембріоплатичну нейроепітеліальну пухлину, анапластичну амтроцитому, медулобластому, гангліогліому, олігодендрогліому), злоякісну пухлину оболонок периферичних нервів, саркому (наприклад, саркому м'яких тканин (наприклад, лейоміосаркому), остеосаркому), рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу), лімфому, рак сечового міхура (наприклад, уротеліальну (перехідноклітинну) карциному сечового міхура), рак шийки матки (наприклад, плоскоклітинний рак шийки матки, аденокарциному шийки матки), рак маткової труби (наприклад, карциному маткової труби), рак яєчників (наприклад, серозний рак яєчників, муцинозний рак яєчників), холангіокарциному, аденоїдно-кістозну карциному, рак підшлункової залози (наприклад, екзокринну карциному підшлункової залози, аденокарциному проток підшлункової залози, внутрішньоепітеліальну неоплазію раку підшлункової залози), рак слинних залоз (наприклад, плеоморфну аденокарциному слинних залоз, аденоїдно-кістозний рак слинних залоз), рак порожнини рота (наприклад, плоскоклітинний рак порожнини рота), рак матки, рак шлунка або шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), стромальні пухлини

шлунково-кишкового тракту, мієлому (наприклад, множинну мієлому), лімфоепітеліому, рак анального каналу (наприклад, анальну плоскоклітинну карциному), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному простати), нирково-клітинний рак, рак тимусу, аденокарциному гастроезофагеального з'єднання, рак яєчка, рабдоміосаркому (наприклад, альвеолярну рабдоміосаркому, ембріональну рабдоміосаркому), нирково-папілярну карциному, рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярну карциному), циному, внутрішньопечінкову холангіокарциному, карциноїд, мієлоїдні проліферативні порушення (які також називаються мієлоїдними проліферативними новоутвореннями (MPN); наприклад, мієлопроліферативний синдром 8p11 (EMS, що також називається лейкозом/лімфою стовбурових клітин), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML)), лімфому (наприклад, Т-клітинну лімфому, Т-лімфобластну лімфому, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), В-клітинну лімфому), мієлоїдні і лімфоїдні новоутворення, хронічний нейтрофільний лейкоз, фосфатуричну мезенхімальну пухлину, рак щитовидної залози (наприклад, анапластичну карциному щитовидної залози) або рак жовчних проток. У деяких варіантах здійснення будь-якого зі способів або застосувань, описаних в цьому документі, рак (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR) вибраний з групи: гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), рак у підлітків, адренокортикальна карцинома, рак анального каналу, рак апендикса, астроцитом, атипична тератоїдна/рабдоїдна пухлина, базально-клітинна карцинома, рак жовчних проток, рак сечового міхура, рак кісток, гліома стовбура головного мозку, пухлина головного мозку, рак молочної залози, бронхіальна пухлина, лімфома Беркїтта, карциноїдна пухлина, невідома первинна карцинома, пухлини серця, рак шийки матки, дитячий рак, хордома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), хронічні мієлопроліферативні новоутворення, новоутворення по локалізації, новоутворення, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіома, шкірна Т-клітинна лімфома, шкірна ангіосаркома, рак жовчних проток, протокова карцинома *in situ*, ембріональні пухлини, рак ендометрія, епендимома, рак стравоходу, естезіонейробластома, саркома Юїнга, екстракраніальна герміногенна пухлина, позагонадна герміногенна пухлина, рак позапечінкових жовчних проток, рак ока, рак маткової труби, фіброзна гістіоцитом кістки, рак жовчного міхура, рак шлунка, карциноїдна пухлина шлунково-кишкового тракту, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (GIST), герміногенна пухлина, гестаційна трофобластична хвороба, гліома, волосатоклітинна пухлина, волосатоклітинний лейкоз, рак голови і шиї, новоутворення грудної клітки, голова і новоутворення шиї, пухлина ЦНС, первинна пухлина ЦНС, рак серця, гепатоцелюлярний рак, гістіоцитоз, лімфома Ходжкіна, рак гортаноглотки, внутрішньоочна меланома, пухлини острівкових клітин, нейроендокринні пухлини підшлункової залози, саркома Капоші, рак нирки, гістіоцитоз з клітин Лангеранса, рак гортані, лейкоз, рак губи і порожнини рота, рак печінки, рак легені, лімфома, макроглобулінемія, злоякісна фіброзна гістіоцитом кістки, остеоканцерома, меланома, карцинома з клітин Меркеля, мезотеліома, метастатичний плоскоклітинний рак шиї, карцинома серединного тракту, рак порожнини рота, синдроми множинної ендокринної неоплазії, множинна мієлома, грибоподібний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні новоутворення, новоутворення по локалізації, новоутворення, мієлогенний лейкоз, мієлоїдний лейкоз, множинна мієлома, мієлопроліферативні новоутворення, рак порожнини носа і навколоносових пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкінська лімфома, недрібноклітинний рак легені, новоутворення легені, рак легень, новоутворення легень, новоутворення дихальних шляхів, бронхогенна карцинома, новоутворення бронхів, рак порожнини рота, рак губи, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яєчників, рак підшлункової залози, папіломатоз, парагангліома, рак носових пазух і порожнини носа, рак паращитовидної залози, рак статевого члена, рак глотки, феохромоцитом, рак гіпофізу, новоутворення плазматичних клітин, плевропульмональна бластома, рак молочної залози, пов'язаний з вагітністю,

первинна лімфома центральної нервової системи, первинний рак очеревини, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, рак товстої кишки, новоутворення товстої кишки, нирково-клітинний рак, ретинобластома, рабдоміосаркома, рак слинних залоз, саркома, синдром Сесарі, рак шкіри, пухлини шпича, дрібноклітинний рак легені, рак тонкої кишки, саркома м'яких тканин, плоскоклітинний рак, плоскоклітинний рак шиї, рак шлунка, Т-клітинна лімфома, рак яєчка, рак горла, тимома і карцинома тимусу, рак щитовидної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски і сечоводу, невідома первинна карцинома, рак уретри, рак матки, саркома матки, рак піхви, рак вульви і пухлина Вільмса.

У деяких варіантах здійснення, гемобластоз (наприклад, гемобластози, які являють собою рак, пов'язаний з FGFR) вибраний з групи, яка складається з лейкозу, лімфом (неходжкінської лімфоми), хвороб Ходжкіна (які також називаються лімфомою Ходжкіна) і мієлом, наприклад, гострого лімфолейкозу (ALL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), гострого промієлоцитарного лейкозу (APL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), хронічного мієлоїдного лейкозу (CML), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), хронічного нейтрофільного лейкозу (CNL), гострого недиференційованого лейкозу (AUL), анапластичної великоклітинної лімфоми (ALCL), пролімфоцитарного лейкозу (PML), ювенільного мієломоноцитарного лейкозу (JMML), Т-клітинного ALL у дорослих, AML з трилінійною мієлодисплазією (AML/TMDS), змішаного лейкозу (MLL), мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативних захворювань (MPD) і множинної мієломи (MM). Додаткові приклади гемобластозів включають мієлопроліферативні захворювання (MPD), такі як істинна поліцитемія (PV), есенційна тромбоцитопенія (ET) та ідіопатичний первинний мієлофіброз (IMF/IPF/PMF). У деяких варіантах здійснення, гемобластоз (наприклад, гемобластоз, який являє собою рак, пов'язаний з FGFR) являє собою AML або CMML. У деяких варіантах здійснення, рак (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR) являє собою солідну пухлину. Приклади солідних пухлин (наприклад, солідні пухлини, які являють собою рак, пов'язаний з FGFR) включають, наприклад, рак легені (наприклад, аденокарциному легені, недрібноклітинну карциному легені, плоскоклітинний рак легені), рак сечового міхура, колоректальний рак, рак головного мозку, рак яєчка, рак жовчних проток, рак шийки матки, рак передміхурової залози і сперматоцитарні семіноми. Див., наприклад, Turner and Grose, Nat. Rev. Cancer, 10(2):116-129, 2010.

У деяких варіантах здійснення, рак вибраний з групи, яка складається з раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, холангіокарциноми, раку голови і шиї, раку легень, множинної мієломи, рабдоміосаркоми, раку уретри і раку матки. У деяких варіантах здійснення, рак вибраний з групи, яка складається з раку легень, раку молочної залози і раку головного мозку.

У деяких варіантах здійснення, рак, пов'язаний з FGFR1, вибраний з групи, яка складається з раку легень, раку молочної залози і раку головного мозку.

У деяких варіантах здійснення, рак вибраний з групи, яка складається з раку молочної залози, раку матки, холангіокарциноми і раку легень.

У деяких варіантах здійснення, рак, асоційований з FGFR2, вибраний з групи, яка складається з раку молочної залози, раку матки, холангіокарциноми і раку легень. У деяких варіантах здійснення, рак вибраний з групи, яка складається з раку легені, раку сечового міхура, раку уретри, множинної мієломи і раку голови і шиї.

У деяких варіантах здійснення, рак, асоційований з FGFR3, вибраний з групи, яка складається з раку легень, раку сечового міхура, раку уретри, множинної мієломи і раку голови і шиї.

У деяких варіантах здійснення, рак вибраний з раку легені, рабдоміосаркоми і раку молочної залози.

У деяких варіантах здійснення, рак, асоційований з FGFR4, вибраний з раку легені, рабдоміосаркоми і раку молочної залози.

У деяких аспектах, сполуки за описом застосовні для лікування раку, пов'язаного з ампліфікацією або надекспресією FGFR1, наприклад, раку молочної залози або карциноми (наприклад, гормон-рецептор-позитивного раку молочної залози, протокової карциноми *in situ* (молочної залози)), протокової аденокарциноми підшлункової залози, екзокринної карциноми підшлункової залози, пов'язаного з палінням раку легені, дрібноклітинного раку легені, аденокарциноми легені, недрібноклітинного раку легені, плоскоклітинного раку або карциноми легені, раку або карциноми передміхурової залози, раку яєчників, раку фалопієвих труб, раку сечового міхура, рабдоміосаркоми, раку голови і шиї (наприклад, плоскоклітинного раку голови і шиї), раку стравоходу (наприклад, плоскоклітинного раку стравоходу), саркоми (наприклад, остеосаркоми), гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми, колоректального раку (наприклад, колоректальної аденокарциноми), раку передміхурової залози, пухлини слинних залоз, мультиформної гліобластоми, раку сечового міхура, уротеліальної карциноми, карциноми невідомої первинної форми, плоскоклітинних пухлин поза легенями, раку шлунка, карциноми гастроєзофагіального переходу, аденоїдно-кістозної карциноми, плоскоклітинної карциноми анального отвору, плоскоклітинної карциноми порожнини рота, холангіокарциноми, гемангіоендотеліоми, лейоміосаркоми, меланоми, нейроендокринної карциноми, плоскоклітинної карциноми, карциносаркоми матки.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом застосовні для лікування раку, пов'язаного з ампліфікацією FGFR2, наприклад, раку шлунка, аденокарциноми гастроєзофагеального переходу, раку молочної залози (наприклад, тричі негативного раку молочної залози), раку товстої кишки, колоректального раку (наприклад, колоректальної аденокарциноми), уротеліального раку, аденокарциноми сечового міхура, карциноми невідомої первинної стадії, холангіокарциноми, аденокарциноми ендометрія, аденокарциноми стравоходу, карциноми жовчного міхура, раку яєчників, карциноми маткової труби, екзокринної карциноми підшлункової залози, саркоми, плоскоклітинного раку.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом застосовні для лікування раку, пов'язаного зі надекспресією FGFR2, наприклад, міксоїдної ліпокарциноми, раку прямої кишки, нирково-клітинного раку, раку молочної залози.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом застосовні для лікування раку, пов'язаного з підвищенням активності FGFR3, наприклад, колоректального раку, гепатоцелюлярної карциноми, екзокринної карциноми підшлункової залози. У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом корисні при лікуванні раку, пов'язаного з надекспресією активності FGFR3, наприклад, множинної мієломи, карциноми щитовидної залози. У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом корисні при лікуванні раку, пов'язаного з посиленням активності FGFR3, наприклад, раку сечового міхура і аденоїдно-кістозного раку слинних залоз, уротеліального раку, раку молочної залози, карциноїду, карциноми невідомої первинної форми, колоректального раку (наприклад, колоректальної аденокарциноми), карциноми жовчного міхура, раку шлунка, аденокарциноми гастроєзофагеального переходу, гліоми, мезотеліоми, не дрібноклітинної карциноми легені, дрібноклітинного раку легені, раку яєчників, карциноми фалопієвої труби, екзокринної карциноми підшлункової залози.

У деяких аспектах, сполуки за описом застосовні для лікування раку, пов'язаного з ампліфікацією FGFR4, наприклад, рабдоміосаркоми, раку або карциноми передміхурової залози, раку молочної залози, уротеліального раку, карциноїду, карциноми з невідомою первинною пухлиною, аденокарциноми стравоходу, карциноми голови і шиї, гепатоцелюлярної карциноми, недрібноклітинної карциноми легені, раку яєчників, карциноми маткової труби, перитонеальної карциноми, нирково-клітинної карциноми.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом застосовні для лікування раку, пов'язаного з підвищенням активності FGFR4, наприклад, колоректального раку, гепатоцелюлярної карциноми, карциноми надниркових залоз, раку молочної залози.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом корисні при лікуванні раку, пов'язаного з надекспресією активності FGFR4, наприклад, інтраепітеліального новоутворення підшлункової залози і аденокарциноми протока підшлункової залози.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом є більш селективними відносно одного FGFR, ніж відносно іншого. Використовуваний у цьому документі термін «селективність» сполуки відносно першої мішені порівняно з другою мішенню означає, що сполука має більш сильну активність відносно першої мішені, ніж другої мішені. Кратність селективності можна розрахувати будь-яким способом, відомим у цій галузі техніки. Наприклад, кратність селективності можна розрахувати шляхом ділення значення IC50 (або значення Kd) сполуки для другої мішені (наприклад, FGFR1) на значення IC50 тієї ж сполуки для першої мішені (наприклад, FGFR2 або FGFR3). Значення IC50 можна визначити будь-яким способом, відомим у цій галузі техніки. У деяких варіантах здійснення, спочатку визначають, що сполука має активність менше ніж 500 нМ відносно першої мішені. У деяких варіантах здійснення, спочатку визначають, що сполука має активність менше ніж 500 нМ відносно другої мішені.

Наприклад, у деяких аспектах, сполуки за описом є більш селективними відносно FGFR3, ніж відносно FGFR1. У деяких аспектах, сполуки є щонайменше в 3 рази більш селективними відносно FGFR3, ніж відносно FGFR1. У деяких аспектах, сполуки в 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 або 1000 разів більш селективні відносно FGFR3, ніж відносно FGFR1.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом є більш селективними відносно FGFR2, ніж відносно FGFR1. У деяких аспектах, сполуки є щонайменше в 3 рази більш селективними відносно FGFR2, ніж відносно FGFR1. У деяких аспектах сполуки в 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 500 або 1000 разів більш селективні відносно FGFR2, ніж відносно FGFR1.

У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом є більш селективними відносно першого члена сімейства FGFR (наприклад, FGFR2 або FGFR3), ніж другого члена сімейства FGFR (наприклад, FGFR1 або FGFR4). У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом є щонайменше в 3 рази більш селективними відносно першого члена сімейства FGFR порівняно з другим членом сімейства FGFR. У деяких аспектах сполуки є щонайменше в 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або щонайменше в 1000 разів більш селективними відносно першого члена сім'ї FGFR, ніж для другого члена сім'ї FGFR.

У деяких аспектах, сполуки за описом є більш селективними відносно кінази FGFR порівняно з іншою кіназою, яка не є кіназою FGFR. Наприклад, сполуки за описом щонайменше в 3 рази більш селективні відносно кінази FGFR порівняно з іншою кіназою, яка не є кіназою FGFR. У деяких аспектах, сполуки за цим винаходом щонайменше в 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 разів або щонайменше в 1000 разів більш селективні відносно кінази FGFR порівняно з іншою кіназою, яка не є кіназою FGFR. Кінази, які не є кіназами FGFR, включають, наприклад, кіназу KDR і кіназу Auroга В. У деяких варіантах здійснення, сполуки за описом мають здатність проникати в головний мозок і/або центральну нервову систему (ЦНС). Такі сполуки здатні долати гематоенцефалічний бар'єр і інгібувати кіназу FGFR в головному мозку і/або інших структурах ЦНС. У деяких варіантах здійснення, сполуки, запропоновані в цьому документі, здатні долати гематоенцефалічний бар'єр у терапевтично ефективній кількості. Наприклад, лікування суб'єкта з раком (наприклад, раком, пов'язаним з FGFR, таким як рак головного мозку, пов'язаний з FGFR, або рак ЦНС) може включати введення (наприклад, пероральне введення) сполуки суб'єкту. У деяких таких варіантах здійснення, сполуки, запропоновані в цьому документі, застосовні для лікування первинної пухлини головного мозку або метастатичної пухлини головного мозку. Наприклад, первинної пухлини головного мозку, пов'язаної з FGFR, або метастатичної пухлини головного мозку.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за описом демонструють одну або декілька з наступних властивостей: висока абсорбція через ШКТ, низький кліренс і низький потенціал міжлікарських взаємодій.

У деяких аспектах, сполуки згідно з описом можуть бути використані для лікування суб'єкта, у якого діагностоване (або ідентифіковане як таке, що є) захворювання або порушення, пов'язане з FGFR (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR), що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за описом. У цьому документі також запропоновані способи лікування суб'єкта, у якого ідентифіковано або діагностовано захворювання або порушення, пов'язане з FGFR (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR), які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за описом. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт, у якого було ідентифіковане або діагностоване захворювання або порушення, пов'язане з FGFR (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR), за допомогою схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них у суб'єкта або зразка біопсії суб'єкта, або шляхом проведення будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах здійснення, тест або аналіз запропонований у вигляді набору. У деяких варіантах здійснення, захворювання або порушення, пов'язане з FGFR, являє собою рак, пов'язаний з FGFR. Наприклад, рак, пов'язаний з FGFR, може являти собою рак, який включає одну або декілька мутацій резистентності до інгібітору FGFR.

Також запропоновані способи лікування захворювання або порушення у суб'єкта, який потребує цього, де спосіб включає: (a) виявлення у суб'єкта захворювання або порушення, пов'язаного з FGFR; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за описом. Деякі варіанти здійснення цих способів додатково включають введення суб'єкту додаткової терапії або терапевтичного агента (наприклад, другого інгібітора FGFR, другої сполуки за цим винаходом або імунотерапії). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт раніше лікувався першим інгібітором FGFR або раніше лікувався іншим лікуванням. У деяких варіантах здійснення, у суб'єкта визначене захворювання або порушення, пов'язане з FGFR, за допомогою схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них, у суб'єкта або в зразку біопсії суб'єкта, або шляхом виконання будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних в цьому документі. У деяких варіантах здійснення тест або аналіз запропонований у вигляді набору.

Також запропоновані способи лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, де спосіб включає: (a) виявлення раку, пов'язаного з FGFR, у суб'єкта; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за описом. Деякі варіанти здійснення цих способів додатково включають введення суб'єкту додаткової терапії або терапевтичного агента (наприклад, другого інгібітора FGFR, другої сполуки за цим винаходом або імунотерапії). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт раніше лікувався першим інгібітором FGFR або раніше лікувався іншим протираковим лікуванням, наприклад, щонайменше частковою резекцією пухлини або променевою терапією. У деяких варіантах здійснення, у суб'єкта визначають рак, пов'язаний з FGFR, за допомогою схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR, експресії або активності або рівня будь-якого з них у суб'єкта або в зразку біопсії суб'єкта або шляхом виконання будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, тест або аналіз запропонований у вигляді набору. У деяких варіантах здійснення, рак являє собою рак, пов'язаний з FGFR. Наприклад, рак, пов'язаний з FGFR, може являти собою рак, який включає одну або декілька мутацій резистентності до інгібітору FGFR. У деяких варіантах здійснення, рак являє собою рак, пов'язаний з FGFR. Наприклад, рак, пов'язаний з FGFR, може являти собою рак, який включає одну або декілька мутацій, які активують FGFR.

Також запропоновані способи лікування суб'єкта, які включають проведення аналізу зразка, отриманого від суб'єкта, для визначення того, чи має суб'єкт порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR або експресії, активності або рівня будь-якого з них, і введення (наприклад, специфічне або селективне введення) терапевтично ефективної кількості сполуки за описом або її фармацевтично прийнятної солі або сольову суб'єкту, у якого встановлене порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них. Деякі варіанти здійснення цих способів додатково включають введення суб'єкту додаткової терапії або терапевтичного агента (наприклад, другого інгібітора FGFR, другої сполуки за цим винаходом або імунотерапії). У деяких варіантах здійснення цих способів, суб'єкт раніше лікувався першим інгібітором FGFR або раніше лікувався іншим протираковим лікуванням, наприклад, щонайменше частковою резекцією пухлини або променевою терапією. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт являє собою суб'єкта з підозрою на захворювання або порушення, пов'язане з FGFR (наприклад, рак, пов'язаний з FGFR), суб'єкта з одним або декількома симптомами захворювання або порушення, пов'язаного з FGFR (наприклад, раку, пов'язаного з FGFR), або суб'єкта, що має підвищений ризик розвитку захворювання або порушення, пов'язаного з FGFR (наприклад, раку, пов'язаного з FGFR). У деяких варіантах здійснення, в аналізі використовується секвенування наступного покоління, піросеквенування, імуногістохімія або FISH-аналіз розділення. У деяких варіантах здійснення, аналіз являє собою аналіз, схвалений регулюючим органом, наприклад набір, схвалений FDA. У деяких варіантах здійснення, аналіз являє собою рідку біопсію. У цьому документі описані додаткові необмежувальні аналізи, які можуть бути використані в цих методах. Додаткові аналізи також відомі в цій галузі техніки. У деяких варіантах здійснення, порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них включає одну або декілька мутацій резистентності до інгібітору FGFR.

У цьому документі також запропоновані способи вибору лікування для суб'єкта, де способи включають стадію проведення аналізу на зразку, отриманому від суб'єкта, для визначення того, чи має суб'єкт порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR або експресії або активності або рівня будь-якого з них (наприклад, одну або декількох мутацій резистентності до інгібітору FGFR), і ідентифікації або діагностики суб'єкта, у якого встановлене порушення регуляції гена FGFR, кінази FGFR, або експресії, активності або рівня будь-якого з них, як такого, що має рак, пов'язаний з FGFR. Деякі варіанти здійснення додатково включають введення вибраного лікування суб'єкту, у якого виявлений або діагностований рак, пов'язаний з FGFR. Наприклад, у деяких варіантах здійснення, вибране лікування може включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом суб'єкту, у якого виявлений або діагностований рак, пов'язаний з FGFR. У деяких варіантах здійснення, аналіз являє собою аналіз *in vitro*. Наприклад, аналіз, в якому використовується секвенування нового покоління, імуногістохімія або FISH-аналіз. У деяких варіантах здійснення, аналіз являє собою набір, схвалений регулюючим органом, наприклад схваленим FDA. У деяких варіантах здійснення, аналіз являє собою рідку біопсію.

У цьому документі також запропоновані способи лікування раку, пов'язаного з FGFR, у суб'єкта, які включають: (a) введення однієї або декількох (наприклад, двох або більше, трьох або більше, чотирьох або більше, п'яти або більше або десяти або більше) доз першого інгібітора кінази FGFR суб'єкту, у якого виявлений або діагностований рак, пов'язаний з FGFR (наприклад, будь-який з типів раку, пов'язаного з FGFR, описаних в цьому документі) (наприклад, у якого виявлений або діагностований рак, пов'язаний з FGFR, з використанням будь-якого з типових способів, описаних в цьому документі або відомих у цій галузі техніки); (b) після стадії (a), визначення рівня циркулюючої пухлинної ДНК в біологічному зразку (наприклад, біологічному зразку, що містить кров, сироватку або плазму), отриманому від суб'єкта; (c) введення терапевтично ефективної кількості другого інгібітора FGFR або сполуки за описом як монотерапії або в комбінації з додатковою терапією або

терапевтичним агентом суб'єкту, у якого ідентифікований приблизно такий же або підвищений рівень циркулюючої пухлинної ДНК, що і порівняно з еталонним рівнем циркулюючої пухлинної ДНК (наприклад, будь-яким з еталонних рівнів циркулюючої пухлинної ДНК, описаних в цьому документі). У деяких прикладах цих способів, контрольний рівень циркулюючої пухлинної ДНК являє собою рівень циркулюючої пухлинної ДНК в біологічному зразку, отриманому від суб'єкта до стадії (а). Деякі варіанти здійснення цих способів додатково включають визначення рівня циркулюючої пухлинної ДНК у біологічному зразку, отриманому від суб'єкта до стадії (а). У деяких прикладах цих способів, еталонний рівень циркулюючої пухлинної ДНК являє собою пороговий рівень циркулюючої пухлинної ДНК (наприклад, середній рівень циркулюючої пухлинної ДНК в популяції суб'єктів, що мають схожий рак, пов'язаний з FGFR, і що мають схожу стадію раку, пов'язаного з FGFR, але які одержують неефективне лікування або плацебо, або ще не одержують терапевтичного лікування, або рівень циркулюючої пухлинної ДНК у суб'єкта, що має аналогічний рак, пов'язаний з FGFR і має аналогічну стадію раку, пов'язаного з FGFR, але одержує неефективне лікування або плацебо, або ще не одержує терапевтичне лікування). У деяких прикладах цих способів першим інгібітором FGFR є: ARQ-087, ASP5878, AZD4547, B-701, BAY1179470, BAY1187982, BGJ398, бриваніб, Debio 1347, довітиніб, E7090, ердафитиніб, FPA144, HMPL-453, INCB054828, ленватиніб, луситаніб, LY3076226, MAX-40279, нінтеданіб, орантиніб, пемігатиніб, понатиніб, PRN1371, рогаратиніб, сульфатиніб, TAS-120 або RLY-4008.

Сполуки за описом також можна вводити разом з додатковою терапією або терапевтичними агентами. У деяких аспектах, додаткова терапія або терапевтичний агент включає один або декілька засобів променевої терапії, хіміотерапевтичний агент (наприклад, будь-який із типових хіміотерапевтичних агентів, описаних в цьому документі або відомих в цій галузі техніки), інгібітор контрольної точки (наприклад, будь-який з типових інгібіторів контрольної точки, описаних в цьому документі або відомих в цій галузі техніки), хірургічне втручання (наприклад, щонайменше часткова резекція пухлини) і один або декілька інших інгібіторів кінази (наприклад, будь-які інгібітори кінази, описані в цьому документі або відомі в цій галузі техніки).

Сполуки за описом також можуть бути корисні як ад'юванти при лікуванні раку, тобто їх можна використовувати в комбінації з одним або декількома додатковими видами терапії або терапевтичними агентами, наприклад, хіміотерапевтичним агентом, який працює за тим ж або іншим механізмом дії. У деяких варіантах здійснення, сполуку за цим винаходом можна застосовувати перед введенням додаткового терапевтичного агента або додаткової терапії. Наприклад, суб'єкту, який потребує цього, може бути введена одна або декілька доз сполуки за описом протягом певного періоду часу, а потім проведена щонайменше часткова резекція пухлини. У деяких варіантах здійснення, лікування однією або декількома дозами сполуки за описом зменшує розмір пухлини (наприклад, пухлинну масу) до щонайменше часткової резекції пухлини. У деяких варіантах здійснення, у суб'єкта є рак (наприклад, місцево-поширена або метастатична пухлина), який є таким, що важко піддається лікуванню або не переносить стандартну терапію (наприклад, введення хіміотерапевтичного агента, такого як перший інгібітор FGFR або мультикіназний інгібітор, імунотерапія, променева терапія або агент на основі платини (наприклад, цисплатин)). У деяких варіантах здійснення, у суб'єкта є рак (наприклад, місцево-поширена або метастатична пухлина), який є таким, що важко піддається лікуванню або не переносить попередню терапію (наприклад, введення хіміотерапевтичного агента, такого як перший інгібітор FGFR або мультикіназний інгібітор, імунотерапія, променева терапія або агент на основі платини (наприклад, цисплатин)). У деяких варіантах здійснення будь-яких способів, описаних в цьому документі, сполуку за цим винаходом вводять в комбінації з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного агента, вибраного з одного або декількох додаткових видів терапії або терапевтичних (наприклад, хіміотерапевтичних) агентів. Необмежувальні

приклади додаткових терапевтичних агентів включають: інші FGFR-таргетні терапевтичні агенти (наприклад, перший або другий інгібітор кінази FGFR), інші інгібітори кінази (наприклад, терапевтичні агенти, які таргетують рецепторну тирозинкіназу (наприклад, інгібітори Trk або інгібітори EGFR)), інгібітори шляху передачі сигналу, інгібітори контрольних точок, модулятори шляху апоптозу (наприклад, обатаклас); цитотоксичну хіміотерапію, терапію, яка таргетує ангиогенез, імунно-таргетні агенти, включаючи імунотерапію, і променеви терапію.

Також в цьому документі запропоновані способи лікування захворювання або порушення, які включають введення суб'єкту, який потребує цього, фармацевтичної комбінації для лікування захворювання або порушення, яка включає (a) сполуку за цим винаходом, (b) додатковий терапевтичний агент і (c) необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для одночасного, окремого або послідовного застосування для лікування захворювання або порушення, де кількості сполуки за цим винаходом і додаткового терапевтичного агента разом ефективні при лікуванні захворювання або порушення. У деяких варіантах здійснення, сполуку за описом і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді окремих доз. У деяких варіантах здійснення, сполуку за описом і додатковий терапевтичний агент вводять у вигляді окремих доз послідовно в будь-якому порядку в спільно терапевтично ефективних кількостях, наприклад, в дозах, що приймаються щодня або періодично. У деяких варіантах здійснення, сполуку за описом і додатковий терапевтичний агент вводять одночасно у вигляді комбінованої дози. У деяких варіантах здійснення, захворювання або порушення являє собою захворювання або порушення, пов'язане з FGFR. У деяких варіантах здійснення, суб'єкту вводять одну або декілька доз сполуки за цим винаходом перед введенням фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення, період лікування становить щонайменше 7 днів (наприклад, щонайменше або приблизно 8 днів, щонайменше або приблизно 9 днів, щонайменше або приблизно 10 днів, щонайменше або приблизно 11 днів, щонайменше або приблизно 12 днів, принаймні або приблизно 13 днів, принаймні або приблизно 14 днів, щонайменше або приблизно 15 днів, щонайменше або приблизно 16 днів, щонайменше або приблизно 17 днів, щонайменше або приблизно 18 днів, щонайменше або приблизно 19 днів, щонайменше або приблизно 20 днів, щонайменше або приблизно 21 день, щонайменше або приблизно 22 дні, щонайменше або приблизно 23 дні, щонайменше або приблизно 24 дні, щонайменше або приблизно 25 днів, щонайменше або приблизно 26 днів, щонайменше або приблизно 27 днів, щонайменше або приблизно 28 днів, щонайменше або приблизно 29 днів, або щонайменше або приблизно 30 днів).

У деяких варіантах здійснення, період лікування становить щонайменше 21 день (наприклад, щонайменше або приблизно 22 дні, щонайменше або приблизно 23 дні, щонайменше або приблизно 24 дні, щонайменше або приблизно 25 днів, щонайменше або приблизно 26 днів, щонайменше або приблизно 27 днів, щонайменше або приблизно 28 днів, щонайменше або приблизно 29 днів, щонайменше або приблизно 30 днів, щонайменше або приблизно 31 день, щонайменше або приблизно 32 дні, щонайменше або приблизно 33 дні, щонайменше або приблизно 34 дні, щонайменше або приблизно 35 днів, щонайменше або приблизно 36 днів, щонайменше або приблизно 37 днів, щонайменше або приблизно 38 днів, щонайменше або приблизно 39 днів або щонайменше або приблизно 40 днів).

Також в цьому документі запропоновані фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт сполуку за описом в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями (ексципієнтами). У деяких варіантах здійснення, композиція підходить для місцевого застосування. При виготовленні представлених в цьому документі композицій, активний інгредієнт звичайно змішують з ексципієнтом, розбавляють ексципієнтом або вміщують в такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли ексципієнт служить розріджувачем, він може бути твердою, напівтвердою або рідкою речовиною, яка діє як носій, носій або середовище для активного інгредієнта. Так,

композиції можуть бути у вигляді таблеток, пілюль, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердого або рідкого середовища), мазей, які містять, наприклад, до 10 % за масою діючої речовини, м'які і тверді желатинові капсули, супозиторії, стерильні розчини для ін'єкцій, стерильні розфасовані порошки. У деяких варіантах здійснення, композиція складена для перорального введення. У деяких варіантах здійснення, композиція складена у вигляді таблетки або капсули. Композиції, які містять сполуки за цим винаходом, можуть бути складені у вигляді стандартної дозованої форми, кожна з яких містить від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), частіше від приблизно 100 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Термін «стандартна дозована форма» стосується фізично дискретних одиниць для суб'єктів-людей і інших суб'єктів, кожна одиниця яких містить задану кількість активної речовини (тобто сполуки за описом) для отримання бажаного терапевтичного ефекту з придатним фармацевтичним ексципієнтом.

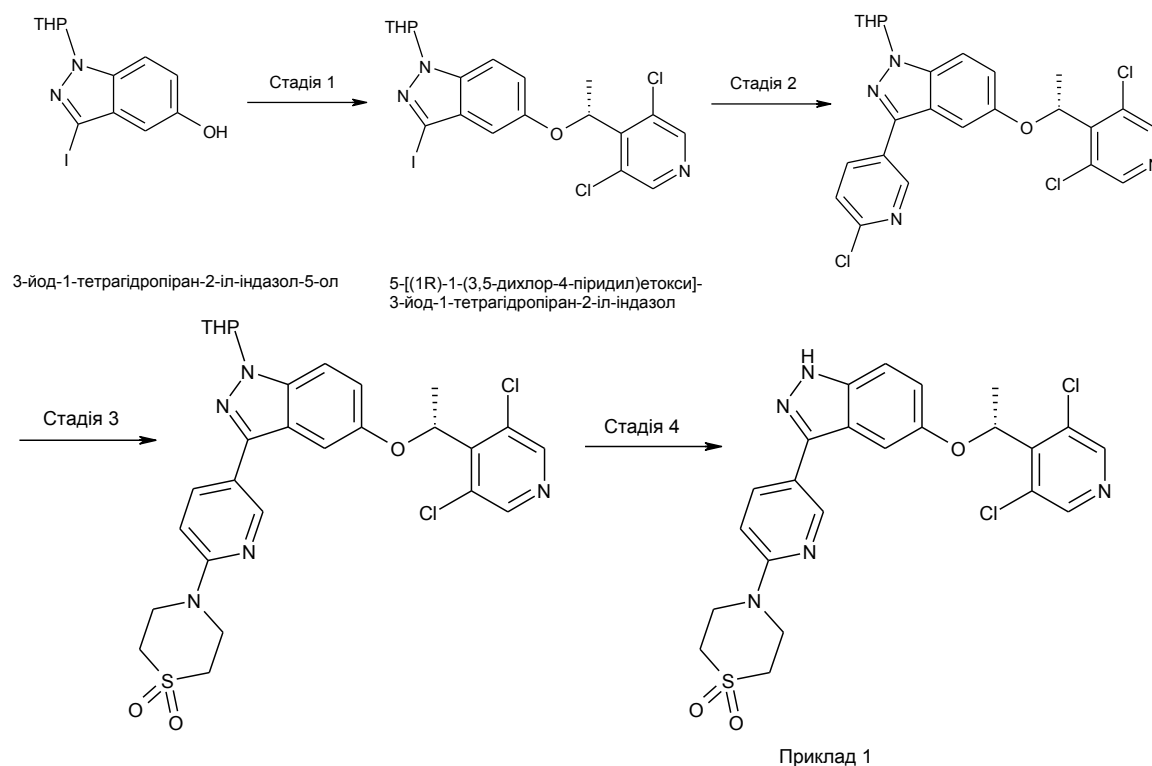
У деяких варіантах здійснення, композиції, запропоновані в цьому документі, містять від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг активного інгредієнта, тобто сполуки за описом. Фахівцеві в цій галузі техніки зрозуміло, що йдеться про сполуки або композиції, які містять від приблизно 5 мг до приблизно 10 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 15 мг, від приблизно 15 мг до приблизно 20 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 25 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 35 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 40 мг, від приблизно 40 мг до приблизно 45 мг або від приблизно 45 мг до приблизно 50 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах здійснення, композиції, які пропонуються в цьому документі, містять від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Фахівцеві в цій галузі техніки зрозуміло, що йдеться про сполуки або композиції, які містять від приблизно 50 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 250 мг, приблизно 250 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 300 мг до приблизно 350 мг до приблизно 400 мг або від приблизно 450 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах здійснення, композиції, які пропонуються в цьому документі, містять від приблизно 500 мг до приблизно 1000 мг активного інгредієнта. Фахівцеві в цій галузі техніки зрозуміло, що йдеться про сполуки або композиції, які містять від приблизно 500 мг до приблизно 550 мг, від приблизно 550 мг до приблизно 600 мг, від приблизно 600 мг до приблизно 650 мг, від приблизно 650 мг до приблизно 700 мг, приблизно 700 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 750 мг до приблизно 800 мг, від приблизно 800 мг до приблизно 850 мг, від приблизно 850 мг до приблизно 900 мг, від приблизно 900 мг до приблизно 950 мг або від приблизно 950 мг до приблизно 1000 мг активного інгредієнта. Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні доз і звичайно вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Однак потрібно розуміти, що кількість сполуки, що фактично вводиться, звичайно визначається лікарем відповідно до відповідних обставин, включаючи стан, який підлягає лікуванню, вибраний шлях введення, сполуку, що фактично вводиться, вік, вагу і відповідь окремого суб'єкта, тяжкість симптомів суб'єкта і подібні. У деяких варіантах здійснення, сполуки, запропоновані в цьому документі, можна вводити в кількості від приблизно 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг. У деяких варіантах здійснення, сполуку, запропоновану в цьому документі, можна вводити в кількості від приблизно 1 мг/кг до приблизно 20 мг/кг, від приблизно 5 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, від приблизно 10 мг/кг до приблизно 40 мг/кг, від приблизно 15 мг/кг до приблизно 45 мг/кг, від приблизно 20 мг/кг до приблизно 60 мг/кг або від приблизно 40 мг/кг до приблизно 70 мг/кг. Наприклад, приблизно 5 мг/кг, приблизно 10 мг/кг, приблизно 15 мг/кг, приблизно 20 мг/кг, приблизно 25 мг/кг, приблизно 30 мг/кг, приблизно 35 мг/кг, приблизно 40 мг/кг, приблизно 45 мг/кг, приблизно 50 мг/кг, приблизно 55 мг/кг, приблизно 60 мг/кг, приблизно 65 мг/кг, приблизно 70 мг/кг, приблизно 75 мг/кг, приблизно 80 мг/кг, приблизно 85 мг/кг, приблизно 90 мг/кг,

приблизно 95 мг/кг або приблизно 100 мг/кг. У деяких варіантах здійснення, таке введення може здійснюватися один раз на день або два рази на день (BID).

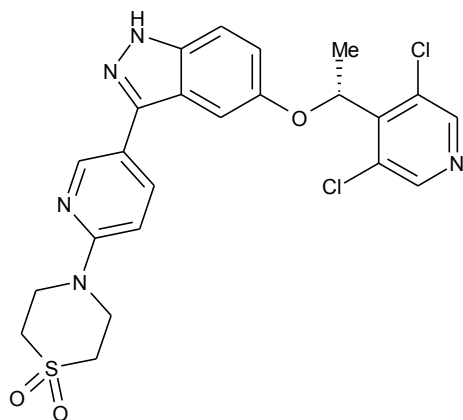
Приклади

Приклади і отримання, представлені нижче, додатково ілюструють і пояснюють сполуки за цим винаходом і способи отримання таких сполук. Потрібно розуміти, що обсяг цього винаходу жодним чином не обмежений обсягом наступних прикладів і отримань.

У деяких варіантах здійснення, коли запропоновані окремі енантіомери, енантіомери можуть бути розділені звичайними способами (хіральна хроматографія, отримання діастереомерних солей, хіральна дериватизація, кристалізація, ферментативні реакції і т. д.). У деяких варіантах здійснення, хіральну проміжну сполуку очищують для отримання енантіомерно чистої (або по суті енантіомерно чистої, енантіомерно збагаченої і т. д.) проміжної сполуки.

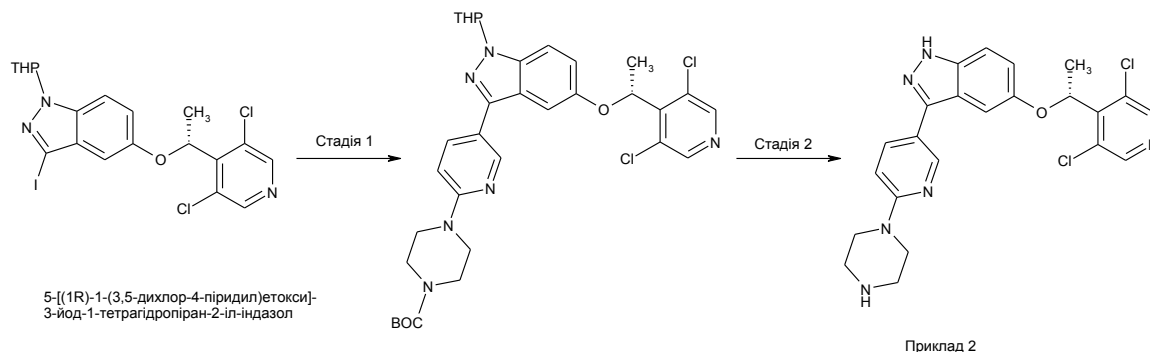


Приклад 1. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,4-тіазинан 1,1-діоксид

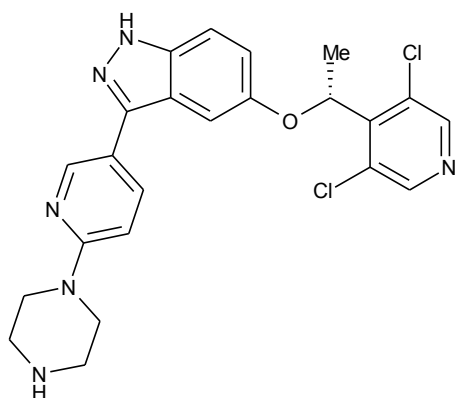


Стадія 1. 5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол. Суміш 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-олу (1,0 г, 2,90 ммоль, 1,0 екв.), [(1S)-

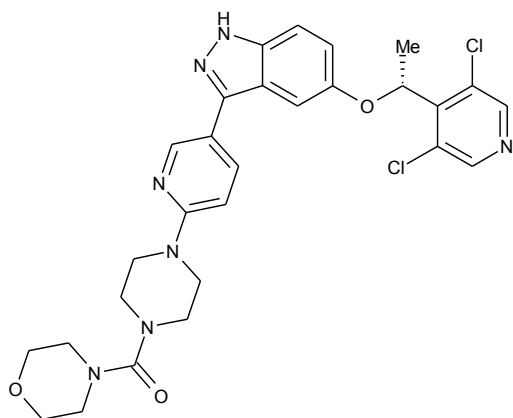
1-(3,5-дихлор-4-піридил)етил]метансульфонату (780 мг, 2,90 ммоль, 1,0 екв.) і карбонату цезію (1,41 г, 14,45 ммоль, 1,5 екв.) в N,N-диметилформаміді (20 мл) нагрівають при 130 °С протягом 16 год. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску і залишок суспендують у насиченому хлориді амонію (50 мл). Розчин екстрагують етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 40 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-30 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (1,01 г, 88 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=517,2 (M+H). Стадія 2. 3-(6-хлор-3-піридил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. Розчин 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (1,32 г, 2,55 ммоль, 1,0 екв.), 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (790 мг, 3,31 ммоль, 1,3 екв.), [1,1' біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (190 мг, 0,255 ммоль, 0,1 екв.) і карбонату калію (700 мг, 5,1 ммоль, 2,0 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (1 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин. Після нагрівання при 90 °С протягом 16 год., реакцію охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок суспендують в насиченому бікарбонаті натрію (20 мл) і екстрагують етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 25 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-50 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (870 мг, 68 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=503,1 (M+H). Стадія 3. 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)тіоморфолін 1,1-діоксид. Розчин продукту зі стадії 2 (280 мг, 0,56 ммоль, 1,0 екв.), (150 мг, 1,12 ммоль, 2,0 екв.), Xantphos (64 мг, 0,11 ммоль, 0,2 екв.), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (51 мг, 0,06 ммоль, 0,1 екв.) і карбонат цезію (364 мг, 1,1 ммоль, 2,0 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин. Після нагрівання при 95 °С протягом 16 годин реакцію охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 40 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % етилацетат в гептані з отриманням коричневої твердої речовини (290 мг, 89 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=601,2 (M+H). Стадія 4. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,4-тіазинан 1,1-діоксид. Розчин продукту зі стадії 3 (290 мг, 0,47 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,5 мл) обробляють 4M HCl в 1,4-діоксані (0,95 мл, 3,79 ммоль, 8,0 екв.) і нагрівають при 100 °С в мікрохвильовому реакторі СЕМ протягом 1 години. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 20 % метанолі в дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням MP-Carbonate (1,0 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суспензію фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді з отриманням білої твердої речовини (29 мг, 12 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=518,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-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).



Приклад 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол дигідрохлорид



Стадія 1. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат. Розчин 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (3,1 г, 5,99 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]піперазин-1-карбоксилату (3,03 г, 7,78 ммоль, 1,3 екв.) в суміші 20 до 1 1,4-діоксані і воді (50 мл) продувають азотом протягом 10 хвилин. Додають карбонат калію (1,65 г, 11,98 ммоль, 2,0 екв.) і дихлорид [1,1' біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (0,44 г, 0,6 ммоль, 0,1 екв.) і реакційну суміш продувають азотом протягом додаткових 5 хвилин. Реакцію нагрівають при 90 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакцію концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють водою (100 мл) і дихлорметаном (100 мл). Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт пре-абсорбують на силікагель (5 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (Sorbtech 120 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 0-30 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (2,19 г, 56 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=653 (M+H). Стадія 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол дигідрохлорид. Розчин продукту зі стадії 1 (70,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (1,0 мл) обробляють 4М НСІ в діоксані (0,27 мл, 1,1 ммоль, 10,0 екв.) при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розтирають зі сумішшю 1 до 3 дихлорметану і метанолу (2,8 мл) з отриманням білої твердої речовини (23,0 мг, 40 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=469,2 (вільна основа 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). Приклад 3. [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-1-іл]-морфоліно-метанон

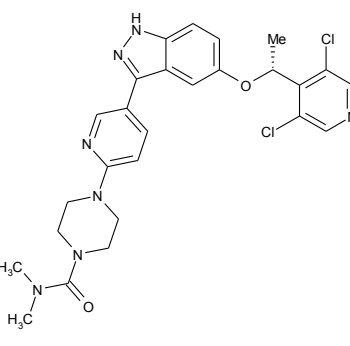
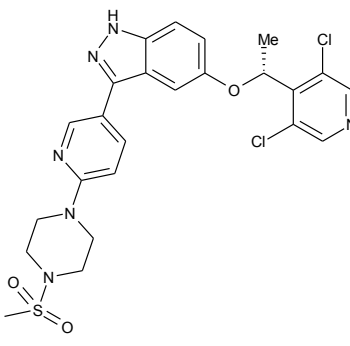
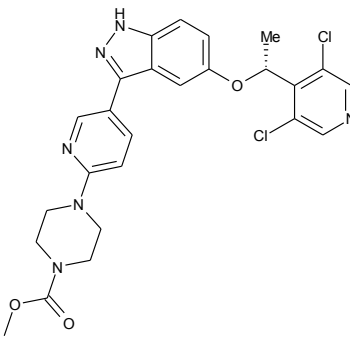
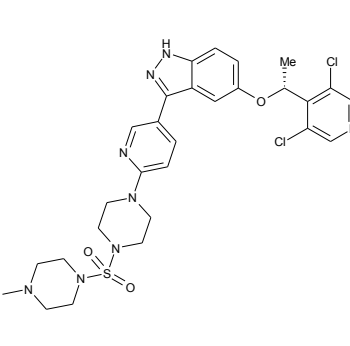
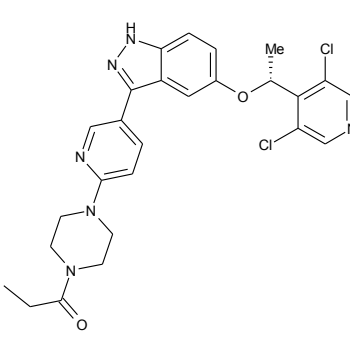


Стадія 1. (4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)(морфоліно)метанон. Триетиламін (28,0 мкл, 0,204 ммоль, 1,1 екв.) і морфолін-4-карбонілхлорид (30,5 мг, 0,204 ммоль, 1,1 екв.) додають до розчину прикладу 2 (102,6 мг, 0,185 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години реакцію розбавляють насиченим розчином солі (20 мл) і дихлорметаном (20 мл). Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням жовтої твердої речовини (90 мг, 73 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=666$ (M+H).

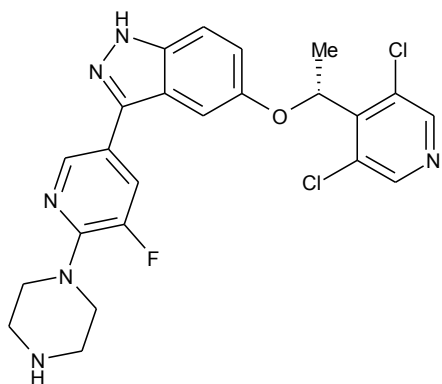
Стадія 2. (R)-(4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)(морфоліно)метанон. Приклад 3 стадія 1 (90 мг, 0,135 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4,0 мл) і воду (1 мл) обробляють 4М HCl в 1,4-діоксані (0,27 мл, 1,08 ммоль, 8,0 екв.) і нагрівають при 60 °C в мікрохвильовому реакторі СЕМ протягом 20 хвилин. Додатковий 4М HCl в 1,4-діоксані (0,27 мл, 1,08 ммоль, 8,0 екв.) додають, і реакцію нагрівають при 60 °C в мікрохвильовому реакторі СЕМ протягом 20 додаткових хвилин. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (20 мл), обробляють смолою MP-Carbonate (3,2 ммоль/г, 1 г), перемішують протягом 30 хвилин, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок пре-абсорбують в Целіт (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (36,9 мг, 47 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=582,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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).

Приклади 4-9 синтезують із застосуванням методики для прикладу 3.

Приклад 4 [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-1-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон		РХМС: $m/z=595,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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, 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)
---	--	--

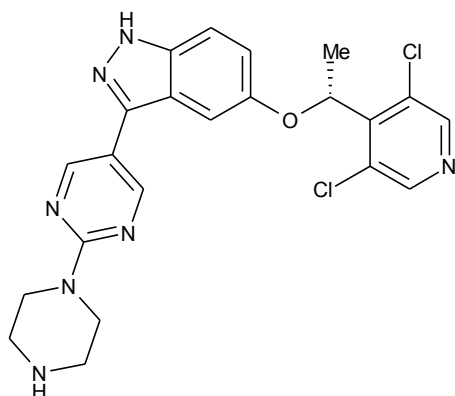
Приклад 5 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N,N-диметил-піперазин-1-карбоксамід		РХМС: m/z=540,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,01 (шс, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 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)
Приклад 6 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 7 Метил 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-1-карбоксилат		РХМС: 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), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,56-3,49 (м, 4H), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Приклад 8 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфонілпіперазин-1-іл]-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=631,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (с, 2H), 8,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (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), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,68-3,63 (м, 4H), 3,32-3,27 (м, 4H), 3,25-3,19 (м, 4H), 2,47-2,39 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Приклад 9 1-[4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-1-іл]пропан-1-он		РХМС: 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)

Приклад 10. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-(5-фтор-6-піперазин-1-іл-3-піридил)-1H-індазол



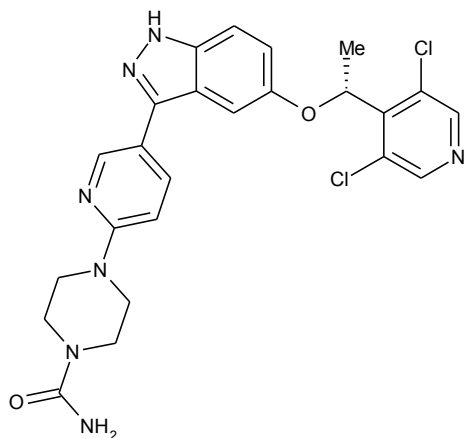
Цей приклад синтезують із застосуванням методики для прикладу 1 із застосуванням 2-хлор-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину і ВОС-піперазину з отриманням білої твердої речовини. Аналіз: РХМС: $m/z=487,0$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,66 (дд, $J=1,7, 14,1$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=2,2, 9,0$ Гц, 1H), 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).

Приклад 11. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-(2-піперазин-1-ілпіримідин-5-іл)-1H-індазол



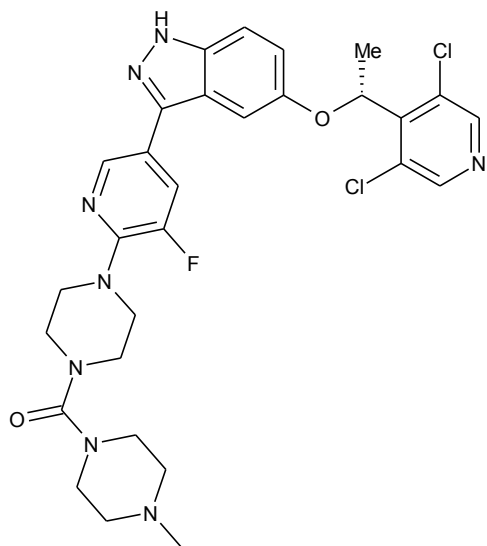
Приклад 11 синтезують із застосуванням трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]піперазин-1-карбоксилату і методики для прикладу 2 з отриманням не зовсім білої твердої речовини (150 мг, 64 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=470,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Приклад 12. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-1-карбоксамід



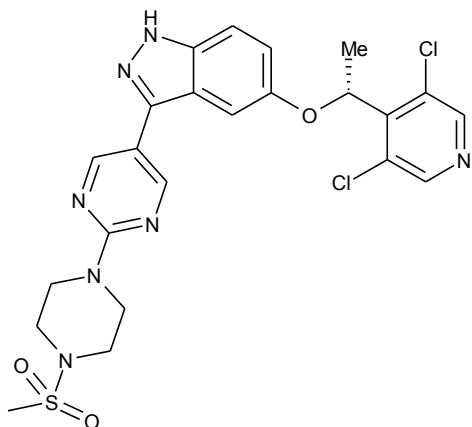
(R)-4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід. (Триметилсиліл)ізоціанат (66 мкл, 0,49 ммоль, 1,1 екв.) і триетиламін (68 мкл, 0,49 ммоль, 1,1 екв.) послідовно додають до розчину прикладу 2 (208 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 20 годин леткі речовини видаляють при зниженому тиску і неочищений продукт пре-абсорбують на Целіт (0,5 г), потім очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (36,0 мг, 16 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=512,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-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).

Приклад 13. [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]піперазин-1-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон

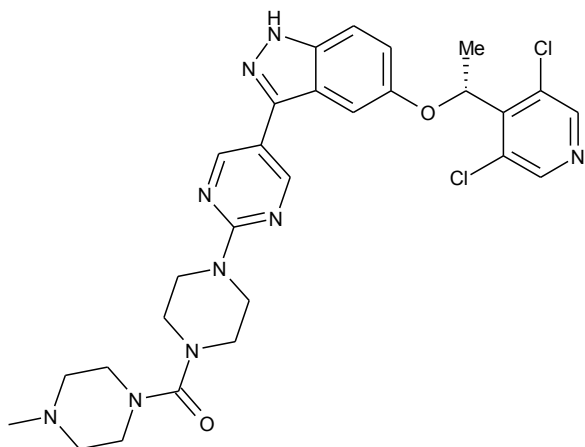


(R)-4-(4-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-фторпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон. Триетиламін (21,6 мкл, 0,156 ммоль, 2,0 екв.) і 4-метилпіперазин-1-карбонілхлорид гідрохлорид (17,6 мг, 0,089 ммоль, 1,0 екв.) послідовно додають до розчину прикладу 10 (43 мг, 0,089 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години додають додатковий триетиламін (21,6 мкл, 0,156 ммоль, 2,0 екв.) і 4-метилпіперазин-1-карбонілхлорид гідрохлорид (17,6 мг, 0,089 ммоль, 1,0 екв.) і реакцію перемішують при

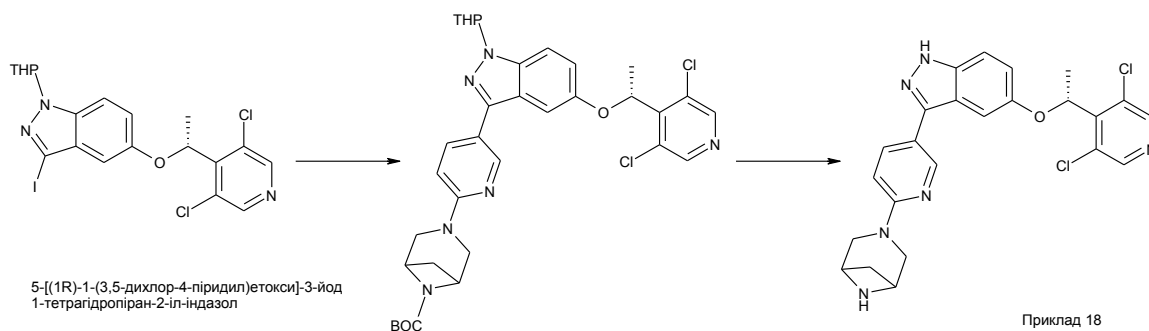
кімнатній температурі протягом 20 годин. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт пре-абсорбують на Целіт (0,5 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Додаткове очищення на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (Sorbtech 25 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 0-15 % метанол в дихлорметані з отриманням білої твердої речовини (12,0 мг, 22 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=613,2$ (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).
 Приклад 14. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-[2-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол



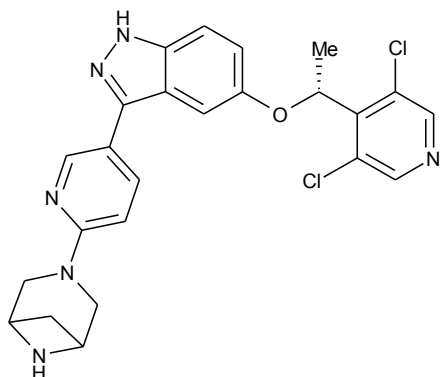
(R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(2-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)піримідин-5-іл)-1H-індазол. Метансульфонілхлорид (25 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (1 мл) додають по краплях до розчину прикладу 11 (104 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в піридин (10 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі додають додатковий метансульфонілхлорид (13 мг, 0,11 ммоль, 0,5 екв.) в ацетонітрилі (0,5 мл). Після перемішування протягом 70 годин реакцію концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДМСО (6 мл) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (20 мг, 17 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=548,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=13,12$ (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).
 Приклад 15. [4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



4-Метилпіперазин-1-карбонілхлорид (44 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) додають розчин прикладу 11 (104 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в піридин (10 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДМСО (6 мл) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (30 мг, 23 % вихід).
Аналіз: РХМС: $m/z=596,2$ (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).



Приклад 16. 3-[6-(3,6-Діазабіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол

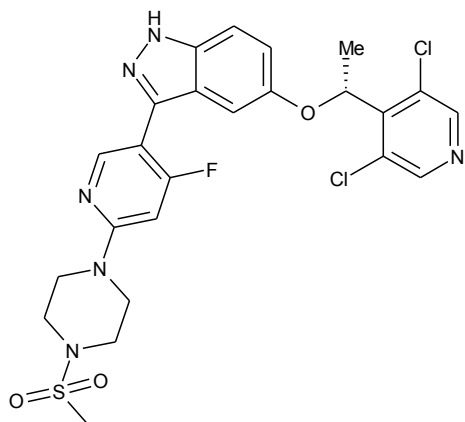


Стадія 1. трет-Бутил 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилат. Розчин 5-

[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (170 мг, 0,33 ммоль, 1,0 екв.), трет-бутил 3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилату (128 мг, 0,40 ммоль, 1,2 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (24 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) і карбонату калію (91 мг, 0,66 ммоль, 2,0 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин і потім нагрівають при 90 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через Целіт, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 25 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-70 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (80 мг, 36 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=665,1 (M+H).

Стадія 2. 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан. Розчин продукту зі стадії 1 (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,5 мл) обробляють 4М HCl в 1,4-діоксані (0,65 мл, 2,65 ммоль, 20,0 екв.) і нагрівають при 100 °С в мікрохвильовому реакторі СЕМ протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 20 % метанолі в дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням смоли МР-Carbonate (1,0 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, суспензію фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, ліофілізують з отриманням не зовсім білої твердої речовини (8 мг, 14 % вихід). Аналіз: РХМС: 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).

Приклад 17. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(4-метилсульфоніл-піперазин-1-іл)-3-піридил]-1H-індазол



Стадія 1. 3-(6-Хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол. Розчин 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (0,4 г, 0,77 ммоль, 1 екв.) і 2-хлор-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (0,258 г, 1,0 ммоль, 1,3 екв.) в суміші 20 до 1 1,4-діоксану і води (10 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин. Карбонат калію (0,28 г, 2,0 ммоль, 2,6 екв.) і дихлорид (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) (56 мг, 0,077 ммоль, 0,01 екв.) додають, і реакційну суміш продувають азотом протягом додаткових 5 хвилин. Реакцію нагрівають при 90 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакцію концентрують при зниженому тиску і розбавляють насиченим

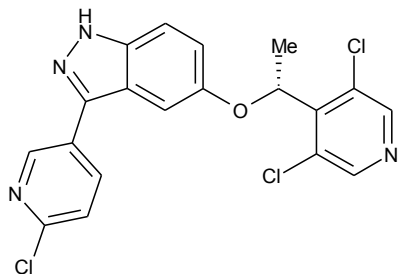
розчином солі (20 мл) і дихлорметаном (20 мл). Шари розділяють, і органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт пре-абсорбують на силікагель (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (Sorbtech 40 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 5-50 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (360 мг, 89 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=521,8$ (M+H).

Стадія 2. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат. Розчин продукту зі стадії 1 (360 мг, 0,69 ммоль, 1 екв.), ВОС-піперазин (193 мг, 1,04 ммоль, 1,5 екв.), Xantphos (80 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (63 мг, 0,07 ммоль, 0,1 екв.) і карбонат цезію (450 мг, 1,4 ммоль, 2,0 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) продувають азотом протягом 10 хвилин. Після нагрівання при 95 °C протягом 16 годин реакцію охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 25 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-15 % метанол в дихлорметані з отриманням коричневої твердої речовини (107 мг, 23 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=653,1$ (M+H).

Стадія 3. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(4-фтор-6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол. Розчин продукту зі стадії 2 (90 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) обробляють 4М HCl в 1,4-діоксані (0,7 мл, 2,68 ммоль, 20 екв.) і нагрівають при 100 °C в мікрохвильовому реакторі СЕМ протягом 1 години. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 20 % метанол в дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням MP-Carbonate (1,0 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суспензію фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 25 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (15 мг, 20 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=487,1$ (M+H).

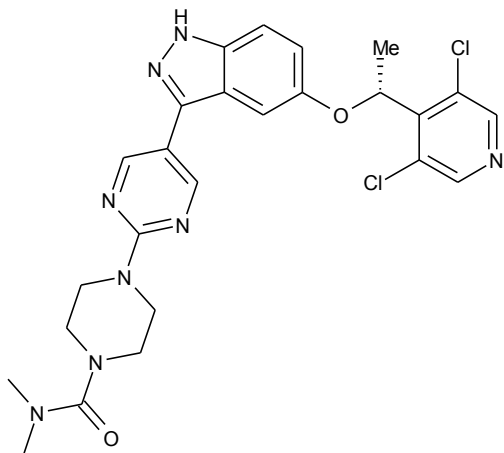
Стадія 4. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(4-фтор-6-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол. Метансульфонілхлорид (3 мкл, 0,04 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину продукту зі стадії 3 (15 мг, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) в піридин (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок спочатку очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді, потім повторно очищують на автоматизованій хроматографічній системі Teledyne ACCQPrep (Waters Atlantis T3 Prep OBD колонок, 5 мкм, 19×250 мм), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді з 0,1 % мурашиної кислоти. Фракції, які містять продукт, ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (R)-ADE-163 (12 мг, 70 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=565,1$ (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).

Приклад 18. 3-(6-Хлор-3-піридил)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол



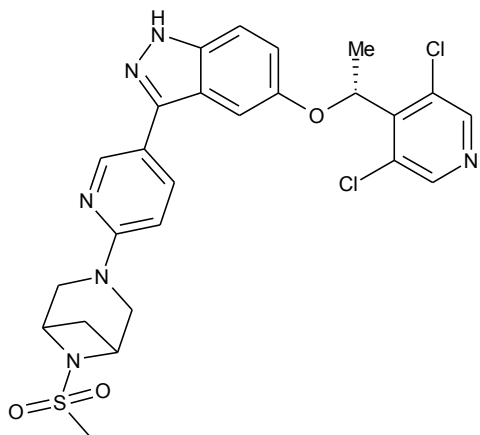
3 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-хлор-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу знімають захист із застосуванням умов для прикладу 1 стадія 4. Аналіз: РХМС: $m/z=421,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,42 (шс, 1H), 8,84 (дд, $J=0,6, 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,21 (дд, $J=2,6, 8,3$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=0,6, 8,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,24 d, $J=2,2$ 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).

Приклад 19. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-N,N-диметил-піперазин-1-карбоксамід

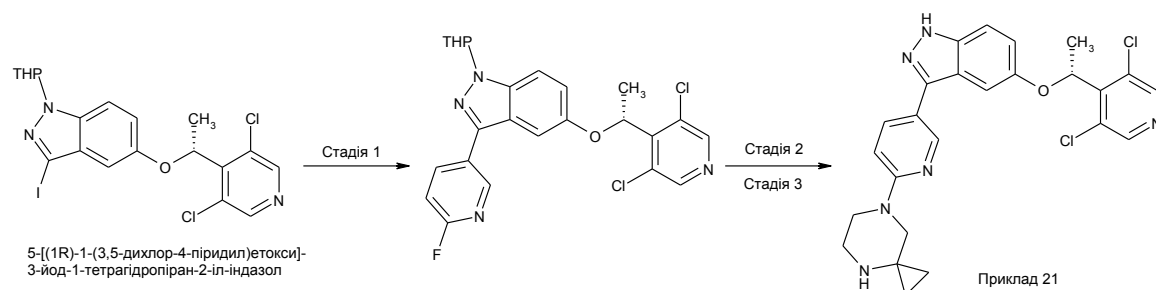


4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-N,N-диметил-піперазин-1-карбоксамід. Триетиламін (65 мг, 0,638 ммоль, 3 екв.) і N,N-диметилкарбамоїлхлорид (23 мг, 0,213 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (1 мл) додають по краплях до розчину прикладу 11 (100 мг, 0,213 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДМСО (6 мл) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (40 мг, 35 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=541,2$ (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).

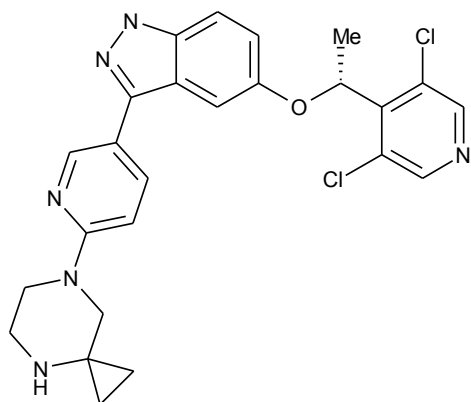
Приклад 20. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(6-метилсульфоніл-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)-3-піридил]-1H-індазол



5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(6-метилсульфоніл-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)-3-піридил]-1H-індазол. Триетиламін (24,8 мкл, 0,178 ммоль, 1,2 екв.) і метансульфонілхлорид (11,5 мкл, 0,149 ммоль, 1 екв.) послідовно додають до розчину прикладу 16 (71 мг, 0,149 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин додатковий метансульфонілхлорид (2×11,5 мкл, 0,149 ммоль, 2 екв.) і триетиламін (24,8 мкл, 0,178 ммоль, 1,2 екв.) додають з інтервалами 24 години і перемішують всього протягом 72 годин. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і неочищений продукт пре-абсорбують на Целіт (0,5 г), потім очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини. Аналіз: РХМС: m/z=559,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).



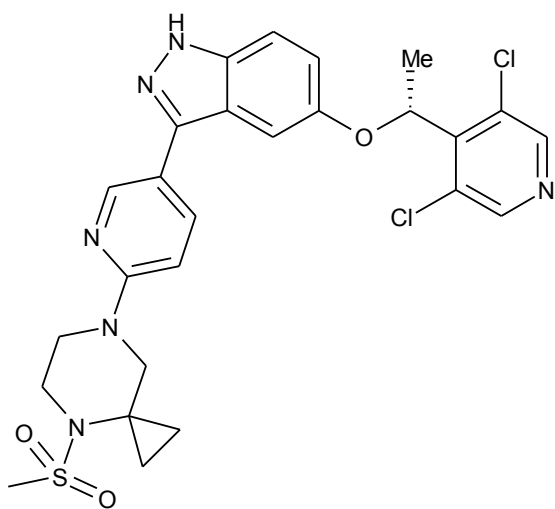
Приклад 21. 3-[6-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-7-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол



Стадія 1. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-фторпіридин-3-іл)-1H-індазол. Розчин 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (3,0 г, 5,80 ммоль, 1,0 екв.), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (1,6 г, 6,96 ммоль, 1,2 екв.), [1,1' біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (430 мг, 0,58 ммоль, 0,1 екв.) і карбонату калію (1,6 г, 11,66 ммоль, 2,0 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) і воді (3 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин і потім нагрівають при 100 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через Целіт, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 40 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-60 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (2,5 г, 88 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=487,1 (M+H).

Стадія 2. трет-Бутил 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксилат. Суспензію продукту зі стадії 1 (350 мг, 0,72 ммоль, 1,0 екв.), трет-бутил 4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксилату (310 мг, 1,44 ммоль, 2,0 екв.) і карбонату калію (400 мг, 2,88 ммоль, 4,0 екв.) в ДМСО (5,0 мл) нагрівають при 120 °С в герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через Целіт, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (417 мг, 87 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=679,1 (M+H).

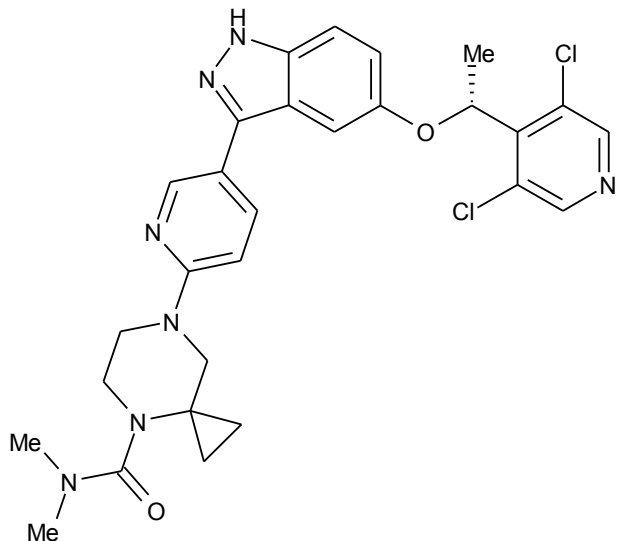
Стадія 3. 3-[6-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-7-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1Н-індазол. Розчин продукту зі стадії 2 (25 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (1,0 мл) і воді (0,4 мл) обробляють 4М НСІ в 1,4-діоксані (0,2 мл, 0,75 ммоль, 20,0 екв.) і нагрівають при 100 °С в мікрохвилях протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 20 % метанолі в дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням МР-Carbonate (1,0 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суспензію фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил. Фракції продукту ліофілізують з отриманням не зовсім білої твердої речовини (7,5 мг, 20 % вихід). Аналіз: РХМС: m/z=495,1 (M+H); 1Н ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8,50-8,44 (м, 3Н), 7,88 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,13 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 3,66-3,62 (м, 2Н), 3,51 (с, 2Н), 3,08-3,02 (м, 2Н), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,72-0,65 (м, 4Н).
Приклад 22. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(4-метилсульфоніл-4,7-діазаспіро[2,5]октан-7-іл)-3-піридил]-1Н-індазол



Метансульфонілхлорид (21 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину прикладу 21 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 екв.) в піридині (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин додатковий метансульфонілхлорид (21 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 екв.) разом з N,N-діізопропілетиламіном (0,1 мл) додають при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 додаткових годин леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок спочатку очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді, потім повторно очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді. Фракції, які

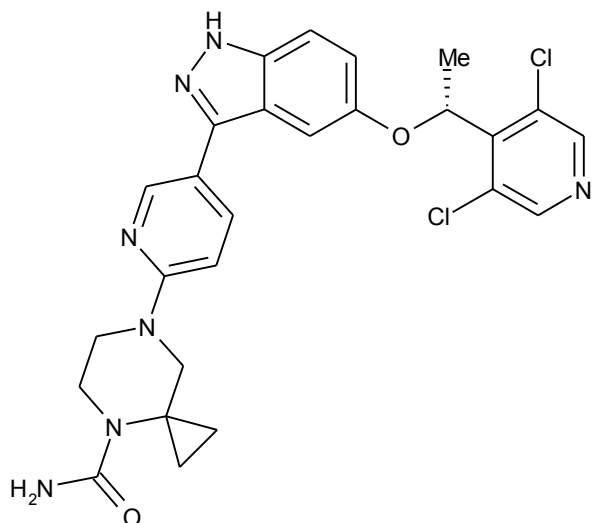
містять продукт, ліофілізують з отриманням не зовсім білої твердої речовини (16,0 мг, 16 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=573,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 3H), 7,90 (дд, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=0,5$, 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).

Приклад 23. (R)-7-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-N,N-диметил-4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксамід



Диметилкарбаміновий хлорид (23 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину прикладу 21 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 екв.) в піридин (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин додатковий диметилкарбаміновий хлорид (23 мкл, 0,26 ммоль, 1,5 екв.) разом з N,N-діізопропілетиламіном (0,1 мл) додають при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 додаткових годин леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок спочатку очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді, потім повторно очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (5 мг, 5 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=566,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

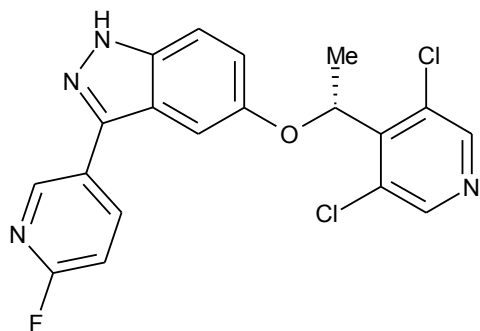
Приклад 24. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксамід



Стадія 1. 4-Нітрофеніл (R)-7-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксилат. р-Нітрофенілхлорформіат (48,8 мг, 0,242 ммоль, 1,1 екв.) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль, 5 екв.) послідовно додають до розчину прикладу 21 (119 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі коричневий розчин розбавляють водою (10 мл) і етилацетатом (10 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням білої твердої речовини (40 мг, 28 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=660,1$ (M+H).

Стадія 2. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-карбоксамід. Концентрований гідроксид амонію (71 мкл, 0,515 ммоль, 10 екв.) додають до розчину продукту зі стадії 1 (34 мг, 0,0515 ммоль, 1 екв.) в ДМСО (2 мл). Жовтий розчин нагрівають при 90 °С протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (5 мл) і етилацетатом (5 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 4 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням білої твердої речовини (40 мг, 28 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=538,2$ (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 25. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-1H-індазол



Стадія 1. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-1H-індазол. Суміш 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (1,0 г, 1,93 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (3 мл, 39,2 ммоль, 20 екв.) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску.

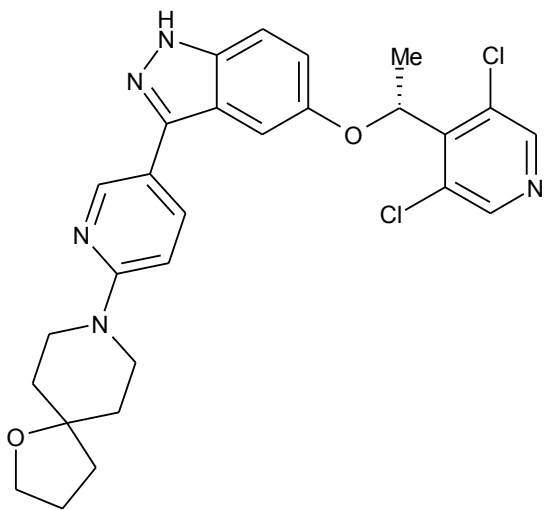
Залишок розчиняють у дихлорметані (100 мл), промивають насиченим бікарбонатом натрію (100 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Продукт сушать при кімнатній температурі під вакуумом протягом ночі з отриманням оранжевої твердої речовини (1,05 г), яку потім використовують. Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=434$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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).

Стадія 2. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-фторпіридин-3-іл)-1H-індазол.

Розчин продукту зі стадії 1 (1,0 г, 2,3 ммоль, 1 екв.) і 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (0,67 г, 2,995 ммоль, 1,3 екв.) в суміші 20 до 1 1,4-діоксану і води (21 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин. Карбонат калію (0,825 г, 5,98 ммоль, 2,6 екв.) і (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) дихлорид (168 мг, 0,23 ммоль, 0,01 екв.) додають, і реакційну суміш продувають азотом протягом додаткових 5 хвилин. Реакцію нагрівають при 90 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакцію концентрують при зниженому тиску і розбавляють насиченим розчином солі (30 мл) і дихлорметану (30 мл). Шари розділяють і органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок абсорбують на силікагель (2 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (Sorbtech 40 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 20-80 % етилацетат в гептані з отриманням жовтої твердої речовини (0,42 г, 45 % вихід). Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=403,1$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

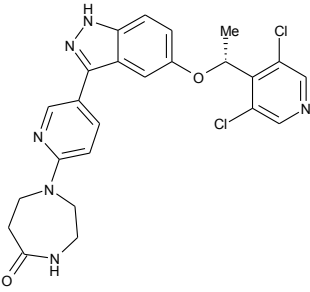
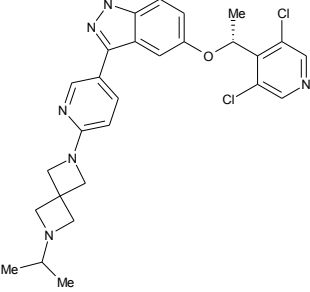
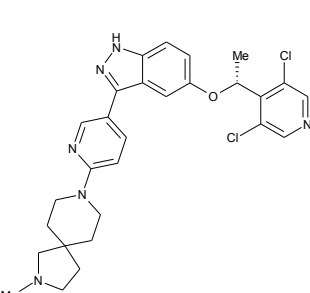
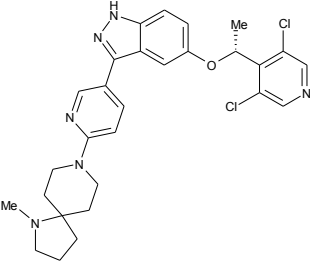
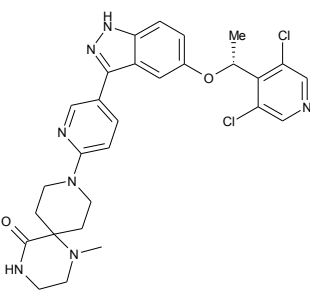
Приклад 26. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан

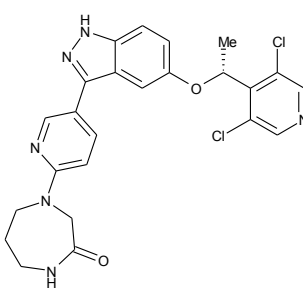
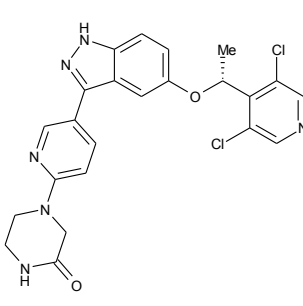
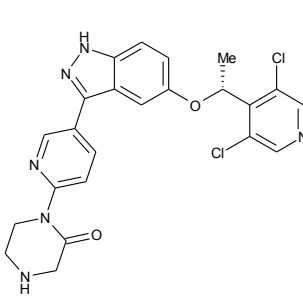
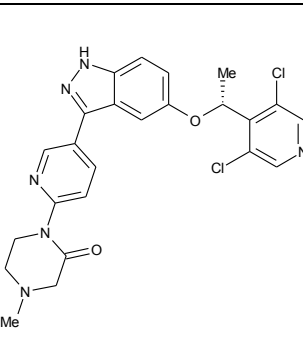
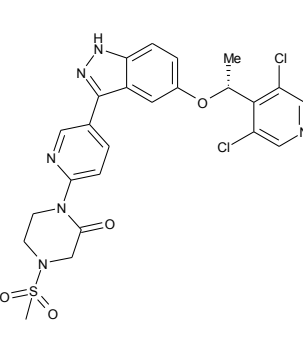


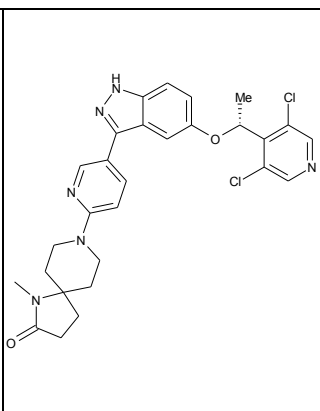
Стадія 1. 8-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан. Суспензію 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.), 1-окса-8-азаспіро[4,5]декану (110 мг, 0,42 ммоль, 3,0 екв.) і карбонату калію (145 мг, 1,05 ммоль, 5,0 екв.) в 1-метил-2-піролідоні (5 мл) нагрівають в герметично закритій пробірці при 120 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної

температури і абсорбують над целітом при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням білої твердої речовини (105 мг, 84 % вихід). Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=608,1$ (M+H), Стадія 2. (R)-8-(5-(5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-1-окса-8-азаспіро[4,5]декан. Розчин продукту зі стадії 1 (105 мг, 0,18 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,1 мл) обробляють 4М НСІ в 1,4-діоксані (0,86 мл, 3,45 ммоль, 20,0 екв.) і нагрівають при 100 °С в мікрохвилях протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 20 % метанолі в дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням смоли МР-Carbonate (1,0 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суспензію фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (40,1 мг, 44 % вихід). Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=524,2$ (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). Приклади 27-34 синтезують із застосуванням методики для прикладу 26.

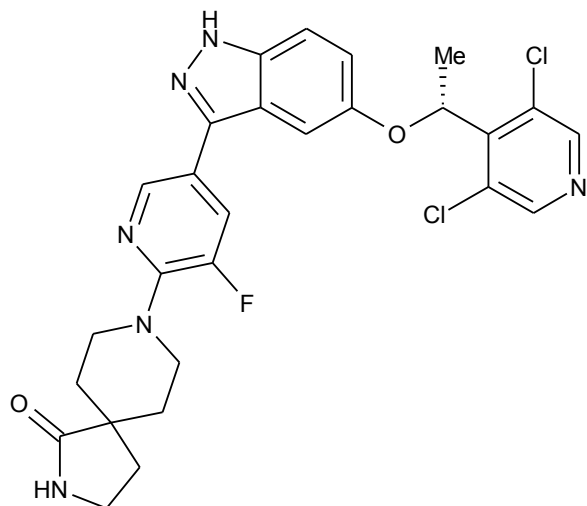
Приклад 27 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,8-діазаспіро[4,5]декан-1-он		РХМС $m/z=537,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,48 (с, 3H), 7,89 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 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)
Приклад 28 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-8-азаспіро[4,5]декан		РХМС $m/z=524,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 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)
Приклад 29 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		РХМС $m/z=537$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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).

Приклад 30 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,4-діазепан-5-он		PXMC $m/z=497$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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, 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)
Приклад 31 5-[1-(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[6-(2-ізопропіл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		PXMC $m/z=523,2$ (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).
Приклад 32 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-метил-2,8-діазаспіро[4,5]декан		PXMC $m/z=537$ (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).
Приклад 33 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1-метил-1,8-діазаспіро[4,5]декан		PXMC $m/z=537,2$ (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 (шт, J=12,6 Гц, 2H)
Приклад 34 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1-метил-1,4,9-триазаспіро[5,5]ундекан-5-он		PXMC $m/z=566,2$ (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)

Приклад 35 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,4-діазепан-2-он		РХМС $m/z=497$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)
Приклад 36 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-2-он		РХМС $m/z=483,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 37 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперазин-2-он		РХМС $m/z=483,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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), 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)
Приклад 38 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-4-метилпіперазин-2-он		РХМС $m/z=497,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)
Приклад 39 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-4-метилсульфонілпіперазин-2-он		РХМС $m/z=561,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)

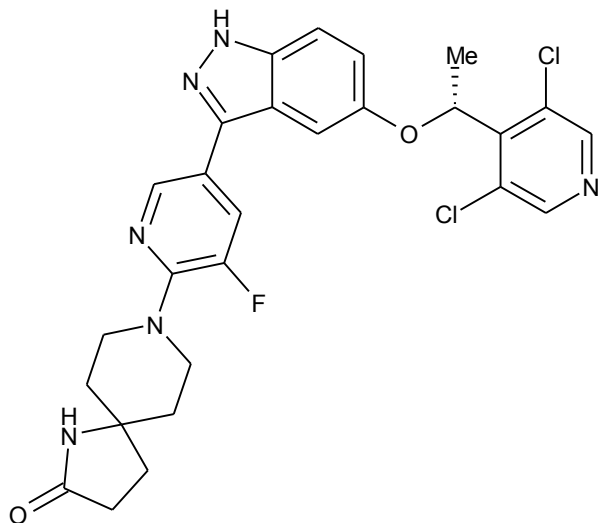
Приклад 40 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1-метил-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		РХМС $m/z=551,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,99 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,55 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=2,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,0$ 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).
--	---	--

Приклад 41. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он



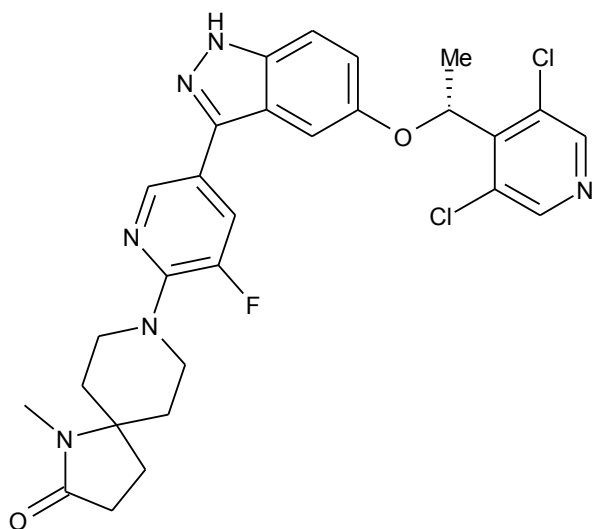
Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу способом для прикладу 17 з отриманням білої твердої речовини (49 мг, 35 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=555,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,57 (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).

Приклад 42. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он



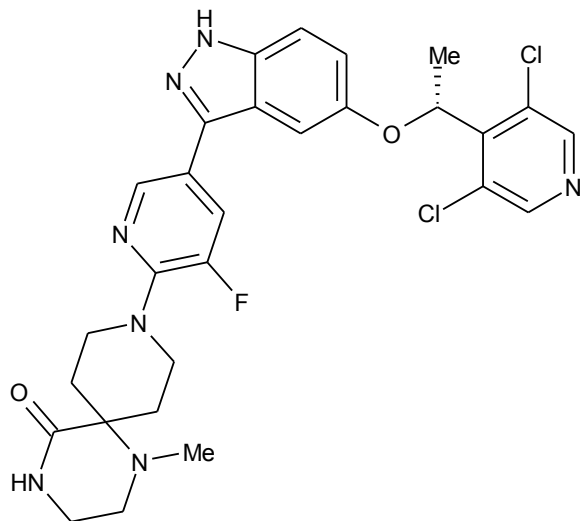
Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу способом для прикладу 17 з отриманням білої твердої речовини (45 мг, 58 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=555,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,91 (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).

Приклад 43. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-1-метил-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он



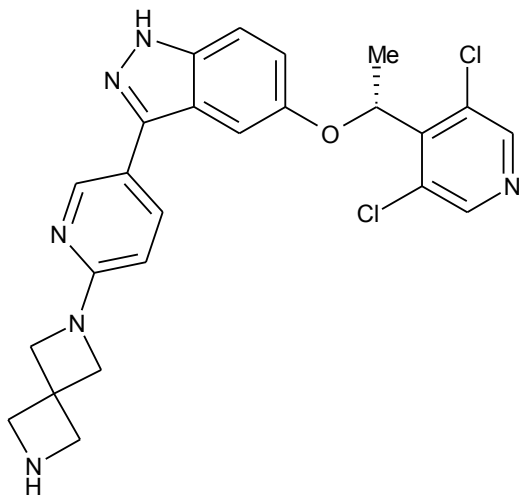
Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу способом для прикладу 17. Аналіз: РХМС: $m/z=569,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,46 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78 (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).

Приклад 44. 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-1-метил-1,4,9-тріазаспіро[5,5]ундекан-5-он



Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу способом для прикладу 17. Аналіз: РХМС: $m/z=584,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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).

Приклад 45. 3-[6-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1Н-індазол

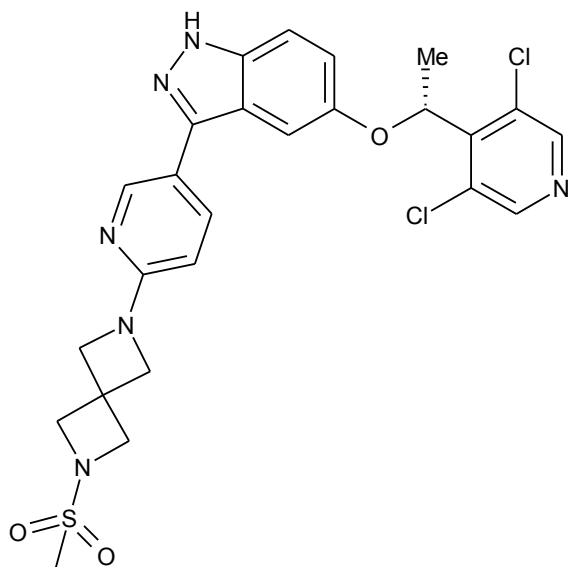


Стадія 1. трет-Бутил (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1Н-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. Суміш прикладу 25 (0,295 г, 0,732 ммоль, 1 екв.), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату (0,29 г, 1,464 ммоль, 2 екв.) і карбонату калію (0,4 г, 2,93 ммоль, 4 екв.) в безводному N-метилпіролідоні нагрівають при 120 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрують через шприцевий фільтр і фільтрат пре-абсорбують на Целіт (5 г). Продукт очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням жовтуватої твердої речовини (0,3 г, 71 % вихід) Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=581$ (M+H).

Стадія 2. 3-[6-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1Н-індазол. Розчин продукту зі стадії 1 (50 мг, 0,086 ммоль, 1 екв.) в

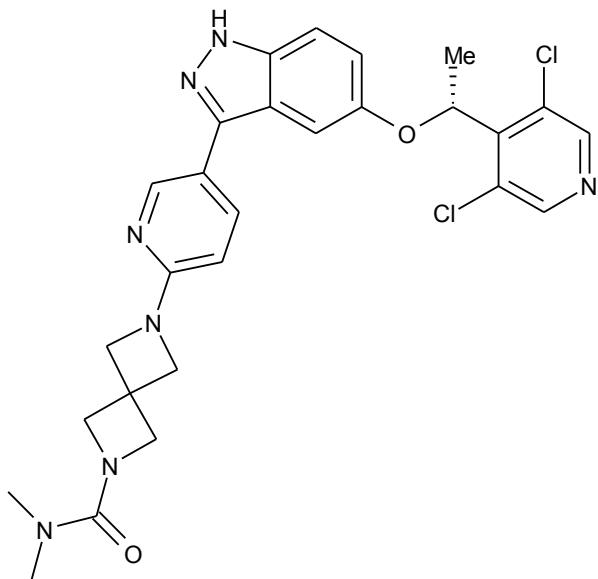
безводному дихлорметані (2 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (0,53 мл, 6,88 ммоль, 80 екв.) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додаткову трифтороцтову кислоту (0,23 мл, 3,01 ммоль, 35 екв.) додають і перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску насухо. Залишок розчиняють в метанолі (10 мл), обробляють смолою MP-Carbonate (3,2 ммоль/г, 1 г), перемішують протягом 30 хвилин, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок абсорбують в Целіт (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (30 мг, 73 % вихід).
Аналіз: РХМС: $m/z=481,1$ (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).

Приклад 46. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол

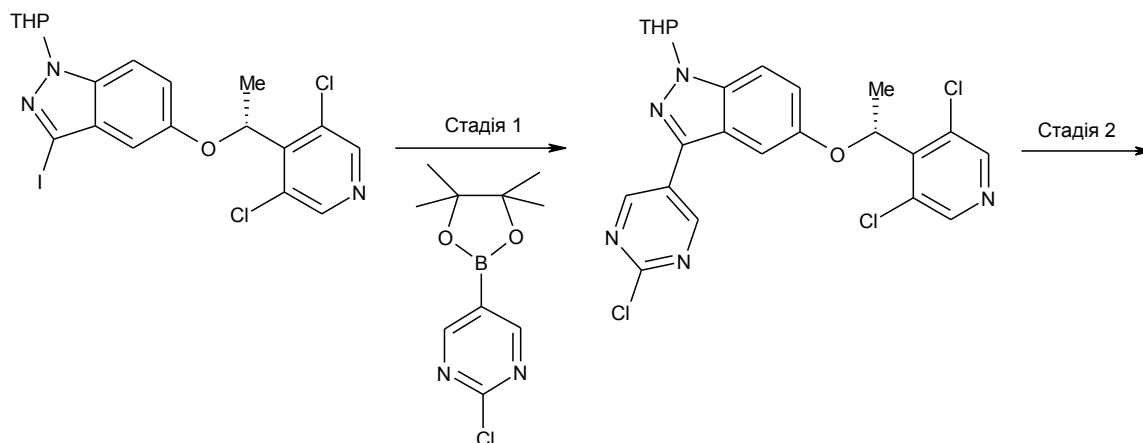


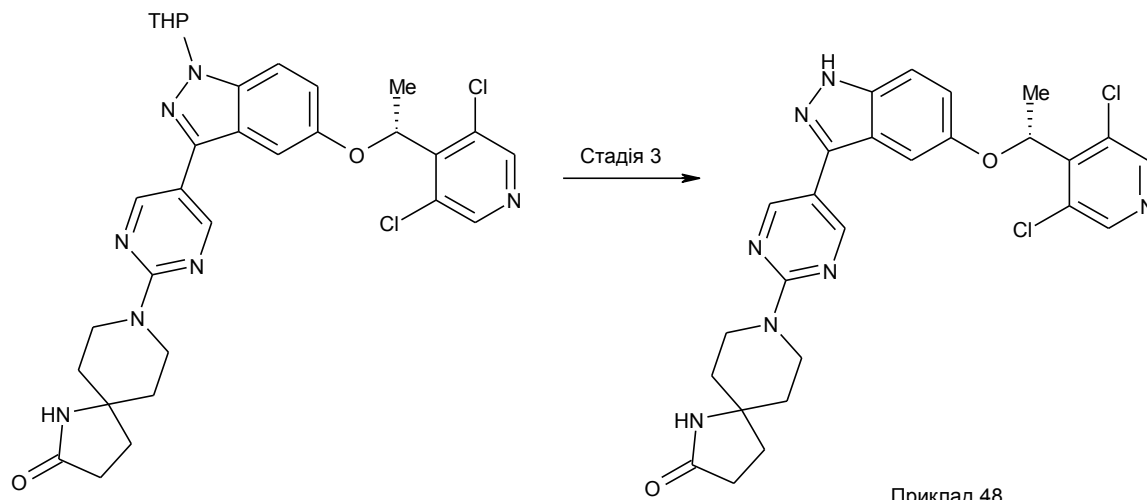
індазол. Триетиламін (20,5 мкл, 0,148 ммоль, 1,2 екв.) і метилсульфонілхлорид (9,5 мкл, 0,123 ммоль, 1,0 екв.) послідовно додають при кімнатній температурі до розчину прикладу 45 (59,0 мг, 0,123 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (3 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і розбавляють насиченим розчином солі (30 мл) і дихлорметану (30 мл). Шари розділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску на Целіт (1 г). Продукт очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (45,0 мг, 65 % вихід).
Аналіз: РХМС: $m/z=559,2$ (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).

Приклад 47. 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N,N-диметил-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксамід



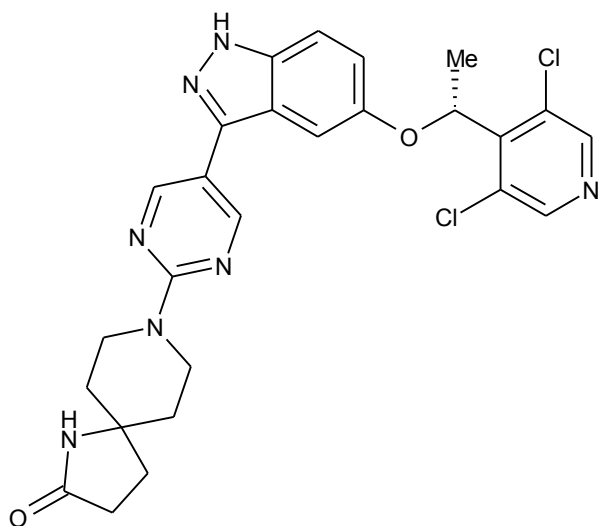
6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N,N-диметил-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксамід. Триетиламін (24,4 мкл, 0,175 ммоль, 1,2 екв.) і диметилкарбаміновий хлорид (14,8 мкл, 0,161 ммоль, 1,1 екв.) послідовно додають при кімнатній температурі до розчину прикладу 45 (70,0 мг, 0,146 ммоль, 1 екв.) в безводному ТГФ (3 мл). Після перемішування протягом 2 годин додають додатковий диметилкарбаміновий хлорид (4 мкл, 0,044 ммоль, 0,3 екв.) і триетиламін (8,1 мкл, 0,058 ммоль, 0,4 екв.), і реакцію перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і розбавляють насиченим розчином солі (30 мл) і дихлорметаном (30 мл). Шари розділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт абсорбують в Целіт (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18, 15,5 г картридж), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, збирають і ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (33,0 мг, 41 % вихід). РХМС: $m/z=552,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 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).





Приклад 48

Приклад 48. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он



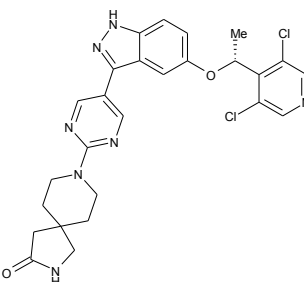
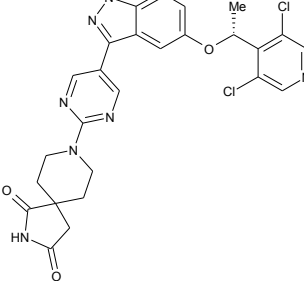
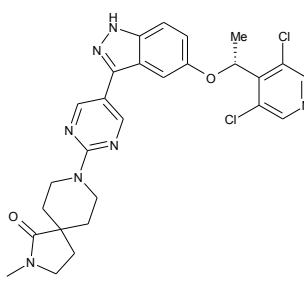
Стадія 1. 3-(2-Хлорпіримідин-5-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол. Суміш 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (1,5 г, 2,89 ммоль, 1 екв.), 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (904 мг, 3,76 ммоль, 1,3 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію(II) (211 мг, 0,289 ммоль, 0,1 екв.), карбонату калію (798 мг, 5,79 ммоль, 2 екв.) і води (2 мл) в 1,4-діоксані (24 мл) продувають азотом протягом 10 хвилин. Суміш енергійно перемішують в атмосфері азоту при 90 °С протягом ночі. Коричневу реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок абсорбують в Целіт (10 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (Sorbtech 80 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 0-50 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (1,17 г, 80 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=504,1$ (M+H).

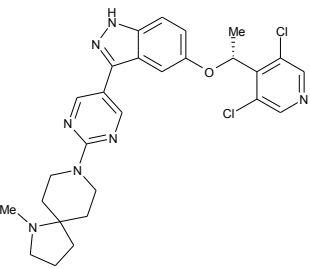
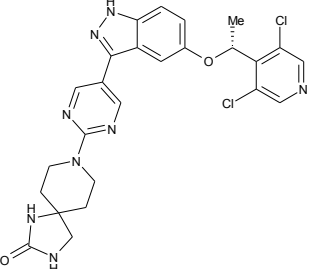
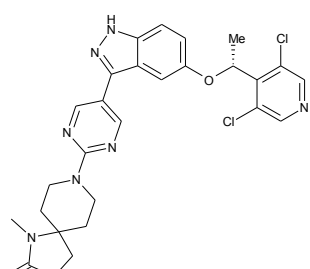
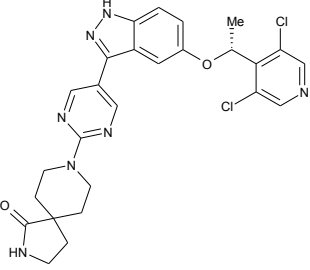
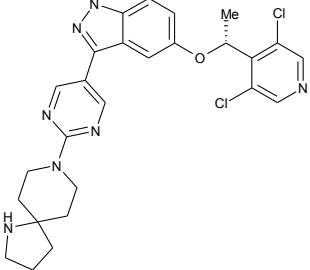
Стадія 2. 8-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піримідин-2-іл)-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он. Суміш продукту зі стадії 1 (185 мг, 0,366 ммоль, 1 екв.), 1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-ону (62 мг, 0,403 ммоль, 1,1 екв.) і карбонату калію (76 мг, 0,549 ммоль, 1,5 екв.) в безводному NMP (3 мл) нагрівають при 120

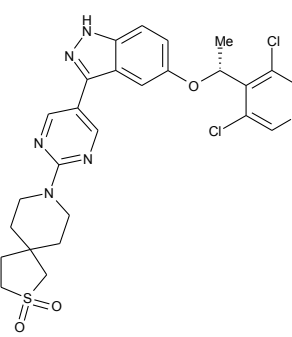
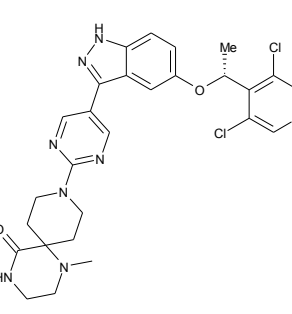
°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (10 мл) і етилацетатом (10 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з отриманням білої твердої речовини (290 мг), яку використовують далі. Аналіз: РХМС $m/z=622,1$ (M+H).

Стадія 3. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он. Продукт зі стадії 2 (290 мг) розчиняють в суміші 1 до 1 трифтороцтової кислоти і дихлорметану (2 мл) при кімнатній температурі, і червоний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (5 мл) і етилацетатом (5 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Коричневий залишок адсорбують в Целіт (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf GOLD HP C18, 15 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % метанол у воді з отриманням білої твердої речовини після ліофілізації (100 мг, 40 % вихід за дві стадії). Аналіз: РХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

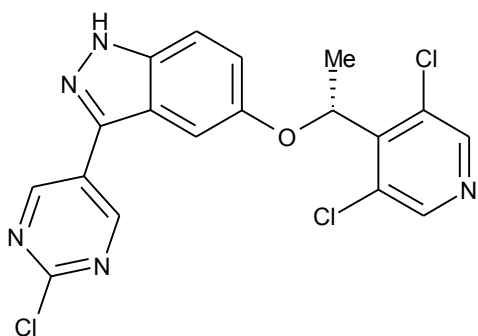
Приклади 49-58 синтезують із застосуванням методики для прикладу 26.

Приклад 49 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,8-діазаспіро[4,5]декан-3-он		РХМС: $m/z=538,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)
Приклад 50 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,8-діазаспіро[4,5]декан-1,3-діон		РХМС: $m/z=552,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)
Приклад 51 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2-метил-2,8-діазаспіро[4,5]декан-1-он		РХМС: $m/z=553$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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 Гц, 2H)

Приклад 52 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1-метил-1,8-діазаспіро[4,5]декан		РХМС: $m/z=538,2$ (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)
Приклад 53 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,3,8-триазаспіро[4,5]декан-2-он		РХМС: $m/z=539,2$ (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)
Приклад 54 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1-метил-1,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		РХМС: $m/z=552,2$ (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).
Приклад 55 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,8-діазаспіро[4,5]декан-1-он		РХМС: $m/z=538,2$ (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), 3,44-3,32 (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)
Приклад 56 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,8-діазаспіро[4,5]декан		РХМС: $m/z=524,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) 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)

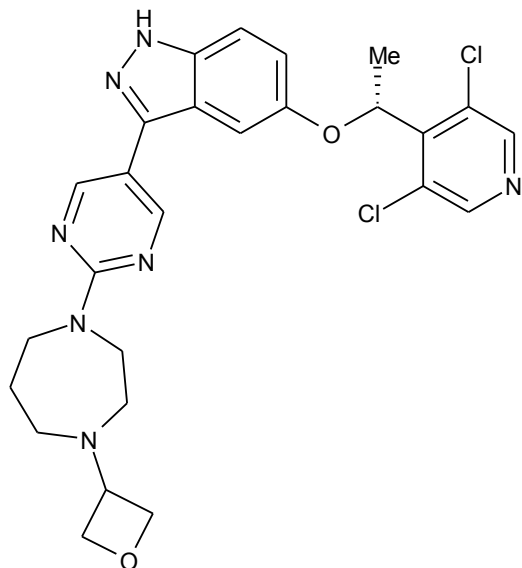
Приклад 57 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декан 2,2-діоксид		PXMC: m/z=573,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=10,01 (шс, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,43 (с, 2H), 7,38 (дд, J=0,5, 8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 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)
Приклад 58 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1-метил-1,4,9-триазаспіро[5,5]ундекан-5-он		PXMC: m/z=567,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)

Приклад 59. 3-(2-Хлорпіримідин-5-іл)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол



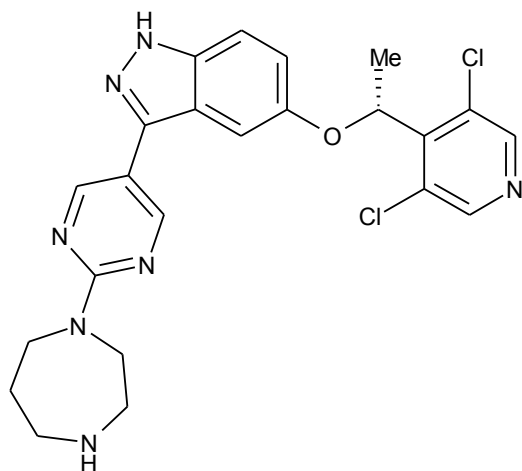
Продукт прикладу 48 стадії 1 (60 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (0,6 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (0,6 мл, 7,84 ммоль, 65 екв.) при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в суміші 3 до 1 дихлорметану і метанолу (2,4 мл) і обробляють MP-Carbonate® (2,42 г) протягом 2 годин. Смола фільтрують і фільтрат концентрують безпосередньо на Целіт. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (RediSep HP Gold C18 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (17,6 мг, 36 % вихід). Аналіз: PXMC: m/z=422,0 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 60. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[2-[4-(оксетан-3-іл)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол



5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[2-[4-(оксетан-3-іл)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-5-іл]-1H-індазол. Суміш прикладу 59 (135 мг, 0,321 ммоль, 1,0 екв.), 1-(оксетан-3-іл)-1,4-діазепану (136 мг, 0,354 ммоль, 1,1 екв.) і карбонату калію (444 мг, 3,22 ммоль, 10 екв.) в N-метилпіролідіноні нагрівають при 120 °C протягом ночі. Коричневу реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (5 мл) і етилацетатом (5 мл). Шари розділяють і водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Коричнєве масло адсорбують в Целіт (1 г) і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Interchim (RediSep Rf Gold HP C18 15 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % метанол і вода з отриманням білої твердої речовини (100 мг, 57 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=541,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 61. 3-[2-(1,4-Діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол

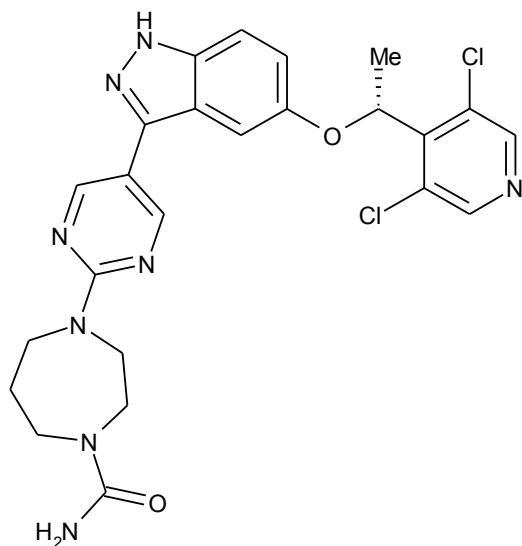


Стадія 1. трет-Бутил 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піримідин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбоксилат. Карбонат калію (164,1 мг, 1,2 ммоль, 4 екв.) і 1-Вос-гексагідро-1,4-діазепін (117 мкл, 0,6 ммоль, 2 екв.) послідовно додають при кімнатній температурі до розчину 3-(2-хлорпіримідин-5-іл)-5-[(1R)-1-(3,5-

дихлор-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (149,8 мг, 0,30 ммоль, 1 екв.), що продувається азотом, в N-метил-2-піролідоні (3,0 мл). Отриману суміш нагрівають при 120 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (Biotage Sfär 60 мкм 15,5 г силікагелевий картридж), елюючи градієнтом 0-100 % етилацетат в гептані з отриманням жовтої твердої речовини (179 мг, 90 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=668,2$ (M+H).

Стадія 2. 3-[2-(1,4-Діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол, сіль трифтороцтової кислоти. Продукт зі стадії 1 (178,6 мг, 0,27 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (2,0 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 26,1 ммоль, 96 екв.) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують безпосередньо в Целіт і очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (RediSep Gold HP C18 колонка 50 г), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням не зовсім білої твердої речовини (103 мг, 72 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=484,2$ (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).

Приклад 62. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксамід



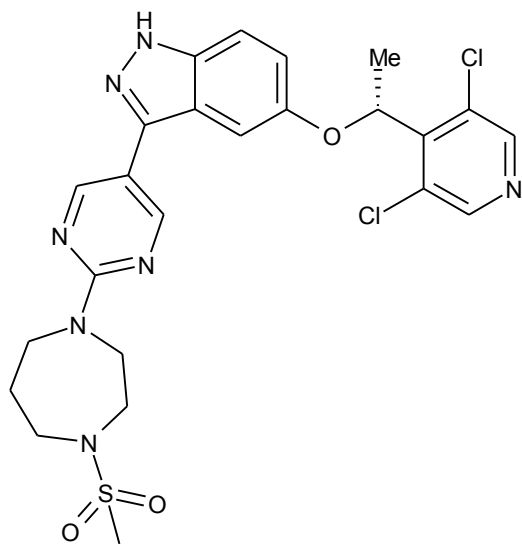
Стадія 1. 3-(2-(1,4-Діазепан-1-іл)піримідин-5-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол: Суспензію 3-(2-хлорпіримідин-5-іл)-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (145 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) і карбонат калію (160 мг, 1,12 ммоль, 4 екв.) в 1-метил-2-піролідоні (2 мл) обробляють 1,4-діазепандигідрохлоридом (97 мг, 0,57 ммоль, 2 екв.). Після нагрівання при 120 °С протягом 16 годин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (10 мл). Отримані тверді речовини перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і фільтрують з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (86 мг, 53 % вихід), яку потім використовують. Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=568,1$ (M+H).

Стадія 2. 4-(5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піримідин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбоксамід (209-4): Триметилсиліл ізоціанат (23 мкл, 0,17 ммоль, 1,1 екв.) додають при кімнатній температурі до розчину продукту зі стадії 1 (86 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (24 мкл, 0,17 ммоль, 1,1 екв.) в ТГФ (2 мл). Через 4 години леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують на

автоматизованій хроматографічній системі Büchi (Sorbtech 24 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-80 % етилацетат в гептані з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (25 мг, 27 % вихід). Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=611,1$ (M+H).

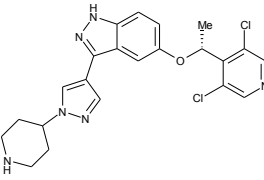
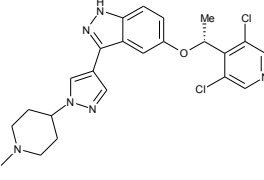
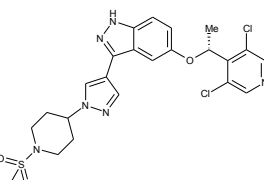
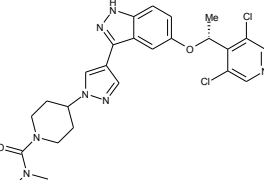
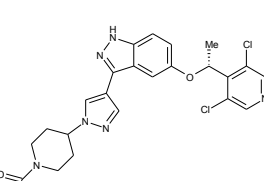
Стадія 3. (4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксамід. Продукт зі стадії 2 (25 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) обробляють сумішшю 1 до 1 дихлорметан-трифтороцтова кислота (0,5 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (10 мл) і екстрагують етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Büchi (RediSep Rf Gold HP C18, 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-80 % ацетонітрил у воді. Фракції, які містять продукт, ліофілізують з отриманням білої твердої речовини (11 мг, 53 % вихід). Аналіз: РХМС (ІЕР) $m/z=527,2$ (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).

Приклад 63. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-[2-(4-метилсульфоніл-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол

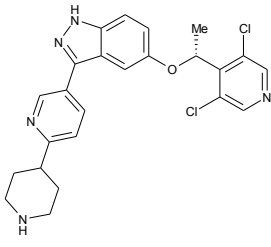
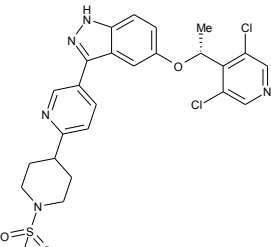
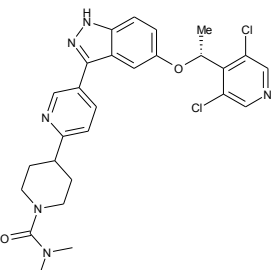
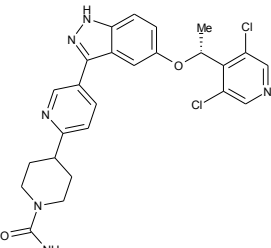


Приклад 61 (76,5 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (1,6 мл) обробляють триетиламіном (22,0 мкл, 0,63 ммоль, 4 екв.) і метансульфонілхлоридом (12,2 мкл, 0,63 ммоль, 4 екв.) при 40 °C протягом 4 днів. Реакційну суміш концентрують безпосередньо в Целіт, потім очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (RediSep Gold HP C18 50 г колонка), елюючи градієнтом 0-100 % ацетонітрил у воді з отриманням білої твердої речовини (14,8 мг, 17 % вихід). Аналіз: РХМС: $m/z=562,2$ (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-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 (квін, J=5,7 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H).

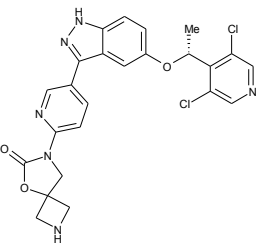
Приклади 64-68 синтезують із застосуванням методики і способів для прикладів 3-9 із застосуванням трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату або 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидину.

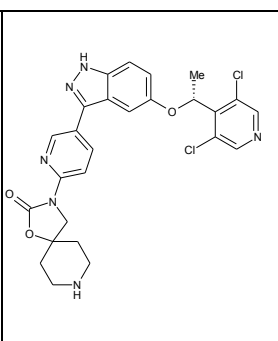
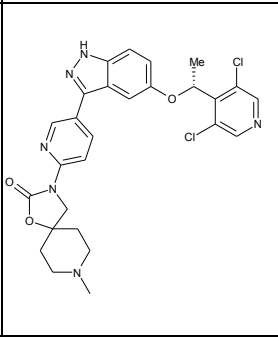
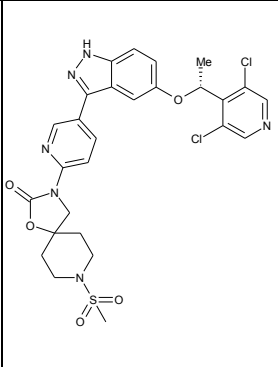
Приклад 64 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=457,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,86$ (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,3$, 8,9 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).
Приклад 65 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=471,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,85$ (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).
Приклад 66 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[1-(1-метилсульфоніл-4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=535,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,84$ (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, $J=2,3$, 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).
Приклад 67 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]-N,N-диметил-піперидин-1-карбоксамід		РХМС: $m/z=528,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,83$ (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).
Приклад 68. 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксамід		РХМС: $m/z=500,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,82$ (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).

Приклади 69-72 синтезують із застосуванням методики і способів для прикладів 3-9 із застосуванням трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]піперидин-1-карбоксилат.

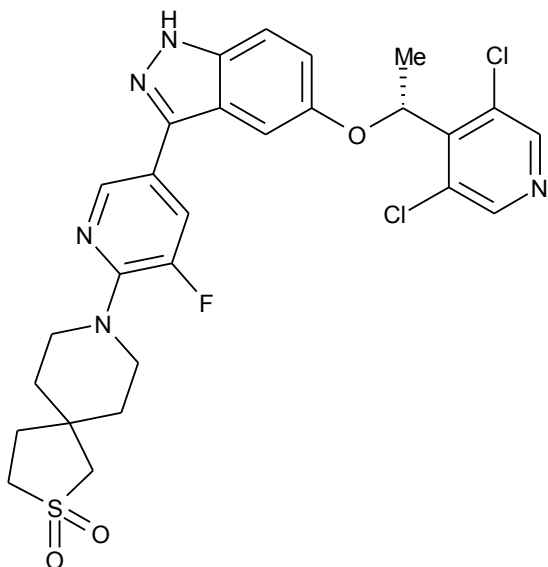
Приклад 69. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(4-піперидил)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=468,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,29 (шс, 1H), 8,95 (дд, J=0,7, 2,3 Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,46 (шс, 2H), 8,09 (дд, J=2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (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)
Приклад 70. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(1-метилсульфоніл-4-піперидил)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=546,1 (M+H); 1H 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)
Приклад 71. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-N,N-диметил-піперидин-1-карбоксамід		РХМС: m/z=4539,2 (M+H); 1H 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)
Приклад 72. 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піперидин-1-карбоксамід		РХМС: m/z=511,2 (M+H); 1H 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)

Приклади 73-76 синтезують із застосуванням методики і способів для прикладів 3-9 із застосуванням трет-бутил 6-оксо-5-окса-2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-карбоксилату і трет-бутил 2-оксо-1-окса-3,8-діазаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

Приклад 73. 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-5-окса-2,7-діазаспіро[3,4]октан-6-он		РХМС: m/z=511,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
---	---	--

Приклад 74. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1-окса-3,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		PXMC: m/z=539,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ=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)
Приклад 75. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-8-метил-1-окса-3,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		PXMC: m/z=553,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 76. 3-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-8-метилсульфоніл-1-окса-3,8-діазаспіро[4,5]декан-2-он		PXMC: m/z=627,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)

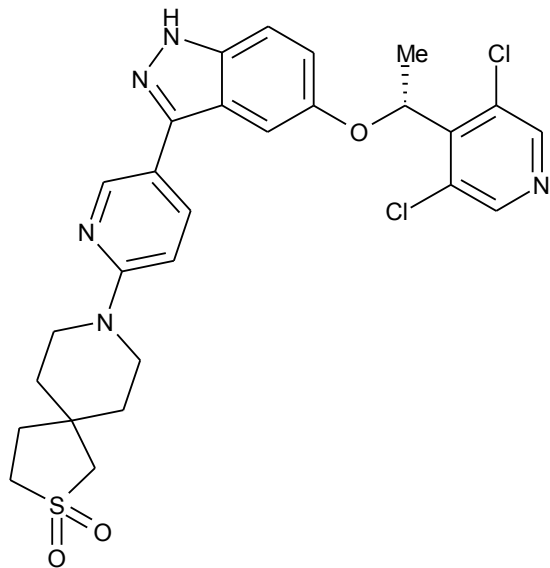
Приклад 77. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декан 2,2-діоксид



Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-4-фторпіридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу і 2λ6-тіа-8-

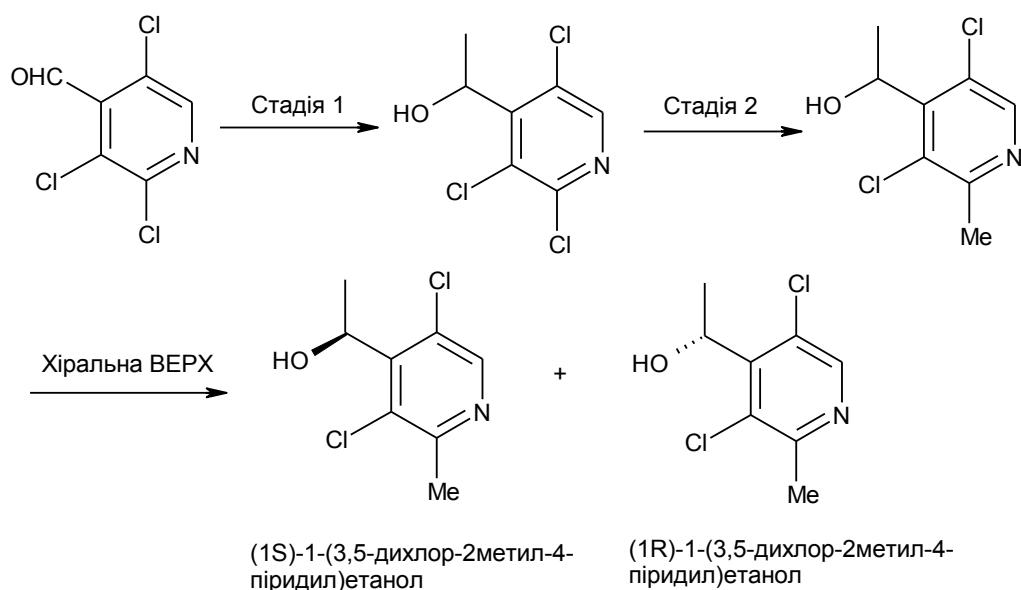
азаспіро[4,5]декану 2,2-діоксиду із застосуванням способу для прикладів 17 і 42. РХМС: $m/z = 590,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 13,18$ (шс, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,44 (т, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J = 1,9, 14,5$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,10 (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).

Приклад 78. 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декан 2,2-діоксид



Цей приклад синтезують із застосуванням 3-(6-хлор-піридин-3-іл)-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу і 2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декану 2,2-діоксиду із застосуванням способу для прикладів 17 і 42. РХМС: $m/z = 572,2$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 12,97$ (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).

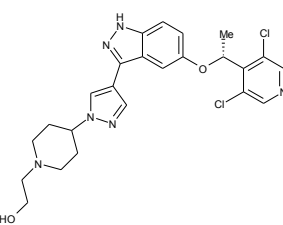
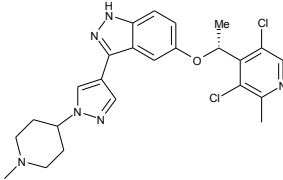
(R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанол і (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанол

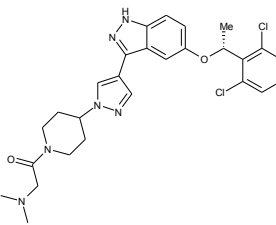
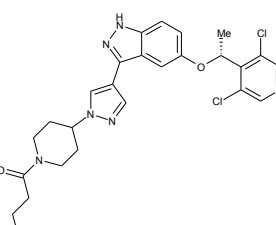
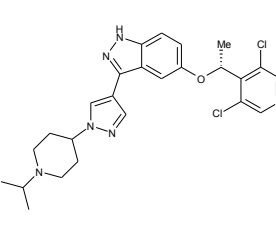
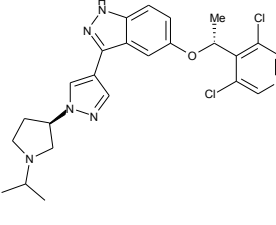
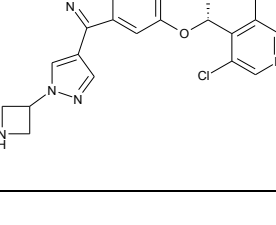


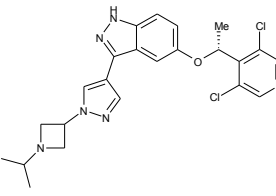
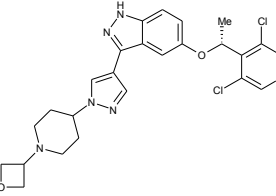
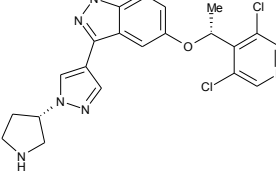
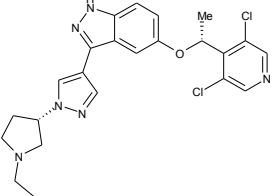
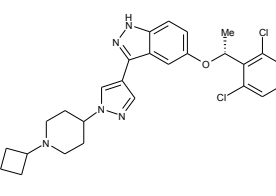
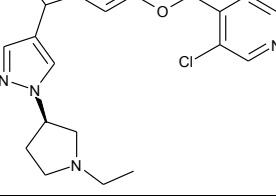
Стадія 1. (Трихлор-4-піридил)етанол. В 500 мл тригорлу круглодонну колбу завантажують 2,3,5-трихлорпіридин-4-карбальдегід (40 г, 0,19 моль) і ТГФ (200 мл). MeMgBr (70 мл, 0,21 моль) додають порціями, і суміш перемішують при -70 °С протягом 1 год. Реакцію гасять водним розчином хлориду амонію, екстрагують етилацетатом (200 мл × 3), сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Залишок очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=30/1) з отриманням (33 г) жовтої рідини (33 г, 77 %). Аналіз: РХМС: m/z= 227 (М+Н).

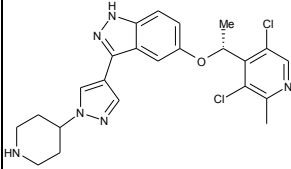
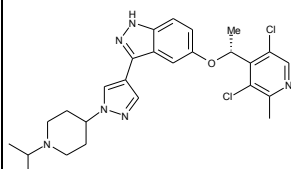
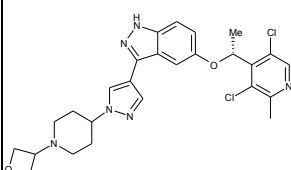
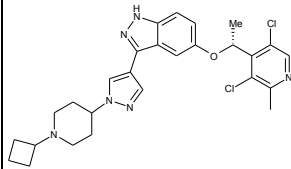
Стадія 2. 1-(3,5-Дихлор-2-метил-4-піридил)етанол. Суміш продукту зі стадії 1 (33 г, 0,147 ммоль), метилборонової кислоти (26,3 г, 0,429 ммоль) K₂CO₃ (40 г, 0,290 ммоль) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 г) в діоксані (300 мл) перемішують при 110 °С протягом ночі. Отриману суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який потім очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням жовтої рідини (15 г, 50 %). РХМС: m/z= 206,1 (М+Н). Продукт відділяють преп-ВЕРХ (Chiralpak ID 5×25 см, гексан/етанол (80/20), 60 мл/хв. 38 °С) з отриманням (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанолу (5 г) і (R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанолу R (5 г) у вигляді жовтої рідини. Пік 1 5,5 хв; (S)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанол. Аналіз: РХМС: m/z= 206,1 (М+Н). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (с, 1H), 5,57 (м, 1H), 2,93 (ш, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,65 (д, 3H). Пік 2 6,9 хв; (R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанол. Аналіз: РХМС: m/z= 206,1 (М+Н). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (с, 1H), 5,57 (м, 1H), 2,93 (ш, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,65 (д, 3H).

Приклади 79-95 синтезують із застосуванням методики і способів для прикладів 64 із застосуванням трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату, трет-бутил (3S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піролідин-1-карбоксилату, трет-бутил (3R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піролідин-1-карбоксилату або трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату і (1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етанолу або (1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етанолу.

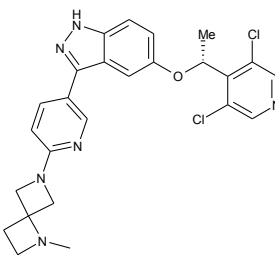
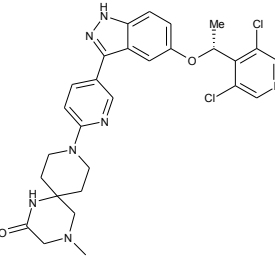
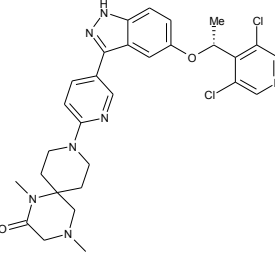
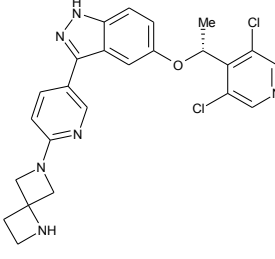
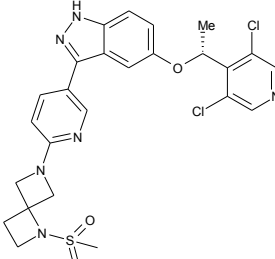
Приклад 79 2-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]-1-піперидил]етанол		РХМС: m/z=501,2 (вільна основа, М+Н); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,82 (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, 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)
Приклад 80 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: m/z=485,2 (М+Н); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)

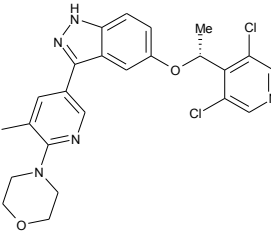
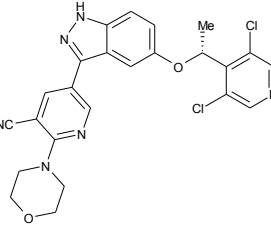
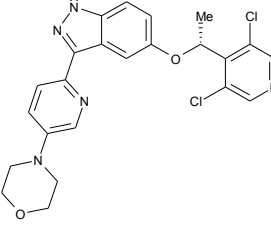
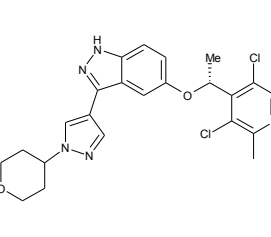
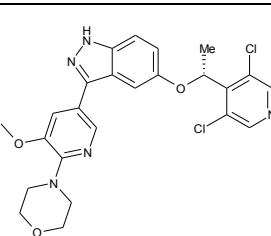
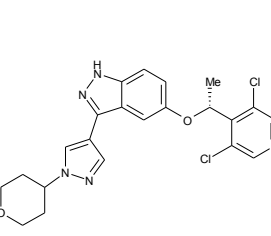
Приклад 81 1-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]-1-піперидил]-2-(диметиламіно)етанон		PХМС: m/z=542,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,84 (шс, 1H), 8,64-8,51 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,14 (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)
Приклад 82 1-[4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]-1-піперидил]-3-(диметиламіно)пропан-1-ол		PХМС: m/z=556,2 (вільна основа, M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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)
Приклад 83 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[1-(1-ізопропіл-4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		PХМС: m/z=499,2 (вільна основа, M+H); 1H 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)
Приклад 84 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[(1R)-1-(1-ізопропілпіролідин-3-іл)піразол-4-іл]-1H-індазол		PХМС: m/z=485,1 (M+H); 1H 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)
Приклад 85 3-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		PХМС: m/z=429,1 (M+H); 1H 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 (квін, J=7,6 Гц, 1H), 4,51-4,40 (м, 4H), 1,77 (д, J=6,6 Гц, 3H)

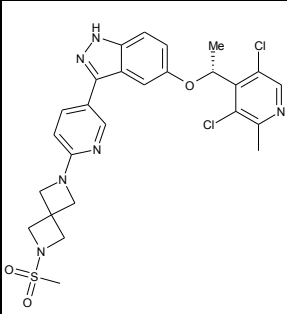
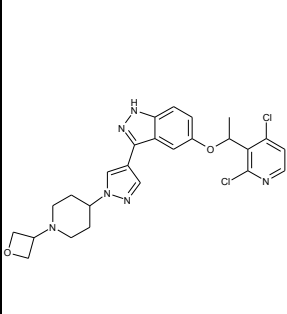
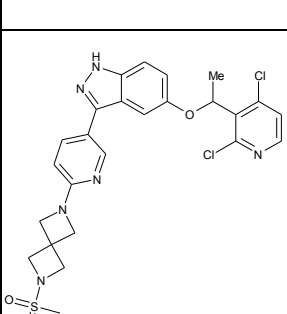
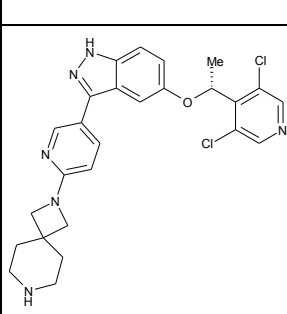
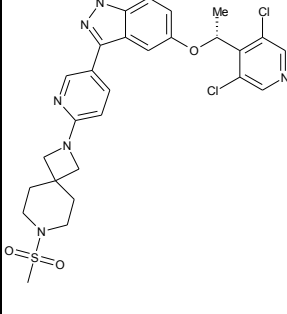
Приклад 86 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[1-(1-ізопропілазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=471,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,86 (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,27 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 6,15 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,00 (квін, 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)
Приклад 87 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[1-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]піразол-4-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=513,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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 (квін, 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).
Приклад 88 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[1-[(3S)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=443,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 89 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[1-[(3S)-1-етилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=471,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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), 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H)
Приклад 90 3-[1-(1-циклобутил-4-піперидил)піразол-4-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		PXMC: m/z=511,2 (вільна основа, M+H); 1H 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 (квін, 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)
Приклад 91 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[1-[(3R)-1-етилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=471,2 (M+H); 1H 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

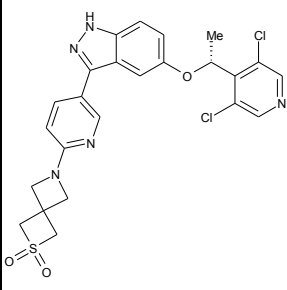
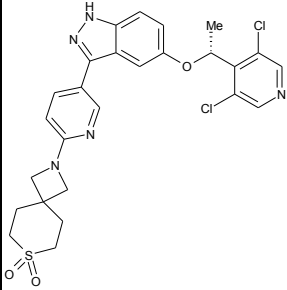
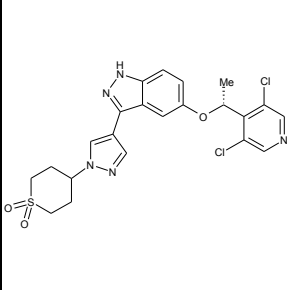
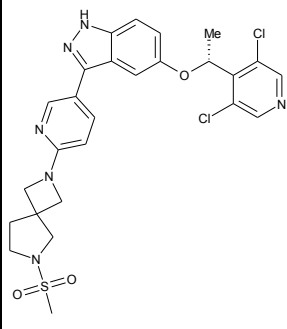
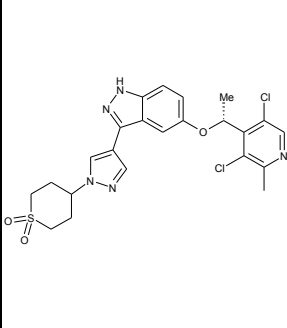
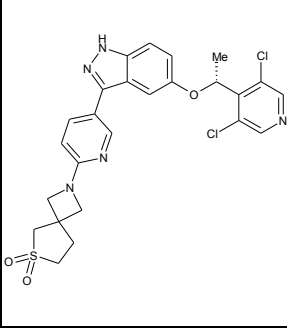
		(шд, J=6,0 Гц, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H)
Приклад 92 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС m/z=471,3 (M+H) (вільна основа); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,87 (шс, 1H), 8,80 (шд, J=8,3 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)
Приклад 93 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[1-(1-ізопропіл-4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: m/z=513,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 94 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[1-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: m/z=527,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 95 3-[1-(1-циклобутил-4-піперидил)піразол-4-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: m/z=525,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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 (квін, 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)

Приклади 96-140 синтезують із застосуванням описаних вище процедур.

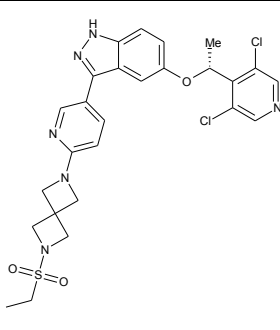
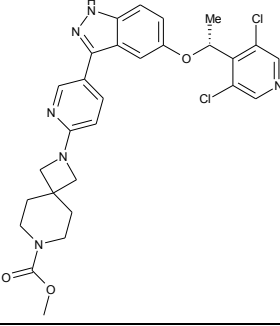
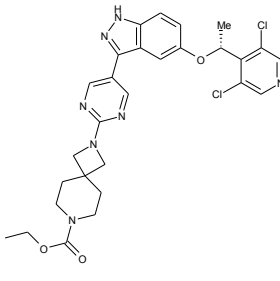
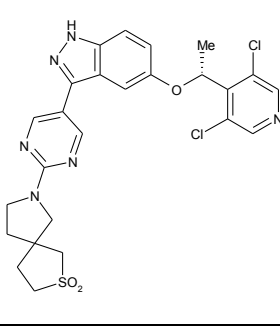
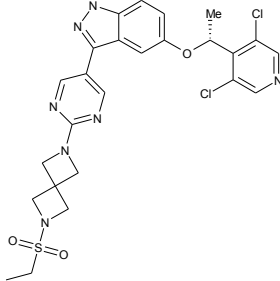
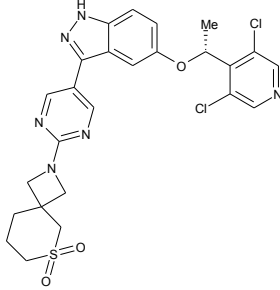
Приклад 96 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(1-метил-1,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		PXMC: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,00 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 9,0 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)
Приклад 97 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-4-метил-1,4,9-триазаспіро[5,5]ундекан-2-он		PXMC: 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)
Приклад 98 9-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,4-диметил-1,4,9-триазаспіро[5,5]ундекан-2-он		PXMC 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)
Приклад 99 3-[6-(1,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		PXMC 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)
Приклад 100 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(1-метилсульфоніл-1,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		PXMC m/z= 559,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)

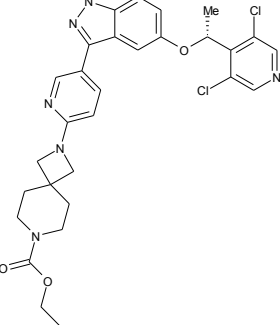
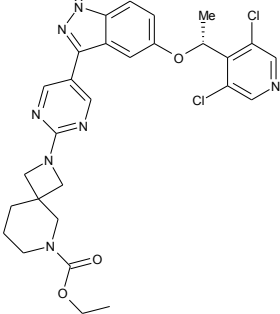
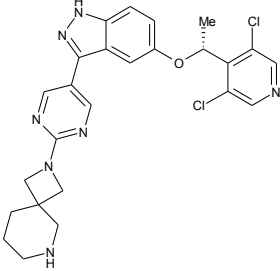
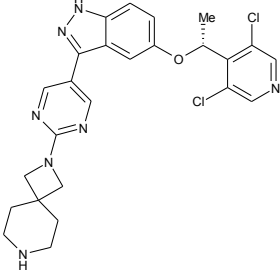
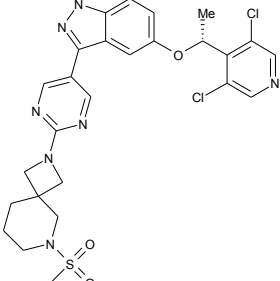
Приклад 101 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-метил-2-піридил]морфолін		РХМС $m/z=484,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=8,66$-8,48 (м, 3H), 7,82 (дд, $J=0,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,11 (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)
Приклад 102 5-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-морфоліно-піридин-3-карбонітрил		РХМС $m/z= 495,1$ (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)
Приклад 103 4-[6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-піридил]морфолін		РХМС: $m/z=470$ (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)
Приклад 104 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-(1-тетрагідропіран-4-іл)піразол-4-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=472,1$ (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, $J=2,2, 8,9$ 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)
Приклад 105 4-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-метокси-2-піридил]морфолін		РХМС: $m/z=500,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,12$ (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)
Приклад 106 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-(1-тетрагідропіран-4-іл)піразол-4-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=458,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,83$ (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)

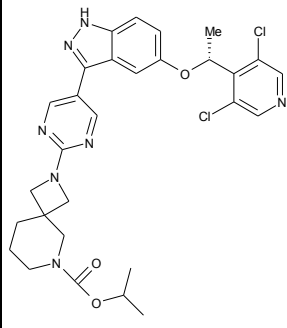
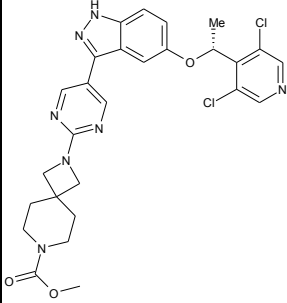
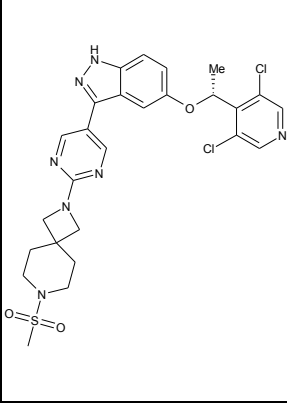
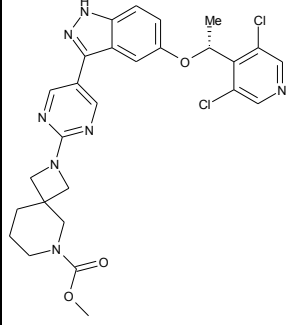
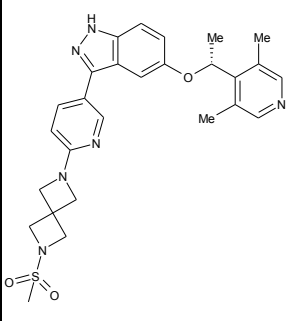
Приклад 107 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=573,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =13,00 (с, 1H), 8,47-8,37 (м, 2H), 7,87 (дд, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,53 (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)
Приклад 108 5-[1-(2,4-дихлор-3-піридил)етоксі]-3-[1-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: 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, 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 (квін, 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).
Приклад 109 5-[1-(2,4-дихлор-3-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 110 3-[6-(2,7-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: m/z=509,2 (вільна основа, 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)
Приклад 111 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(7-метилсульфоніл-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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)

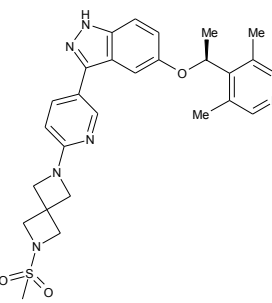
Приклад 112 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2λ6-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан 2,2-діоксид		РХМС: m/z=530 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,02 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 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)
Приклад 113 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-7λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан 7,7-діоксид		РХМС: 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)
Приклад 114 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]тіан 1,1-діоксид		РХМС: 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)
Приклад 115 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(7-метилсульфоніл-2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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 (квін, 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)
Приклад 116 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]тіан 1,1-діоксид		РХМС: m/z=506,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 117 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид		РХМС: m/z=544,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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

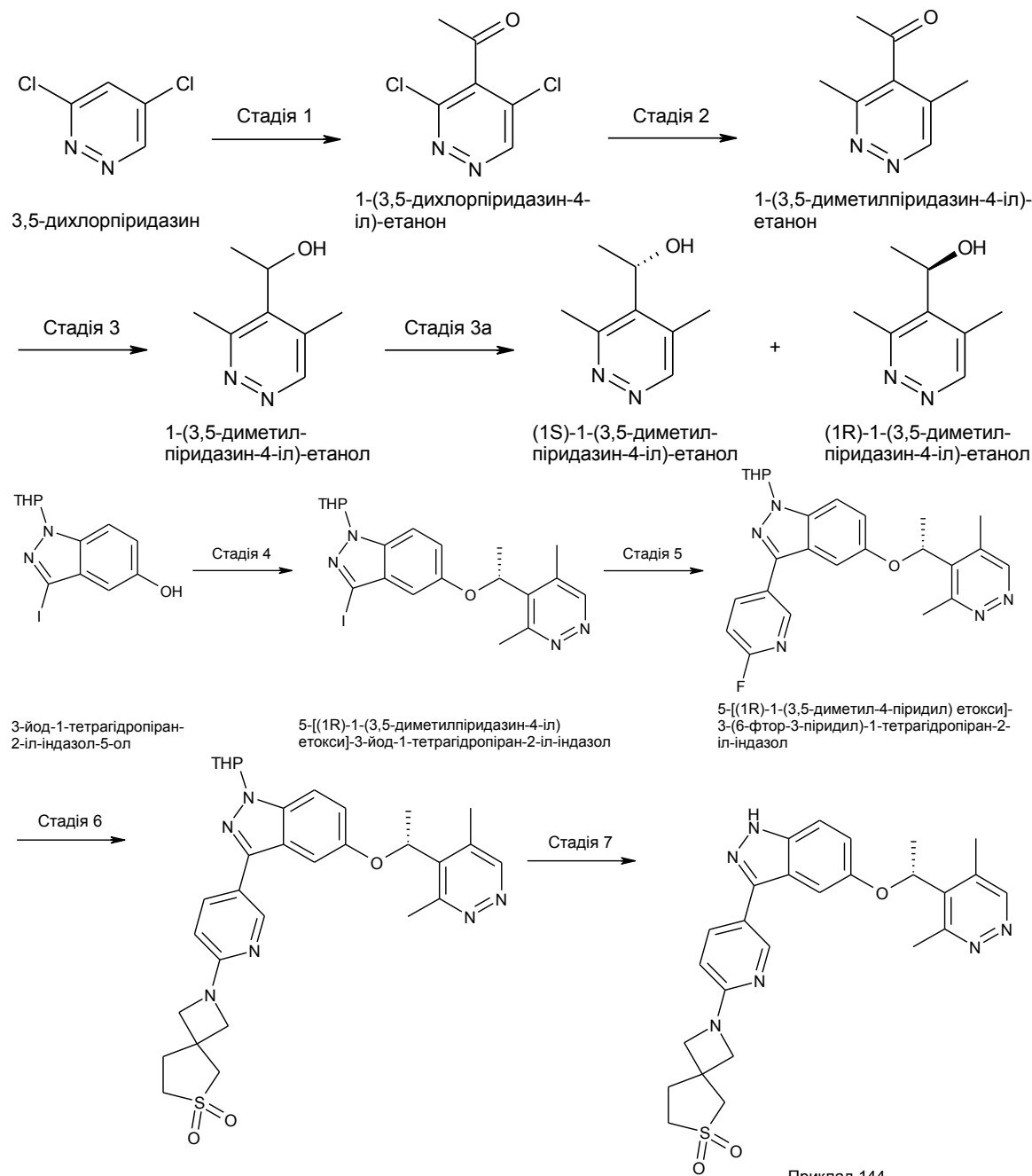
		Гц, 3H)
Приклад 118 3-[2-(2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 2-іл)піримідин-5-іл]-5- [(1R)-1-(3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол		РХМС: m/z=482,1 (M+H) (вільна основа); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,16 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,70 (шс, 2H), 8,60-8,51 (м, 2H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 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)
Приклад 119 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор- 4-піридил)етокси]-3- [2-(2-метилсульфоніл- 2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 6-іл)піримідин-5-іл]- 1H-індазол		РХМС: m/z=560 (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=2,1 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)
Приклад 120 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор- 4-піридил)етоксі]-3-[2- (2- ізопропілсульфоніл- 2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 6-іл)піримідин-5-іл]- 1H-індазол		РХМС: m/z=588,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 121 етил 6-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3-іл]-2- піридил]-2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 2-карбоксилат		РХМС: m/z=553,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 122 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5- дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3- іл]піримідин-2-іл]- 6λ6-тіа-2- азаспіро[3,4]октан 6,6- діоксид		РХМС: m/z=545,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 123 метил 6-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3-іл]-2- піридил]-2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 2-карбоксилат		РХМС: m/z=539,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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 (с, 8H), 3,57 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)

Приклад 124 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[6-(2-етилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 125 метил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-7-карбоксилат		РХМС: 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)
Приклад 126 етил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-7-карбоксилат		РХМС: 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)
Приклад 127 7-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2λ6-тіа-7-азаспіро[4,4]нонан 2,2-діоксид		РХМС: 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), 1,76 (д, J=6,6 Гц, 3H)
Приклад 128 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-3-[2-(2-етилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 129 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан 6,6-		РХМС: 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)

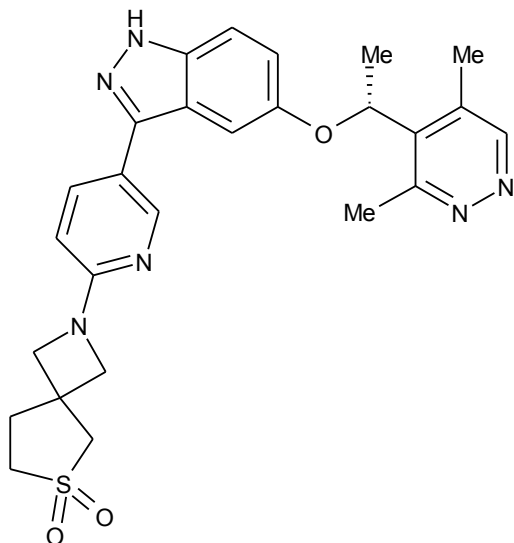
діоксид		
Приклад 130 етил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-7-карбоксилат		PXMC: m/z=581,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=12,98 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 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)
Приклад 131 етил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-8-карбоксилат		PXMC: 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 (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)
Приклад 132 3-[2-(2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		PXMC: m/z=510,2 (вільна основа, 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)
Приклад 133 3-[2-(2,7-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		PXMC: 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)
Приклад 134 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[2-(8-метилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		PXMC: m/z=588,1 (вільна основа, 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)

Приклад 135 ізопропіл 2-[5-[5- [(1R)-1-(3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3- іл]піримідин-2-іл]-2,8- діазаспіро[3,5]нонан- 8-карбоксилат		РХМС: 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 (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)
Приклад 136 метил 2-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3- іл]піримідин-2-іл]-2,7- діазаспіро[3,5]нонан- 7-карбоксилат		РХМС: 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)
Приклад 137 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4- піридил)етокси]-3- [2-(7-метилсульфоніл- 2,7- діазаспіро[3,5]нонан- 2-іл)піримідин-5-іл]- 1H-індазол		РХМС: m/z=559,1 (вільна основа, 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).
Приклад 138 метил 2-[5-[5-[(1R)-1- (3,5-дихлор-4- піридил)етоксі]-1H- індазол-3- іл]піримідин-2-іл]-2,8- діазаспіро[3,5]нонан- 8-карбоксилат		РХМС: 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)
Приклад 139 5-[(1R)-1-(3,5- диметил-4- піридил)етокси]-3-[6- (2-метилсульфоніл- 2,6- діазаспіро[3,3]гептан- 6-іл)-3-піридил]-1H- індазол		РХМС: m/z=519,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=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)

Приклад 140 5-[(1S)-1-(3,5-диметил-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=519,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=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)
---	---	---



Приклад 144. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид



Стадія 1. 1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанон. До розчину 3,5-дихлорпіридазину (50,0 г, 0,336 моль) в CH_3CN (500 мл) і води (500 мл) додають 2-оксопропанову кислоту (37,0 г, 0,403 моль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (136,0 г, 0,504 моль) і AgNO_3 (11,4 г, 0,067 моль). Реакційну суміш перемішують при 70 °С протягом 6 год. Після завершення реакцію охолоджують до кімнатної температури, і АЦН видаляють. Водний розчин екстрагують EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (2×300 мл), сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/ EtOAc =4/1) з отриманням 1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанону у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (35,0 г, 56 %). РХМС m/z =191 ($M+1$).

Стадія 2. 1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етанон. До розчину 1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанону (35,0 г, 0,184 моль) в діоксані (700 мл) і воді (35 мл) додають 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (157 мл, 3,5 моль/л в ТГФ, 0,552 моль), K_2CO_3 (63,5 г, 0,460 моль) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,3 г, 0,0074 моль). Суміш перемішують протягом 36 год. при 110 °С в атмосфері N_2 . Після завершення реакцію охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH=60/1) з отриманням коричневого масла (17,5 г, 63,2 %). РХМС m/z =151 ($M+1$).

Стадія 3. 1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етанол. До розчину 1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етанону (17,5 г, 0,12 моль) в ТГФ (180 мл) додають NaBH_4 (5,06 г, 0,132 моль) при 0 °С, потім MeOH (18 мл) додають по краплях при тій же температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 0 °С. Після завершення реакції діоксид кремнію (80 г) додають до суміші при 0 °С і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH=40/1) з отриманням ясно-коричневої твердої речовини, що дає рацемічний продукт 1-6 (9,5 г, 52,0 % вихід). Рацемат розділяють НРХ з отриманням піку 1 (4,0 г, 23 % вихід, S-енантіомер) у вигляді білої твердої речовини. РХМС 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), $[\alpha]_D^{25}$ =47,092. Пік 2 (4,3 г, 24 % вихід, R-енантіомер) у вигляді білої твердої речовини. РХМС 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), $[\alpha]_D^{25}$ =+44,534.

Стадія 4. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-олу (678 мг, 1,97 ммоль) і (S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етанолу (200 мг, 1,31 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додають PPh_3 (517 мг, 2,62 ммоль) при 0 °С під N_2 . Потім розчин DIAD (398 мг, 1,70 ммоль, 1,3 екв.) в ТГФ (2,5 мл) додають по краплях, і отриману суміш перемішують при кт протягом 16 год. Після

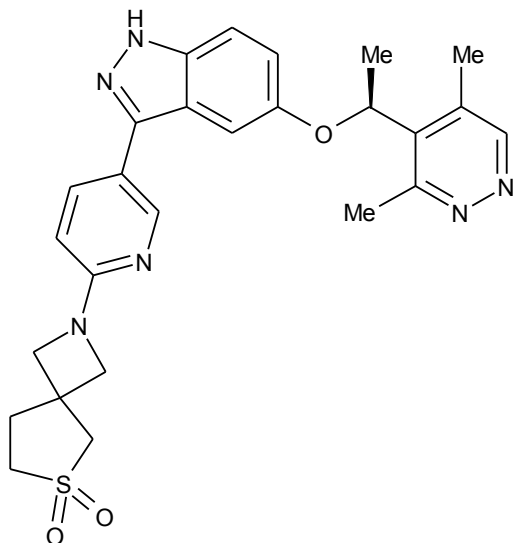
завершення розчинник реакції видаляють. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/ТГФ=3/1) з отриманням білої твердої речовини (53 % вихід). РХМС $m/z=479$ (M+1); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 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).

Стадія 5. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметил-4-піридил)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (500 мг, 1,05 ммоль, 1,0 екв.), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (439 мг, 1,57 ммоль, 1,5 екв.) в діоксані (5,0 мл) і H₂O (0,5 мл) додають K₂CO₃ (288 мг, 2,09 ммоль, 2,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0,1 w/w). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 90 °C під захистом N₂. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровували, і фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc=3/7) з отриманням жовтої твердої речовини (410 мг, 88 %). РХМС $m/z=448$ (M+1).

Стадія 6. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметил-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид. До розчину продукту зі стадії 5 (160 мг, 0,36 ммоль, 1,0 екв.) в DMSO (3,0 мл) додають DIEA (231 мг, 1,79 ммоль, 5,0 екв.) і 6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид гідрохлорид (106 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 100 °C під N₂. Після охолодження до кімнатної температури розчин розбавляють EtOAc (30 мл) і промивають насиченим розчином солі (2×15 мл). Органічний шар концентрують, і неочищений продукт очищують преп-ТШХ (EtOAc) з отриманням жовтої твердої речовини (120 мг, 57 %). РХМС $m/z=589$ (M+1).

Стадія 7. 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид. До розчину продукту зі стадії 6 (110 мг, 0,19 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (3 мл) додають ТФК (0,6 мл). Реакційну суміш перемішують при кт протягом 4 год. Після завершення розчин концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють EtOAc (10 мл) і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл). Органічний шар концентрують і очищують преп-ВЕРХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; елюювання градієнтом 40 % MeCN у воді до 60 % MeCN у воді протягом періоду 8 хв., де обидва розчинники містять 0,05 % NH₃·H₂O) з отриманням білої твердої речовини (58 мг, 62 %). РХМС $m/z=505$ [M+1]; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-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).

Приклад 145. 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид



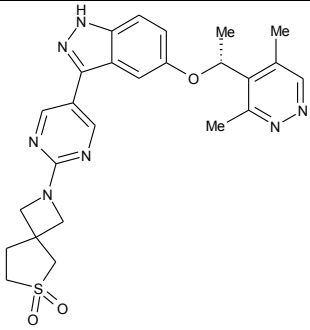
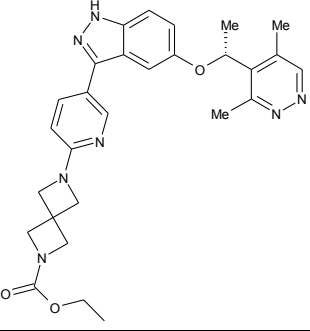
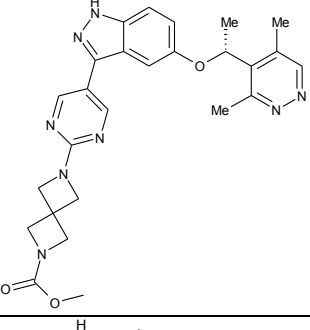
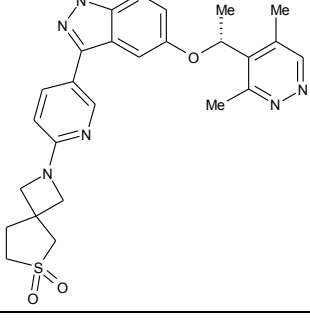
Стадія 1. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину (R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етанолу (200 мг, 1,31 ммоль, 1,0 екв.) і 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-олу (678 мг, 1,97 ммоль, 1,5 екв.) в ДХМ (7,5 мл) додають PPh_3 (862 мг, 3,28 ммоль, 2,5 екв.) при 0 °С під N_2 . Потім розчин DIAD (398 мг, 1,97 ммоль, 1,5 екв.) в ДХМ (2,5 мл) додають по краплях, і отриману суміш перемішують при кт протягом 3 год. Після завершення реакційну суміш концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/ТГФ=3/1) з отриманням білої твердої речовини (56 % вихід). РХМС $m/z=479$ ($\text{M}+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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).

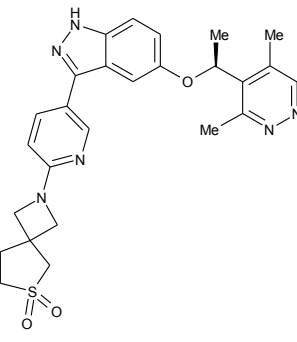
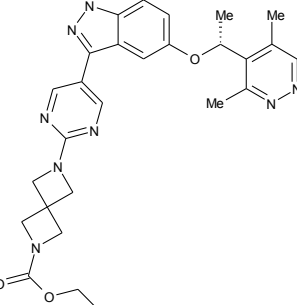
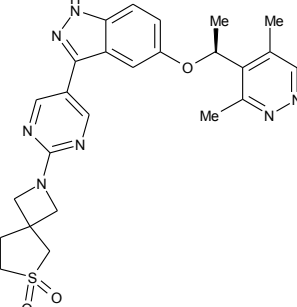
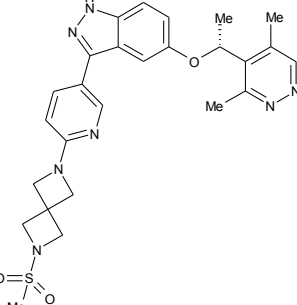
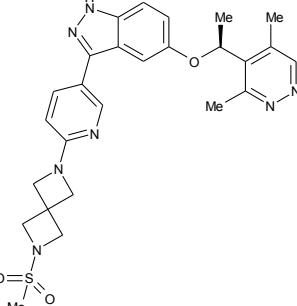
Стадія 2. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-піридил)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (900 мг, 1,88 ммоль, 1,0 екв.), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (545 мг, 2,44 ммоль, 1,3 екв.) в діоксані (30,0 мл) і H_2O (3 мл) додають K_2CO_3 (518,6 мг, 3,76 ммоль, 2,0 екв.) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (153 мг, 0,19 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при 90 °С під захистом N_2 . Після завершення реакції тверду речовину відфільтровують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/ $\text{EtOAc}=1/1$) з отриманням продукту Прикладу 7с (800 мг, 95,0 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС $m/z=448$ ($\text{M}+1$).

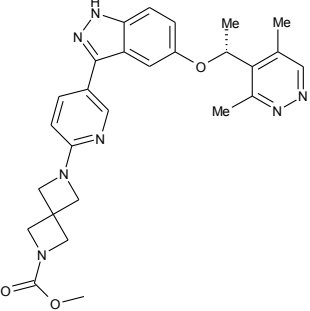
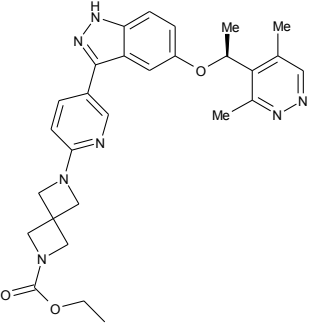
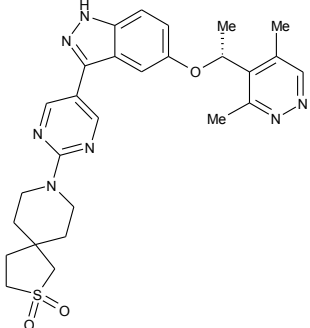
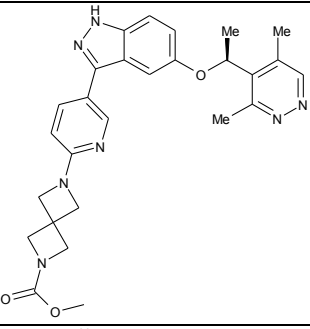
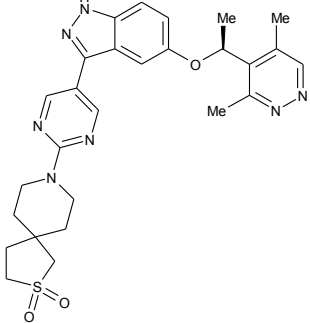
Стадія 3: 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид. До розчину 5-[(1S)-1-(3,5-Диметил-4-піридил)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (170 мг, 0,38 ммоль, 1,0 екв.) в DMSO (5,0 мл) додають DIEA (245 мг, 1,90 ммоль, 5,0 екв.) і 6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид гідрохлорид (90 мг, 0,46 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 105 °С під N_2 . Після охолодження до кімнатної температури розчин розбавляють EtOAc (30 мл) і промивають насиченим розчином солі (2×15 мл). Органічний шар концентрують, і продукт очищують преп-ТШХ (EtOAc) з отриманням жовтої твердої речовини (170 мг, 76 %). РХМС $m/z=589$ [$\text{M}+1$].

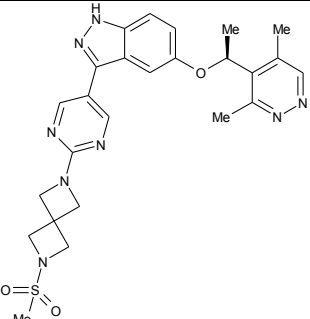
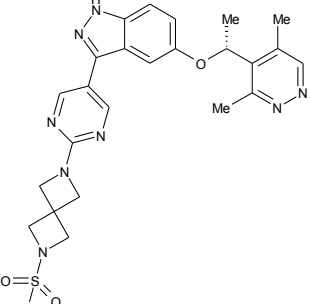
Стадія 3: 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид. До розчину 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметил-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октана 6,6-діоксиду (170 мг, 0,29 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (10 мл) додають TFA (2,0 мл). Реакційну суміш перемішують при кт протягом 2 год. Після завершення розчин

концентрують у вакуумі. Неочищений продукт обробляють MeOH (5 мл), і NaHCO₃ (надлишок) додають до розчину, який перемішують при к. т. протягом 20 хв. Потім додають ДХМ (20 мл), осад відфільтровують, і фільтрат концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ВЕРХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; елюювання градієнтом 20 % MeCN у воді до 56 % MeCN у воді протягом періоду більше 8 хв., де обидва розчинники містять 0,05 % NH₃·H₂O) з отриманням білої твердої речовини (45 мг, 31 %). РХМС 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). Приклади 141-156 синтезують із застосуванням методик і проміжних сполук, описаних для прикладу 144 і прикладу 145.

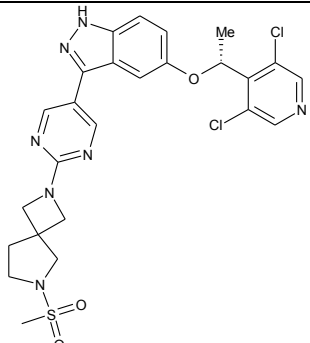
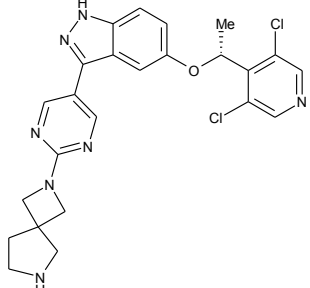
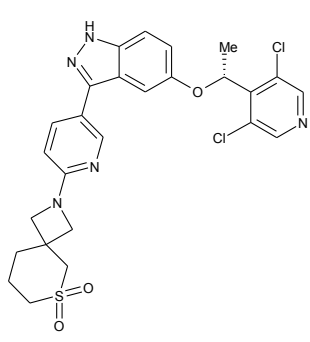
Приклад 141 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид		РХМС: m/z=506 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 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).
Приклад 142 етил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: m/z=514 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 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).
Приклад 143 метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: m/z=501,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 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).
Приклад 144 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид		РХМС: m/z=505 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 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).

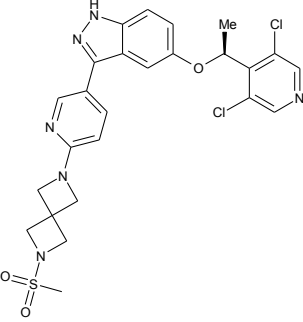
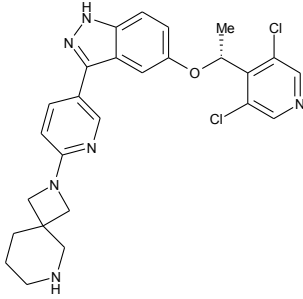
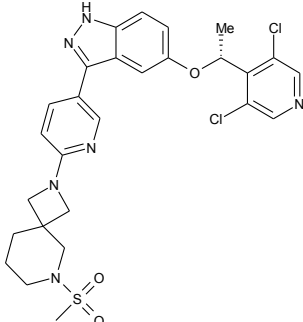
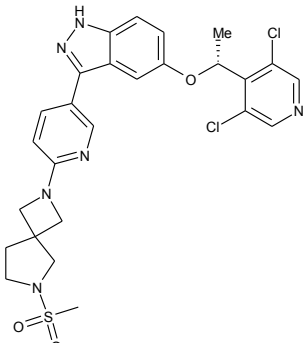
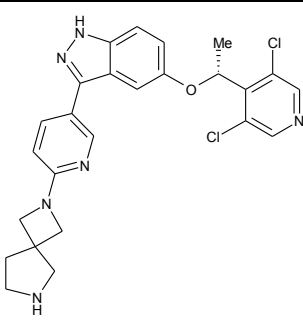
Приклад 145 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид		РХМС: m/z=506 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, 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).
Приклад 146 етил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: 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)
Приклад 147 2-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан 6,6-діоксид		РХМС: 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)
Приклад 148 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=520,6 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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)
Приклад 149 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=520,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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)

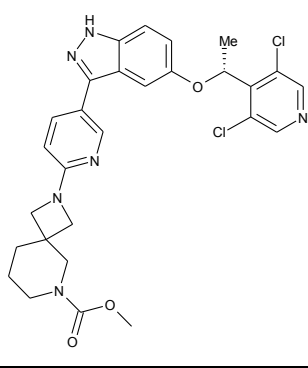
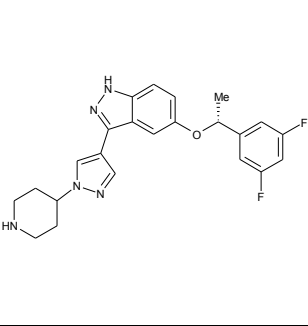
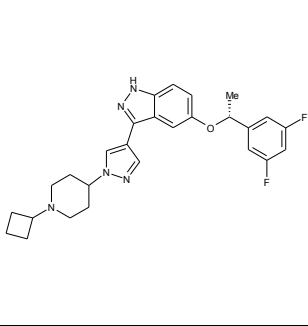
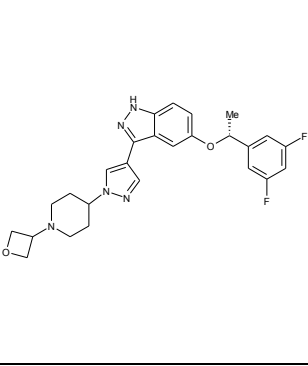
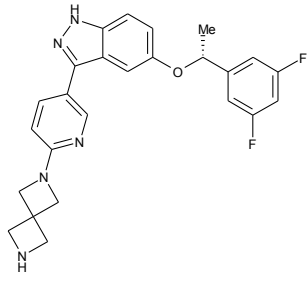
Приклад 150 метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: $m/z=500,6$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,50 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 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)
Приклад 151 етил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: $m/z=514,3$ (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)
Приклад 152 8-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декан 2,2-діоксид		РХМС: $m/z=534,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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)
Приклад 153 метил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: $m/z=500,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)
Приклад 154 8-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2λ6-тіа-8-азаспіро[4,5]декан 2,2-діоксид		РХМС: $m/z=534,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)

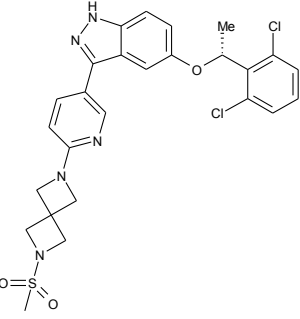
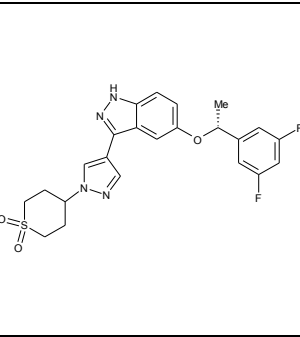
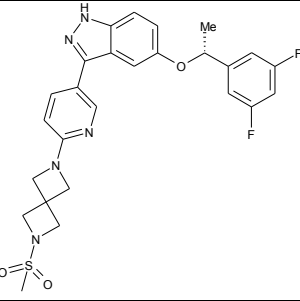
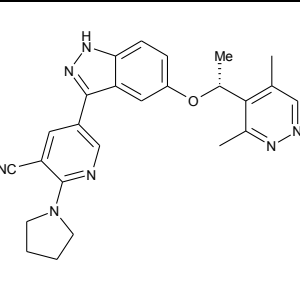
Приклад 155 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-[2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=521,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,91 (шс, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,8$ 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)
Приклад 156 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-[2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=521,4$ (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).

Приклади 157-165 синтезують із застосуванням методик і проміжних сполук, описаних раніше.

Приклад 157 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[2-(7-метилсульфоніл-2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=574,1$ (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)
Приклад 158 3-[2-(2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=496,2$ (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)
Приклад 159 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан 6,6-діоксид		РХМС: $m/z=558,1$ (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, $J=5,1$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)

Приклад 160 5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=559,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,99$ (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)
Приклад 161 3-[6-(2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=509$ (M+H)+ (вільна основа); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,04$ (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)
Приклад 162 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(8-метилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=587,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,98$ (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)
Приклад 163 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[6-(7-метилсульфоніл-2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=573,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,47$ (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, $J=6,7$ 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)
Приклад 164 3-[6-(2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=495,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,47$ (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)

Приклад 165 метил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-8-карбоксилат		РХМС: $m/z=(M+H)$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,98$ (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)
Приклад 166 5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етокси]-3-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=424,2$ ($M+H$) (вільна основа); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,80$ (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)
Приклад 167 3-[1-(1-циклобутил-4-піперидил)піразол-4-іл]-5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=478,2$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,76$ (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 (квін, $J=7,3$ 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)
Приклад 168 5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етоксі]-3-[1-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]піразол-4-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=480,2$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,72$ (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 (квін, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,76 (шд, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,08-1,85 (м, 6H), 1,52 (д, $J=6,2$ Гц, 3H)
Приклад 169 3-[6-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=448,2$ ($M+H$) (вільна основа); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,99$ (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)

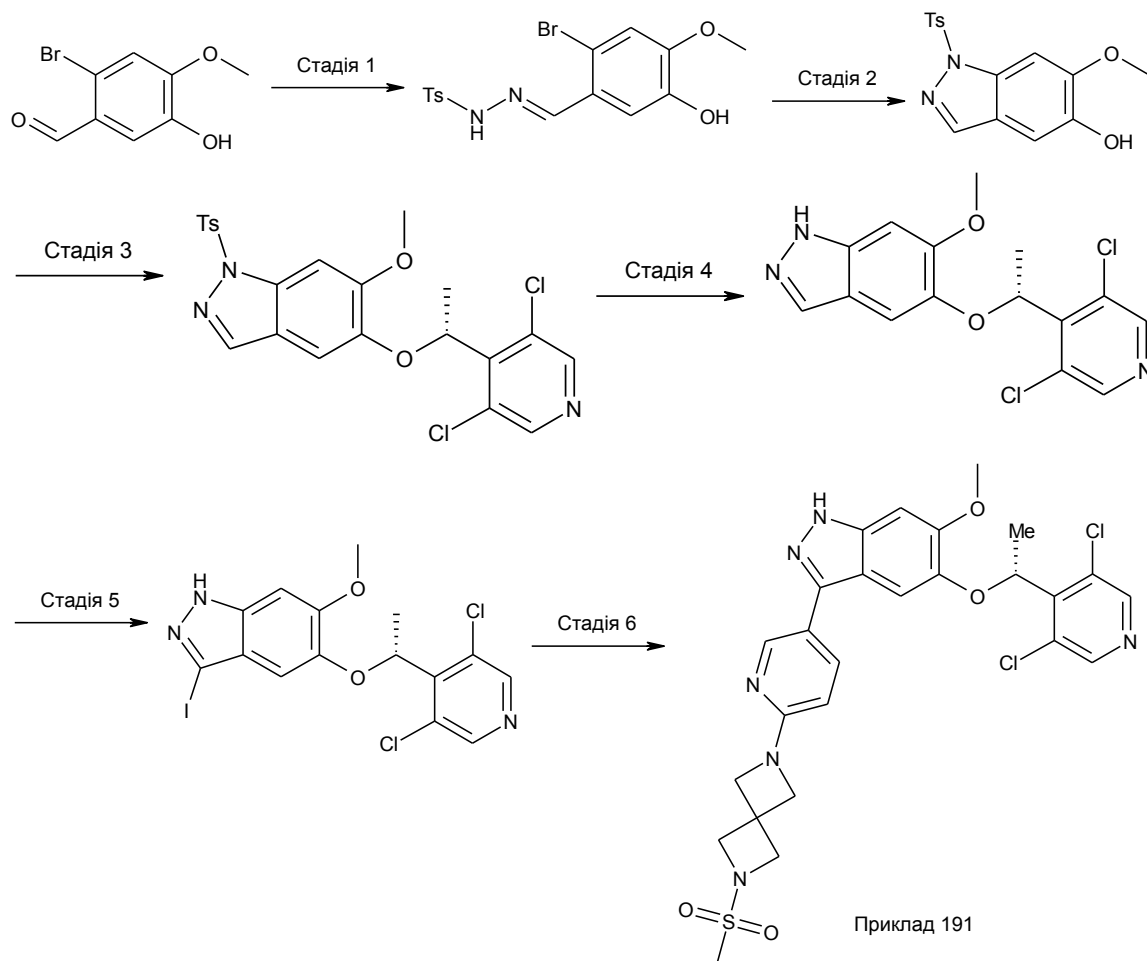
Приклад 170 5-[(1R)-1-(2,6-дихлорфеніл)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=558,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,95$ (с, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 7,85 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,14 (д, $J=2,0$ 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), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)
Приклад 171 4-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піразол-1-іл]тіан 1,1-діоксид		РХМС: $m/z=473,1$ (M+H) (вільна основа); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,64$ (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)
Приклад 172 5-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=526,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,98$ (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)
Приклад 173 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піролідин-1-іл-піридин-3-карбонітрил		РХМС: $m/z=430,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,12$ (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-дихлорпіридазин-4-іл)етанолу і (S)-1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанолу.

Стадія 1. 1-(3,5-Дихлорпіридазин-4-іл)етенон. До розчину 3,5-дихлорпіридазину (25,0 г, 168,9 ммоль), 2-оксопропанової кислоти (18,6 г, 202,7 ммоль) в MeCN (200 мл)/H₂O (200 мл) додають AgNO₃ (5,74 г, 33,8 ммоль) і K₂S₂O₈ (68,4 г, 253,4 ммоль). Суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 8 год. Після завершення реакції MeCN видаляють у вакуумі і отриманий водний розчин доводять до рН=7-8 насиченим водним NaHCO₃. Розчин екстрагують етилацетатом (400 мл×2). Органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат/ПЕ=1:4) з отриманням ясно-жовтої твердої речовини (14,0 г, 43 % вихід). РХМС=191 (M+1).

Стадія 2. До розчину 1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанону (14,0 г, 73,3 ммоль) в MeOH (30 мл) додають NaBH₄ (3,06 г, 80,6 ммоль) при -10 °С і перемішують протягом 10 хв. Після завершення реакції розчин додають до ДХМ (300 мл)/насиченого NH₄Cl (100 мл). Органічний шар відділяють, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат/ПЕ= 1:3) з отриманням рацемату, який розділяють хіральною ВЕРХ з отриманням (R)-1-(3,5-

дихлорпіридазин-4-іл)етанолу (4,0 г, 28,6; $[\alpha]_D^{+8,1}$) і (S)-1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етанолу (3,4 г, 24,3 %; $[\alpha]_D^{-11,9}$) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^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); $\text{PXMC}=193,1$ ($\text{M}+1$).



Приклад 191. 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол.

Стадія 1. (E)-N'-(2-Бром-5-гідрокси-4-метоксибензиліден)-4-метилбензолсульфоногідрозид. п-Толуолсульфоніл гідрозид (0,56 г, 3,0 ммоль, 1,0 екв.) додають до розчину 2-бром-5-гідрокси-4-метокси-бензальдегіду (0,7 г, 3,0 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (7,0 мл) при к. т. Отриману суміш нагрівають при 60 °С протягом 2 год. Реакцію охолоджують до кт і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), потім додають гептан (80 мл) з отриманням ясно-жовтої твердої речовини (1,21 г, 100 %). PXMC : $m/z=399,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадія 2. 6-Метокси-1-тозил-1H-індазол-5-ол. Оксид міді(I) (0,22 г, 1,5 ммоль, 0,5 екв.) додають до розчину (E)-N'-(2-бром-5-гідрокси-4-метоксибензиліден)-4-метилбензолсульфоногідрозиду (1,2 г, 3,0 ммоль, 1,0 екв.) в ізоаміловому спирті (30 мл) при кімнатній температурі. Після нагрівання при 132 °С протягом 2 годин суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (80 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у силікагель (8,0 г) і очищують на автоматизованій системі очищення Biotage (Biotage Sfär Silica, 50 g; 0 % - 100 % етилацетат в гептані) з отриманням ясно-жовтої твердої речовини (0,66 г, 70 % вихід). PXMC : $m/z=319,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

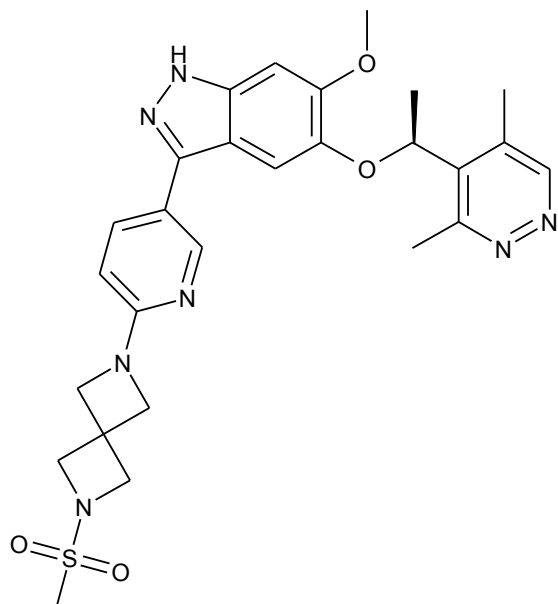
Стадія 3. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-1-тозил-1H-індазол. (1S)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етил]метансульфонат (0,57 г, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) і карбонат цезію (1,03 г, 3,2 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину 6-метокси-1-тозил-1H-індазол-5-олу (0,67 г, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (21 мл) при кімнатній температурі. Після нагрівання при 90 °C протягом ночі суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують в силікагель (6,0 г) при зниженому тиску. Продукт очищують на автоматизованій системі очищення Biotage (діоксид кремнію Sorbtech, 40 г), елюючи градієнтом 0 % - 60 % етилацетат у гептані з отриманням білої твердої речовини (0,71 г, 70 % вихід). РХМС $m/z=492,1$ (M+H).

Стадія 4. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-1H-індазол. 1M Фторид тетрабутиламонію в ТГФ (7,2 мл, 7,2 ммоль, 18,0 екв.) додають до розчину (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-1-тозил-1H-індазолу (0,20 г, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) в тетрагідрофурані (4 мл) при кімнатній температурі. Після нагрівання при 50 °C протягом 4 днів розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок концентрують у силікагелі (2,0 г) і очищують на автоматизованій системі очищення Biotage (діоксид кремнію Sorbtech, 12 г), елюючи градієнтом 0 % - 100 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (74,7 мг, 54 %). РХМС $m/z=338,0$ (M+H).

Стадія 5. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-6-метокси-1H-індазол. Гідроксид калію (27,9 мг, 0,50 ммоль, 2,25 екв.) і йод (84,1 мг, 0,33 ммоль, 1,5 екв.) додають до розчину (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-1H-індазолу (74,7 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) в N,N-диметилформаміді (2,2 мл) при 0 °C. Отриману суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакцію розбавляють етилацетатом (10 мл) і промивають водою (4×5 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і концентрують в силікагелі (1,5 г) при зниженому тиску. Продукт очищують на автоматизованій системі очищення Biotage (діоксид кремнію Sorbtech, 12 г), елюючи градієнтом 0 % - 100 % етилацетат в гептані з отриманням не зовсім білої твердої речовини (80 мг, 77 %). РХМС $m/z=463,9$ (M+H).

Стадія 6. (R)-5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол. Суміш (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-йод-6-метокси-1H-індазолу (80 мг, 0,17 ммоль, 1,0 екв.), 2-метилсульфоніл-6-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептану (71,9 мг, 0,19 ммоль, 1,1 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (20,0 мг, 0,02 моль, 0,1 екв.) і карбонату калію (47,6 мг, 0,35 ммоль, 2,0 екв.) в 1,4-діоксані (4,0 мл) і воді (0,4 мл) продувають азотом протягом 10 хвилин. Після нагрівання протягом 10 годин при 100 °C реакцію охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (10 мл) і промивають водою (4 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску в силікагель (1 г). Продукт очищують на автоматизованій системі очищення Biotage (діоксид кремнію Sorbtech, 4 г), елюючи градієнтом 0 % - 100 % етилацетат в гептані, потім градієнтом 0 % - 10 % метанол в етилацетаті з отриманням білої твердої речовини (31,0 мг, 31 % вихід, 98,1 %). РХМС $m/z=589,1$ (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).

Приклад 192. 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол

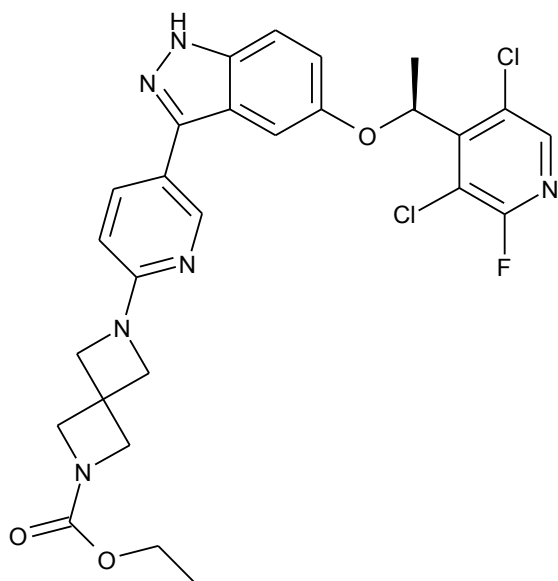


Стадія 1. 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (150 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) і 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (86 мг, 0,38 ммоль, 1,3 екв.) в діоксані (4 мл) і воді (0,4 мл) додають K₂CO₃ (122 мг, 0,88 ммоль, 3,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0,030 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при 90 °С під захистом N₂. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=30/1) з отриманням продукту у вигляді коричневої твердої речовини (130 мг, 92 %). РХМС m/z=478,4 (M+1).

Стадія 2: 5-[(1S)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину продукту зі стадії 1 (130 мг, 0,27 ммоль) і 2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептану, солі ТФК (95 мг, 0,33 моль) в ДМСО (5 мл) додають DIEA (176 мг, 1,36 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 100 °С. Після завершення реакції суміш розбавляють EtOAc (20 мл) і промивають насиченим розчином солі (20 мл×3). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=20/1) з отриманням коричневої твердої речовини (122 мг, 69,6 %). РХМС m/z=634,4 (M+1).

Стадія 3. 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол. До розчину продукту зі стадії 2 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (4 мл) додають ТФК (1 мл), перемішують при кт протягом 3 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт обробляють MeOH (3 мл), і додають надлишок NaHCO₃. Суміш перемішують протягом 20 хвилин, потім додають ДХМ (30 мл). Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат концентрують. Залишок очищують преп-ВЕРХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, YMC-Actus; елюювання градієнтом 35 % MeCN у воді до 50 % MeCN у воді протягом періоду 8 хв., де обидва розчинники містять 0,05 % NH₃.H₂O) з отриманням ясно-червоної твердої речовини (30,4 мг, 35 %). РХМС 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), 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).

Приклад 193. Етил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат

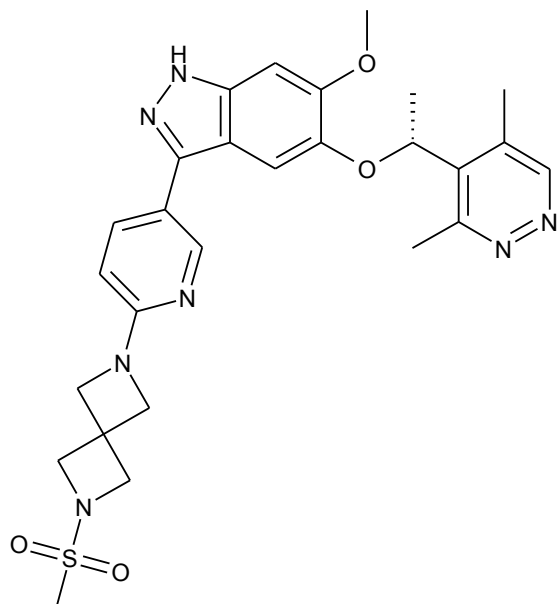


Стадія 1. [6-(2-етоксикарбоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]боронова кислота. До розчину етил 2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату, солі ТФК (400 мг, 2,35 ммоль, 1,0 екв.) і 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (524 мг, 2,35 ммоль, 1,0 екв.) в ДМСО (6 мл) додають DIEA (1,52 г, 11,75 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при 110 °С. Після завершення реакції суміш розбавляють EtOAc (100 мл) і промивають насиченим розчином солі (50 мл×3). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/МеОН=20/1) з отриманням жовтого масла (150 мг, 17 %). РХМС m/z=292 (M+1).

Стадія 2. Етил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етокси]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. До розчину 5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етокси]-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (138 мг, 0,26 ммоль, 1,0 екв.) і [6-(2-етоксикарбоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]боронової кислоти (75 мг, 0,26 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (2 мл) і воді (0,2 мл) додають K₂CO₃ (71 мг, 0,52 ммоль, 2,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 0,026 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 90 °С під захистом N₂. Після завершення реакції суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/МеОН=30/1) з отриманням жовтого масла (75 мг, 44,4 %). РХМС m/z=655,3 (M+1).

Стадія 3. Етил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етокси]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. До розчину продукту зі стадії 2 (70 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (2 мл) додають ТФК (1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при кімнатній температурі. Після завершення реакції суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт обробляють МеОН (3 мл), NaHCO₃ (надлишок) додають до розчину і перемішують протягом 20 хвилин при кт, потім додають ДХМ (20 мл). Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/МеОН=10/1) з отриманням білої твердої речовини (25,3 мг, 41,5 %). РХМС 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).

Приклад 194. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол

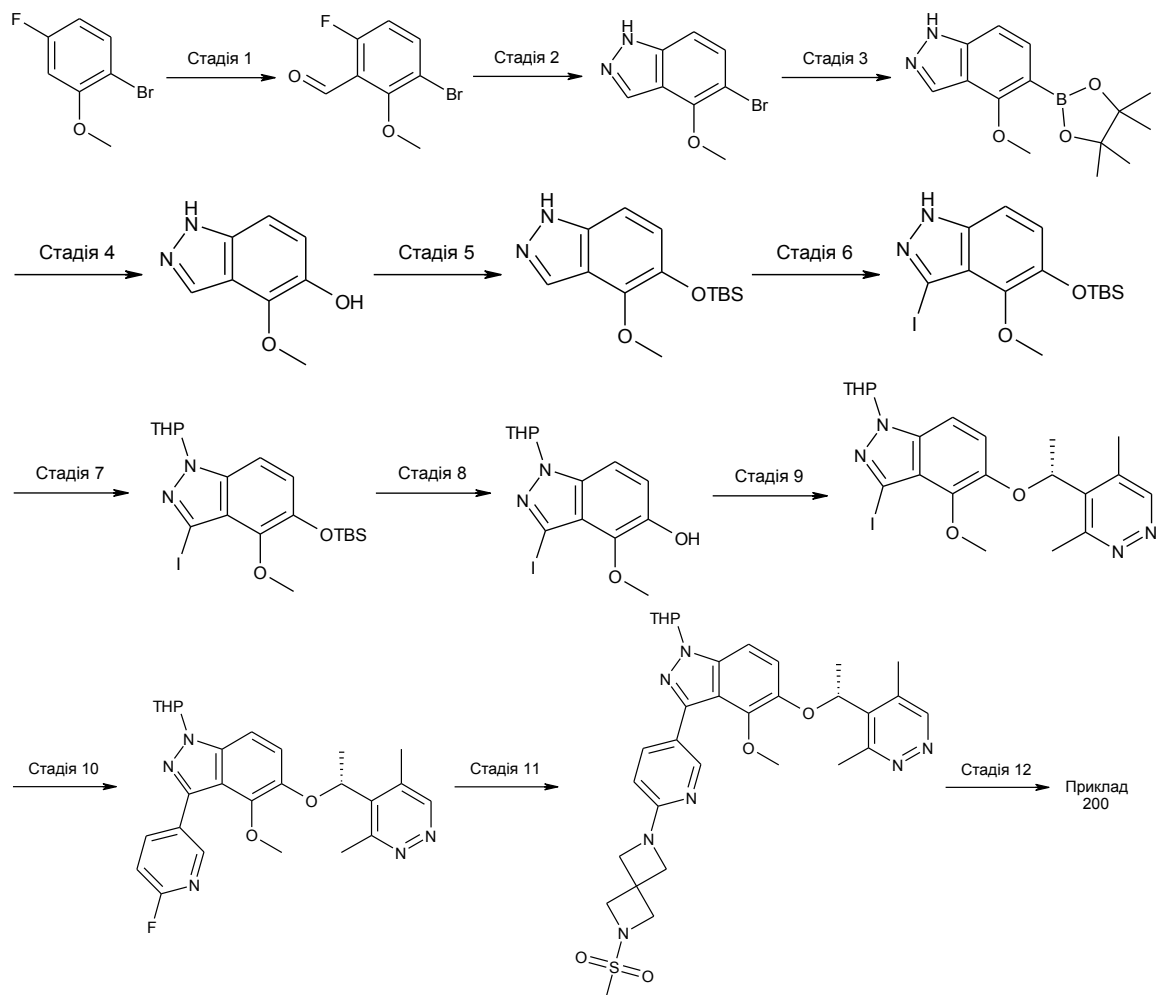


Стадія 1. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (135 мг, 0,27 ммоль, 1,0 екв.) і 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (89 мг, 0,40 ммоль, 1,5 екв.) в діоксані (2,0 мл) і H₂O (0,2 мл) додають K₂CO₃ (110 мг, 0,81 ммоль, 3,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 20 % маси.) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 2 год. при 90 °C під захистом N₂. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=20/1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (120 мг, 94,6 %). РХМС m/z=478,3 (M+1).

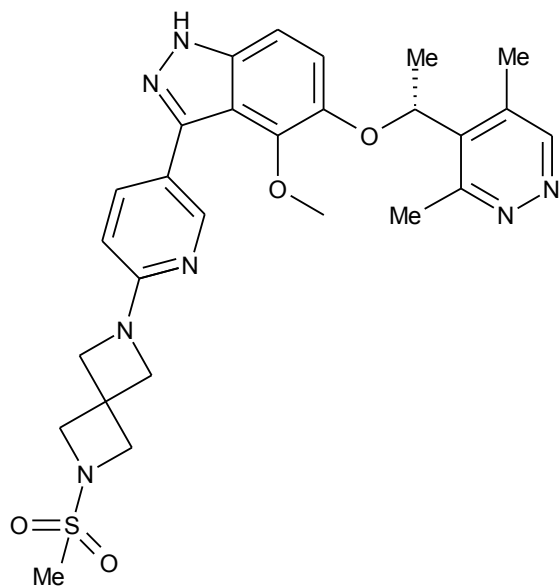
Стадія 2. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину Прикладу 79с (110 мг, 0,230 ммоль, 1,0 екв.) і 2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептану, солі ТФК (100 мг, 0,345 ммоль) в ДМСО (3 мл) додають DIEA (148 мг, 1,15 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 110 °C. Після завершення реакції суміш розбавляють EtOAc (10 мл) і промивають насиченим розчином солі (10 мл×5). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=20/1) з отриманням жовтої твердої речовини (93 мг, 63,7 %). РХМС m/z=634,4 (M+1).

Стадія 3. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол. До розчину продукту зі стадії 2 (83 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (2 мл) додають ТФК (0,4 мл). Розчин перемішують при кт протягом 3 год. Після завершення реакції суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт підлугуюють насиченим розчином NaHCO₃, і потім екстрагують в ДХМ (20 мл×3).

Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл×2), сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок очищують преп-ВЕРХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20×150 мм, YMC-Actus; елюювання градієнтом 15 % MeCN у воді до 30 % MeCN у воді протягом періоду 11 хв., обидва розчинники містять 0,05 % NH₃.H₂O) з отриманням білої твердої речовини (40,6 мг, 56,2 %). РХМС: 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).



Приклад 200. 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол



Стадія 1. 3-Бром-6-фтор-2-метокси-бензалдегід. До розчину 1-бром-4-фтор-2-метокси-бензол (85,0 г, 0,42 моль, 1,0 екв.) в ТГФ (1 л) додають LDA (2 моль/л, 250 мл, 0,50 моль, 1,2 екв.) по краплях протягом 30 хв. при -70 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год.

при тій же температурі. Потім ДМФ (42,4 г, 0,58 моль, 1,4 екв.) додають до розчину по краплях при -70 °С. Реакційну суміш перемішують протягом ще 2 год. при тій же температурі. Реакційну суміш потім гасять водним розчином HCl (4 моль/л, 300 мл) і екстрагують етилацетатом (300 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають H₂O (500 мл), насиченим розчином солі (500 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/10) з отриманням ясно-жовтої твердої речовини (80,0 г, 82,8 % вихід). РХМС m/z=233 (M+1).

Стадія 2. 5-Бром-4-метоксі-1H-індазол. До розчину 3-бром-6-фтор-2-метокси-бензальдегіду (38,0 г, 0,16 моль) в ДМСО (450 мл) додають N₂H₄·H₂O (57,1 г, 1,14 моль, 7,0 екв.). Суміш нагрівають до 125 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють H₂O (1 л), і екстрагують етилацетатом (500 мл×3). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюють етилацетатом/петролейним ефіром (1/10) з отриманням коричневої твердої речовини (5,0 г, 13,5 %). РХМС m/z=227,1 (M+1).

Стадія 3. 4-Метоксі-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол. До розчину 5-бром-4-метоксі-1H-індазолу (2,5 г, 11,0 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (50 мл) додають KOAc (3,24 г, 33,0 ммоль, 3,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂ (1,6 г, 2,2 ммоль, 0,2 екв.). Суміш перемішують протягом 24 год. при 90 °С і потім концентрують з отриманням коричневого неочищеного продукту (3,5 г); РХМС m/z=275,2 (M+1). Цей продукт використовують безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4. 4-Метоксі-1H-індазол-5-ол. Розчин 4-метоксі-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу (3,5 г) в ТГФ (20 мл) додають NaOH (0,4 г) і H₂O₂ (30 % водн., 3,7 г) при 0 °С. Отриману суміш перемішують при кт протягом 2 год., гасять 50 мл насиченого водного NaHSO₃ (30 мл), і потім екстрагують етилацетатом (30 мл×3). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюють етилацетатом/петролейним ефіром (1:1) з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (700 мг, 38,8 % вихід). РХМС m/z=165 (M+1).

Стадія 5. трет-Бутил-[(4-метоксі-1H-індазол-5-іл)окси]-диметил-силан. До розчину 4-метоксі-1H-індазол-5-олу (0,86 г, 5,2 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (10 мл) додають TBSCl (1,73 г, 21 ммоль, 4,0 екв.) і імідазол (1,43 г, 21 ммоль, 4 екв.). Отриману суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш гасять 50 мл H₂O і екстрагують етилацетатом (50 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (етилацетат/петролейний ефір =1:1) з отриманням жовтої твердої речовини (800 мг, 54,9 % вихід). РХМС m/z=279,2 (M+1).

Стадія 6. трет-бутил-[(3-йод-4-метоксі-1H-індазол-5-іл)окси]-диметил-силан. До розчину трет-бутил-[(4-метоксі-1H-індазол-5-іл)окси]-диметил-силану (0,74 г, 2,66 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФ (15 мл) додають NIS (598 мг, 2,66 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішують протягом 3 год. при 0 °С. Реакційну суміш потім розбавляють H₂O (50 мл), і екстрагують етилацетатом (50 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають водою (30 мл), насиченим розчином солі (30 мл), потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюють етилацетатом/петролейним ефіром (5:1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (570 мг, 53 %). РХМС m/z=405,1 (M+1).

Стадія 7. трет-Бутил-(3-йод-4-метоксі-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-іл)окси-диметил-силан. До розчину трет-бутил-[(3-йод-4-метоксі-1H-індазол-5-іл)окси]-диметил-силану (0,58 г, 1,43 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (15 мл) додають 3,4-дигідро-2H-піран (241 мг, 2,87 ммоль, 2,0 екв.) і TsOH (74 мг, 0,43 моль, 0,3 екв.) при 25 °С. Отриману суміш перемішують протягом 16 год. при 50 °С, гасять 50 мл води і екстрагують етилацетатом (30 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають водою (30 мл), насиченим розчином солі (30 мл), сушать над

Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюють етилацетатом/петролейним ефіром (10:1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (500 мг, 82,8 %). РХМС m/z=489,2 (M+1).

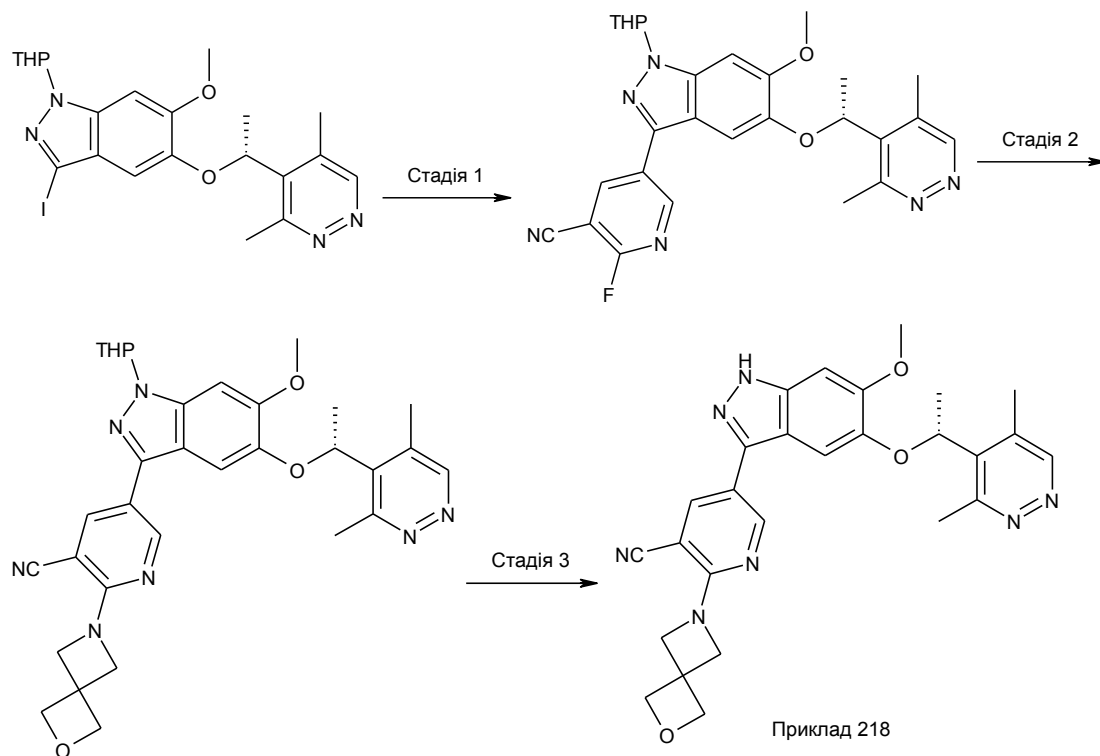
Стадія 8. 3-Йод-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-ол. До розчину трет-бутил-(3-йод-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-іл)окси-диметил-силану (0,8 г, 1,64 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (15 мл) додають ТВАФ (1 моль/л в ТГФ, 1,8 мл, 1,8 ммоль, 1,1 екв.) при кт. Отриману суміш перемішують при кт протягом 5 год., розбавляють H₂O (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюють етилацетатом/петролейним ефіром (5:1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (450 мг, 73,4 %). РХМС m/z=375,1 (M+1).

Стадія 9. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 3-йод-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-5-олу (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (2 мл) додають PPh₃ (70 мг, 0,26 ммоль, 2,0 екв.) і DEAD (35 мг, 0,2 ммоль, 1,4 екв.) при 0 °С. Суміш нагрівають до кт, перемішують протягом 16 год. і потім концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (етилацетат/петролейний ефір=1:2) з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (40 мг, 58,9 %). РХМС m/z=509,2 (M+1).

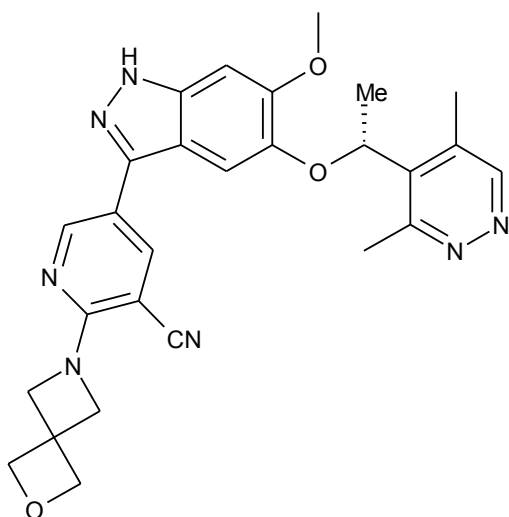
Стадія 10: 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (90 мг, 0,18 ммоль) в діоксані (4 мл) і H₂O (0,4 мл) додають 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (59 мг, 0,27 ммоль, 1,5 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,055 ммоль, 0,3 екв.) і K₂CO₃ (49 мг, 0,36 ммоль, 2,0 екв.) при 25 °С під захистом N₂. Отриману суміш перемішують при 100 °С протягом 2 год., охолоджують до кт, розбавляють 10 мл води і екстрагують етилацетатом (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають водою (20 мл), насиченим розчином солі (20 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (етилацетат/петролейний ефір=3:1) з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (70 мг, 82,8 %). РХМС m/z=478,3 (M+1).

Стадія 11. 5-[(1R)-1-(3,5-Диметилпіридазин-4-іл)етокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-(6-фтор-3-піридил)-4-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.) в ДМСО (4 мл) додають 2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан (182 мг, 0,66 ммоль, 4,4 екв.) і DIEA (190 мг, 1,5 ммоль, 10 екв.) при 25 °С. Отриману суміш перемішують при 130 °С протягом 10 год., охолоджують до кт і гасять водою (15 мл). Осад збирають фільтрацією, промивають водою і сушать під вакуумом з отриманням коричневої твердої речовини (70 мг, 75,4 %). РХМС m/z=634,4 (M+1).

Стадія 12: 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (3 мл) додають ТФК (1 мл) при кт. Отриману суміш перемішують при кт протягом 10 год. Розчинник концентрують і отриману суміш розбавляють ДХМ/MeOH (5:1, 3 мл). Додають твердий NaHCO₃, і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат концентрують під вакуумом. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ:MeOH=20:1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (22,7 мг, 26,5 %). РХМС: 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).



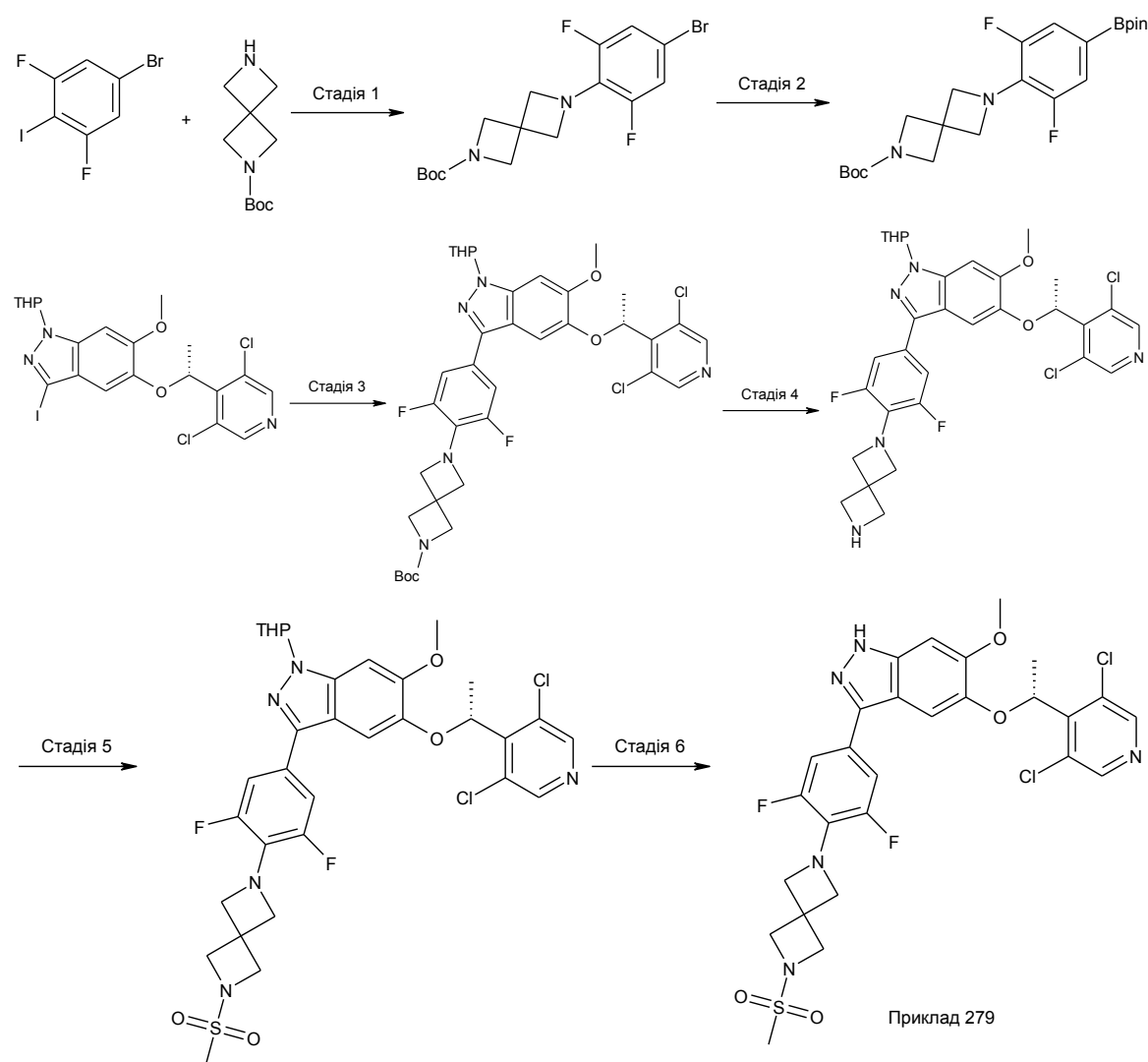
Приклад 218. (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-іл)нікотинонітрил



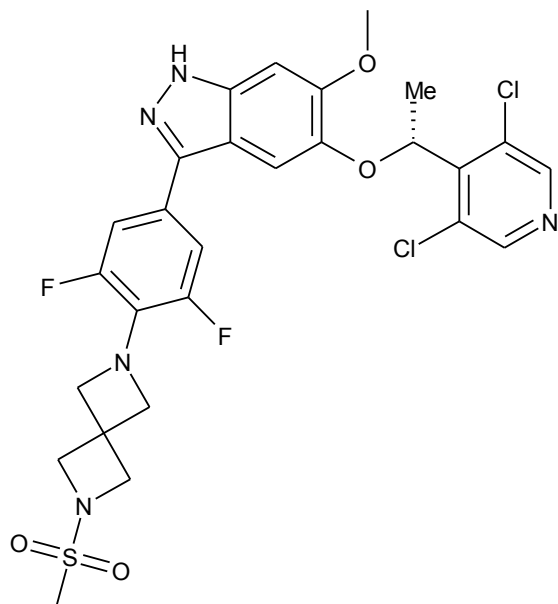
Стадія 1. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метоксі-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-фтор-піридин-3-карбонітрил. Цю проміжну сполуку синтезують із застосуванням 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-2-іл)піридин-3-карбонітрилу і 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-йод-6-метоксі-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу із застосуванням умов, описаних раніше.

Стадія 2. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метоксі-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-фтор-піридин-3-карбонітрил. До розчину 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метоксі-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-фтор-піридин-3-карбонітрилу (150 мг, 0,298 ммоль, 1,0 екв.) і 2-окса-6-азаспіро[3,3]гептану, солі щавелевої кислоти (84 мг, 0,447 ммоль) в ДМСО (3 мл) додають DIEA (192 мг, 1,49 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 6 год. при 100 °С. Після завершення реакції суміш розбавляють

EtOAc (60 мл) і промивають насиченим розчином солі (20 мл×2). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням жовтої твердої речовини (100 мг, 57,6 %). РХМС m/z=582,4 (M+1).
 Стадія 3. (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метокси-1H-індазол-3-іл)-2-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-іл)нікотинонітрил. До розчину 5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2-фторпіридин-3-карбонітрилу (90 мг, 0,155 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (1 мл) додають ТФК (0,4 мл). Розчин перемішують при кт протягом 2 год. і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт підлогувають насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагують ДХМ (30 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл×2), сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Залишок очищують преп-ВЕРХ (Prep-C18, 5 мкм Triart колонка, 20 × 150 мм, УМС-Actus; елюювання градієнтом 20 % MeCN у воді до 45 % MeCN у воді протягом періоду більше 11 хв., обидва розчинники містять 0,05 % NH₃.H₂O) з отриманням білої твердої речовини (20,3 мг, 26,4 %). РХМС: m/z=498,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-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).



Приклад 279. (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)феніл)-6-метокси-1H-індазол



Стадія 1. трет-бутил 6-(4-бром-2,6-дифтор-феніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. До розчину 5-бром-1,3-дифтор-2-йод-бензолу (1,0 г, 3,14 ммоль, 1,0 екв.) і трет-бутил 2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату, оксилату (1,1 г, 3,76 ммоль, 1,2 екв.) в діоксані (20 мл) додають Xantphos (151 мг, 0,31 ммоль, 0,1 екв.), Pd2(dba)3 (146 мг, 0,16 ммоль, 0,05 екв.) і Cs2CO3 (2,04 г, 6,28 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішують при 100 °С протягом 3 год. під захистом N2. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють 50 мл води і екстрагують EtOAc (20 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають водою (30 мл), насиченим розчином солі (30 мл), сушать над Na2SO4 і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc=10/1) з отриманням білої твердої речовини (900 мг, 73,73 % вихід). РХМС m/z=389,2 (M+1).

Стадія 2. трет-бутил 6-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. До розчину трет-бутил 6-(4-бром-2,6-дифтор-феніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату (860 мг, 2,21 ммоль, 1,0 екв.) і BPD (673 мг, 2,65 ммоль, 1,2 екв.) в діоксані (20 мл) додають KOAc (433 мг, 4,42 ммоль, 2,0 екв.) і Pd(dppf)Cl2 (81 мг, 0,11 ммоль, 0,05 екв.) при 25 °С. Отриману суміш перемішують при 100 °С протягом 3 год. під захистом N2. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють 50 мл води і екстрагують EtOAc (30 мл×2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na2SO4 і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc=10/1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (550 мг, 57,05 % вихід). РХМС m/z=437,3 (M+1).

Стадія 3. трет-бутил 6-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат. До розчину трет-бутил 6-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату (176 мг, 0,403 ммоль, 1,2 екв.) і 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-йод-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (185 мг, 0,336 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (6 мл) і H2O (0,6 мл) додають K2CO3 (93 мг, 0,672 ммоль, 2,0 екв.) і Pd(dppf)Cl2 (50 мг, 0,067 ммоль, 0,2 екв.) при 25 °С, отриману суміш перемішують при 100 °С протягом 2 год. під захистом N2. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють 20 мл води, екстрагують EtOAc (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл×2), сушать над Na2SO4, і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують

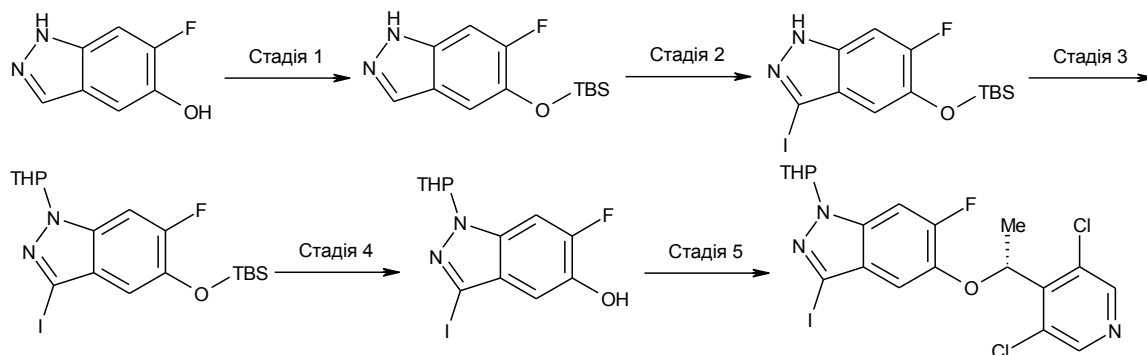
хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc=4/1) з отриманням білої твердої речовини (180 мг, 74 %). РХМС $m/z=730,3$ (M+1).

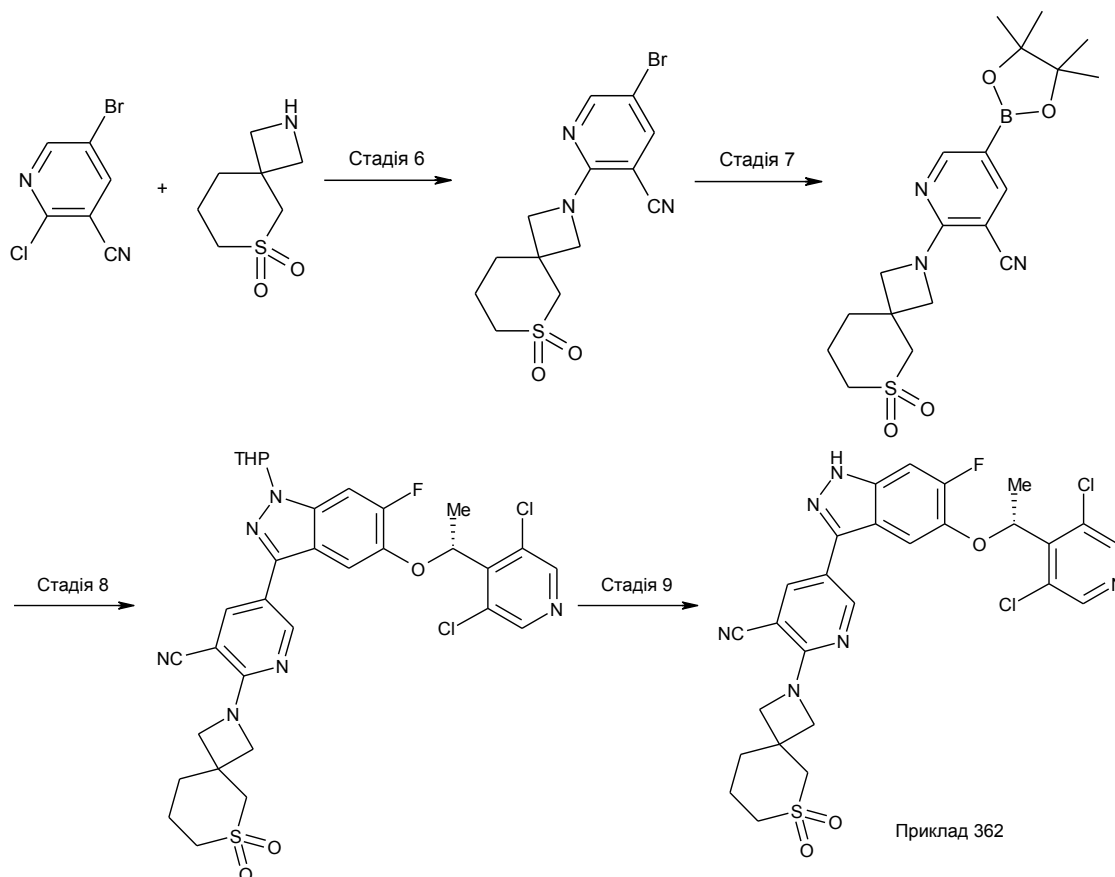
Стадія 4. 3-[4-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3,5-дифтор-феніл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину трет-бутил 6-[4-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату (120 мг, 0,165 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (3 мл) додають TMSOTf (370 мг, 1,65 ммоль, 10,0 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішують при 25 °C протягом 5 год. Після завершення реакційну суміш гасять водним NaHCO₃ (20 мл) і екстрагують ДХМ (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл×2), сушать над Na₂SO₄, і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=15/1) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (120 мг). РХМС $m/z=630,3$ (M+1).

Стадія 5. 5-[(1R)-1-(3,5-Дихлор-4-піридил)етокси]-3-[3,5-дифтор-4-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)феніл]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазол. До розчину 3-[4-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3,5-дифтор-феніл]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (120 мг, неочищений) в ДХМ (3 мл) додають MsCl (40 мг, 0,35 ммоль, 1,8 екв.) і TEA (84 мг, 0,83 ммоль, 4,4 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішують при 0 °C протягом 3 год. Після завершення реакційну суміш гасять H₂O (20 мл) і екстрагують ДХМ (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл), сушать над Na₂SO₄, і концентрують при зниженому тиску.

Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=20/1) з отриманням у вигляді білої твердої речовини (78 мг, 58,4 % вихід, дві стадії). РХМС $m/z=708,20$ (M+1).

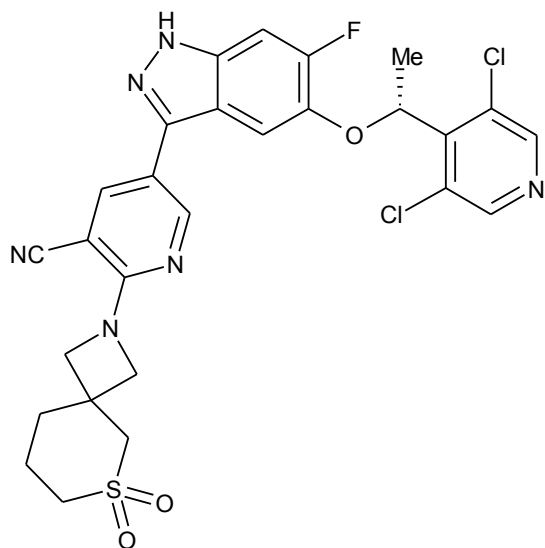
Стадія 6. (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)феніл)-6-метокси-1H-індазол. До розчину 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[3,5-дифтор-4-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)феніл]-6-метокси-1-тетрагідропіран-2-іл-індазолу (73 мг, 0,103 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (4 мл) додають ТФК (1 мл) при 0 °C. Отриману суміш перемішують при 25 °C протягом 3 год. Після завершення реакційний розчин додають до змішаного розчину ДХМ і водного NaHCO₃ по краплях, органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують ДХМ (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл×2), сушать над Na₂SO₄, потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=15/1) з отриманням білої твердої речовини (23,3 мг, 36,3 % вихід). РХМС: $m/z=624,2$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-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).





Приклад 362

Приклад 362. 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(6,6-діоксо-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-1H-індазол. Імідазол (10 г, 148 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (10,7 г, 71 ммоль, 1,2 екв.) послідовно додають при 0 °С до розчину 6-фтор-1H-індазол-5-олу (9 г, 59 ммоль, 1,0 екв.) в N,N-диметилформаміді (59 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляють етилацетатом (120 мл), промивають водою (4×60 мл) і органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням коричневого масла

(15,1 г, 99 %). РХМС (ІЕР) $m/z=267,1$ (M+H). Цей продукт використовують безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-3-йод-1Н-індазол. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-1Н-індазол (15,1 г, 57 ммоль, 1,0 екв.) в дихлорметані (590 мл) обробляють гідроксидом калію (7,5 г, 128 ммоль, 2,25 екв.) і йодом (22,6 г, 85 ммоль, 1,5 екв.) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакцію розбавляють дихлорметаном (1 л) і промивають водою (1 л). Органічний шар відділяють, фільтрують через шар силікагелю (20 г), який промивають 1:1 сумішшю етилацетату в гептані (1 л).

Фільтрат сушать над сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску з отриманням коричневого масла (16,5 г, 71 % неочищений, вихід за 2 стадії). РХМС $m/z=393,0$ (M+H). Цей продукт використовують безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 3. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-3-йод-1Н-індазол (16,5 г, 42 ммоль, 1,0 екв.) в дихлорметані (420 мл) обробляють 3,4-дигідро-2Н-піраном (7,7 мл, 84 ммоль, 2,0 екв.) і р-толуолсульфоною кислотою (0,4 г, 2 ммоль, 0,05 екв.) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакцію розбавляють дихлорметаном (400 мл) і промивають насиченим бікарбонатом натрію (100 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску в силікагель (60 г). Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силікагель), елюючи градієнтом 0-20 % етилацетат в гептані з отриманням жовтого масла (11,2 г, 56 % вихід за 3 стадії). РХМС $m/z=477,1$ (M+H).

Стадія 4. 6-Фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-ол. 5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (11,2 г, 23,5 ммоль, 1,0 екв.) в тетрагідрофурані (235 мл) обробляють 1М фторидом тетрабутиламонію в ТГФ (47 мл, 47 ммоль, 2,0 екв.) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 4 годин реакцію розбавляють дихлорметаном (800 мл) і промивають насиченим бікарбонатом натрію (300 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску в силікагель (30 г). Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силікагель), елюючи градієнтом 0-10 % метанол в дихлорметані з отриманням білої твердої речовини (8,07 г, 95 %). РХМС $m/z=363,0$ (M+H).

Стадія 5. 5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол. Суміш 6-фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-олу (3,0 г, 8,3 ммоль, 1,0 екв.), (1S)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етил]метансульфонату (2,3 г, 8,3 ммоль, 1,0 екв.) і карбонату цезію (4,1 г, 12,4 ммоль, 1,5 екв.) в ацетонітрилі (82 мл) нагрівають при 90 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію розбавляють етилацетатом (200 мл) і промивають водою (200 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску в силікагель (30 г). Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (Biotage Sfär HC, 200 г, силікагель), елюючи градієнтом 0-100 % етилацетат в гептані з отриманням білої твердої речовини (3,0 г, 68 % вихід). РХМС $m/z=M+H$.

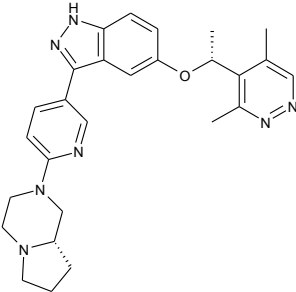
Стадія 6. 5-Бром-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил. Розчин 5-бром-2-хлор-піридин-3-карбонітрилу (327 мг, 1,5 ммоль, 1,0 екв.), 6λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонану 6,6-діоксиду (318 мг, 1,5 ммоль, 1,0 екв.) і N,N-діізопропілетиламініу (1,21 мл, 6,9 ммоль, 4,6 екв.) в ацетонітрилі (8 мл) нагрівають при 60 °С протягом 16 годин, і потім перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 16 годин. Отримані тверді речовини фільтрують і промивають холодним ацетонітрилом (4 мл). Тверду речовину сушать під вакуумом при кімнатній температурі протягом ночі з отриманням білої твердої речовини (399 мг, 74 % вихід). РХМС $m/z=356$ (M+H).

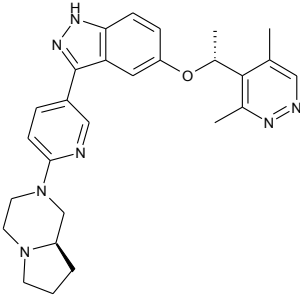
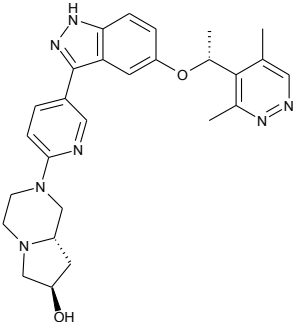
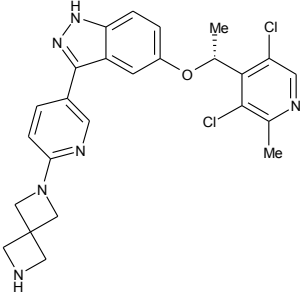
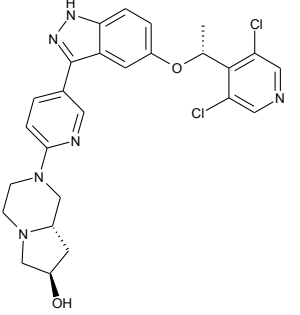
Стадія 7 і Стадія 8. 2-(6,6-діоксо-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-3-карбонітрил і Стадія 8. 5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-

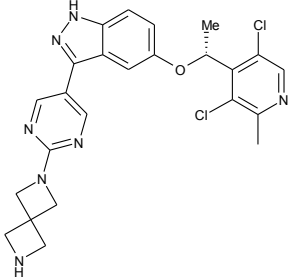
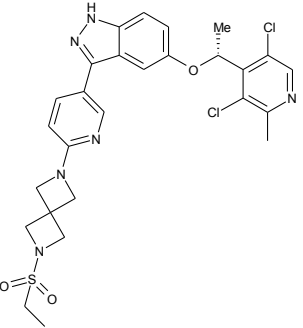
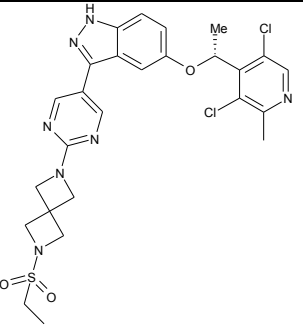
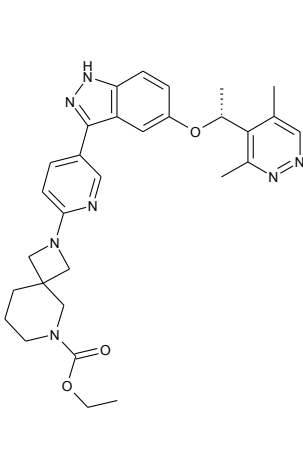
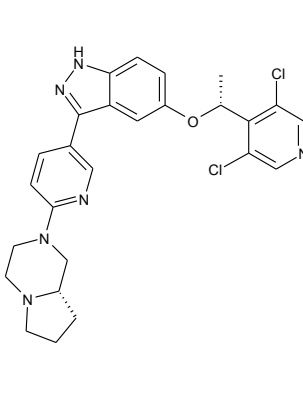
іл)етокси)-6-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил. Розчин 5-бром-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрилу (243 мг, 0,68 ммоль, 1,0 екв.), ацетату калію (81 мг, 0,83 ммоль, 1,2 екв.), біс(пінаколато)диборону (190 мг, 0,75 ммоль, 1,10 екв.) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (35 мг, 0,04 ммоль, 0,07 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) продувають азотом протягом 5 хвилин, потім нагрівають при 97 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (200 мг, 0,37 ммоль, 1,0 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій(II) (19 мг, 0,02 ммоль, 0,07 екв.), карбонат калію (103 мг, 0,75 ммоль, 2,0 екв.) і воду (1,0 мл). Отриману суміш продувають азотом протягом 5 хвилин, потім нагрівають при 90 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом (20 мл) і водою (10 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (2?20 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (25 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (Biotage HC, 50 г колонка з силікагелем), елюючи градієнтом 0-100 % етилацетат в гептані з отриманням не зовсім білої твердої речовини (310 мг, >100 % вихід). РХМС m/z=685 (M+H).

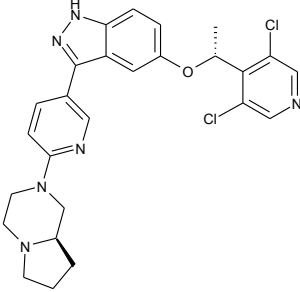
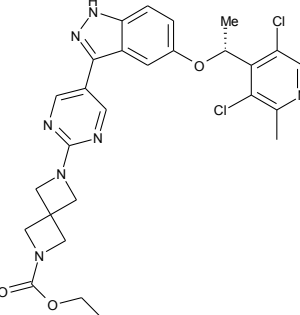
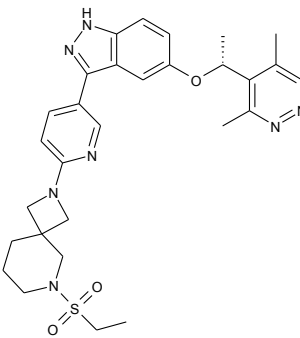
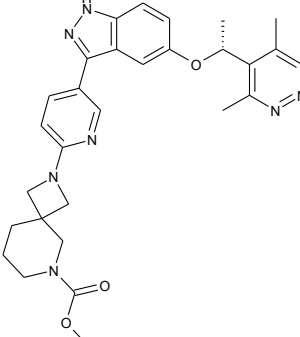
Стадія 9. (R)-5-(5-(1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-1Н-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил. 5-(5-((R)-1-(3,5-Дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил (124 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметані (4 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (3 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять насиченим карбонатом натрію (25 мл) і 6N гідроксидом натрію (20 мл) при 0 °С. Шари розділяють, і водний шар екстрагують дихлорметаном (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують на автоматизованій хроматографічній системі Biotage (RediSep Rf GOLD 100 g HP C18 колонка), елюючи градієнтом 0-90 % ацетонітрил у воді. Фракції продукту концентрують при зниженому тиску і потім осаджують з суміші етилацетату (3 мл), метанолу (0,5 мл), МТВЕ (7 мл) і гептану (15 мл) з отриманням не зовсім білої твердої речовини (88 мг, 81 % вихід, 99,3 % чистота). РХМС m/z=601,1 (M+H); 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,23 (с, 1Н), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,60 (с, 2Н), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=10,9 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,18 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 4,07 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 3,51 (с, 2Н), 3,11-3,00 (м, 2Н), 1,99 (шс, 4Н), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3Н).

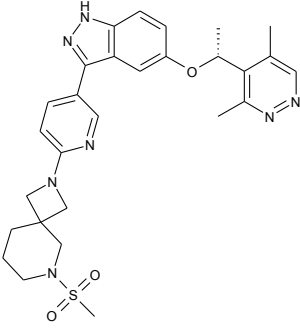
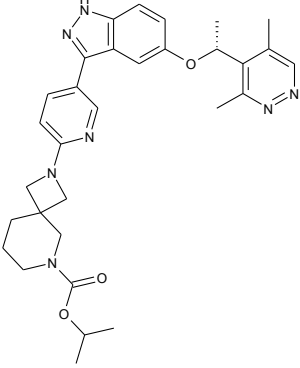
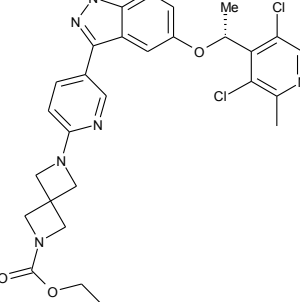
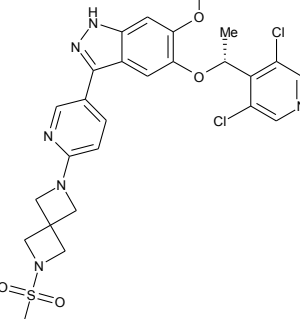
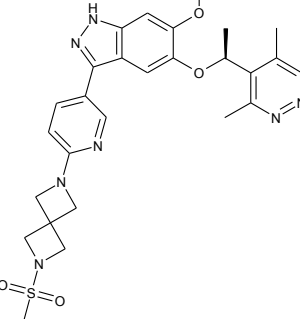
Приклади нижче можуть бути отримані із застосуванням способів і методик, описаних в цьому документі.

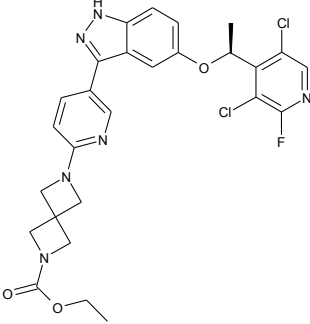
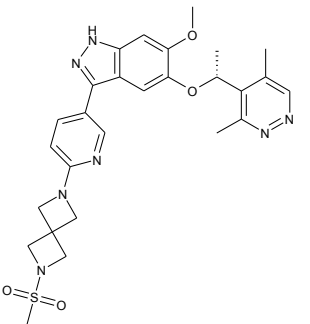
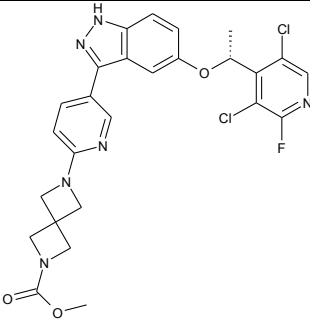
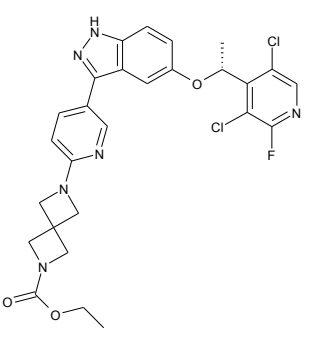
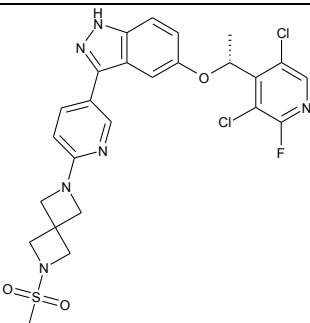
Приклад 174 3-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1Н-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1Н-індазол		РХМС: m/z=470,4 (M+H); 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (шс, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 7,04-7,03 (м, 1Н), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 5,88 (кв, J=6,8 Гц, 1Н), 4,48 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 4,31 (д, J=12,8 Гц, 1Н), 3,10-3,01 (м, 2Н), 2,91 (тд, J=12,0 Гц, 3,2 Гц, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 2,60-2,53 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,16 (тд, J=11,2 Гц, 3,6 Гц, 1Н), 2,07 (кв, J=8,8 Гц, 1Н), 2,00-1,92 (м, 1Н), 1,90-1,82 (м, 1Н),
---	---	--

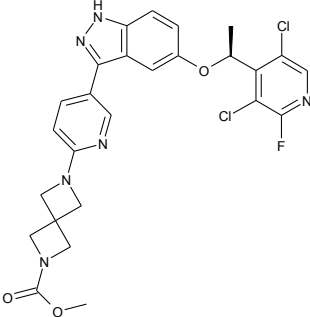
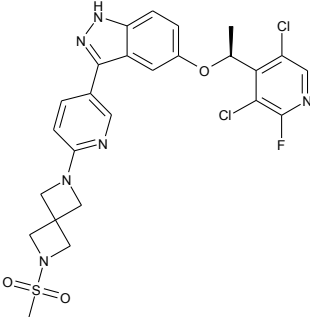
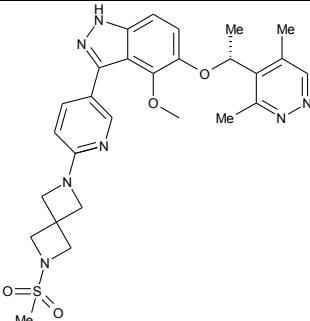
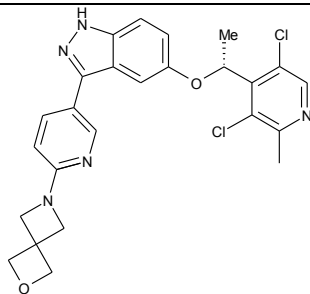
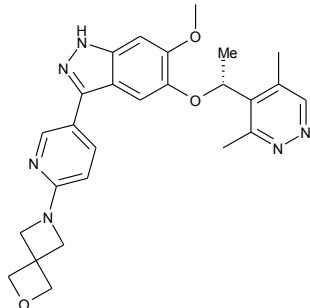
Приклад 175 3-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол		1,78-1,65 (м, 5H), 1,45-1,35 (м, 1H) РХМС: m/z=470,4 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,8 Гц, 1H), 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).
Приклад 176 (7R,8aS)-2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-7-ол		РХМС: 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).
Приклад 177 3-[6-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 178 (7R,8aS)-2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-7-ол		РХМС: 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)

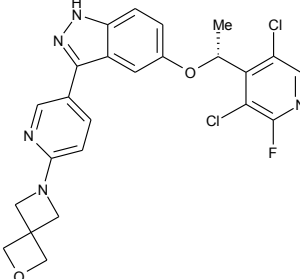
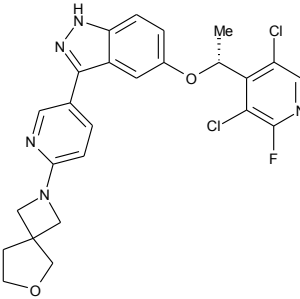
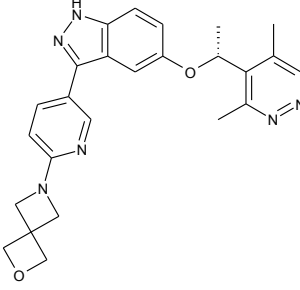
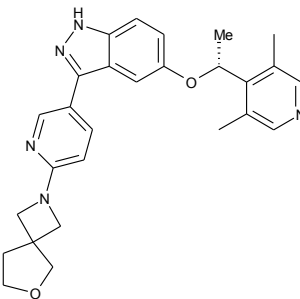
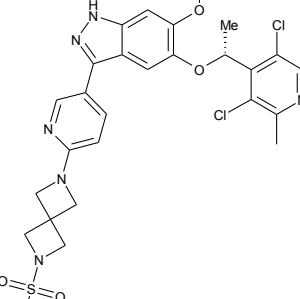
Приклад 179 3-[2-(2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-[[1(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: m/z=496,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,14 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,57 (шс, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,14-6,07 (м, 1H), 4,30 (с, 4H), 4,22 (шс, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Приклад 180 5-[[1(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[6-(2-етилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 181 5-[[1(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[2-(2-етилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 182 етил 2-[5-[5-[[1(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-8-карбоксилат		РХМС: 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, 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).
Приклад 183 3-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-3-піридил]-5-[[1(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: 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).

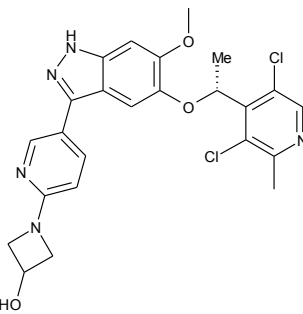
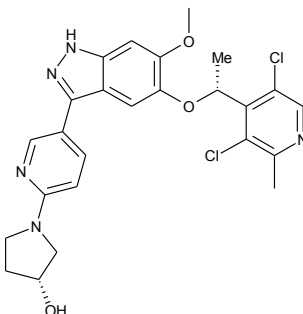
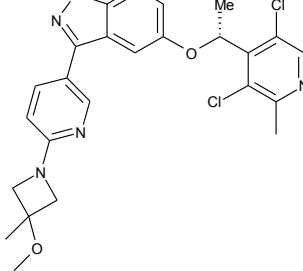
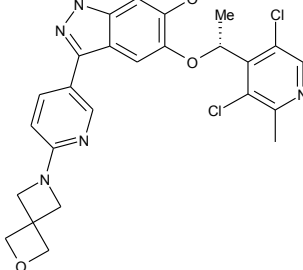
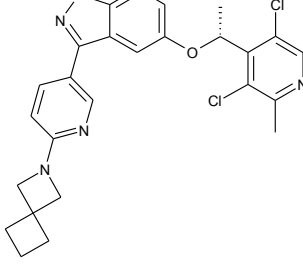
Приклад 184 3-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=509,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,00 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,2$ 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).
Приклад 185 етил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піримідин-2-іл]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: $m/z=568,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,11$ (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, 3H)
Приклад 186 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-3-[6-(8-етилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=562,4$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 187 метил 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-8-карбоксилат		РХМС: $m/z=528,5$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

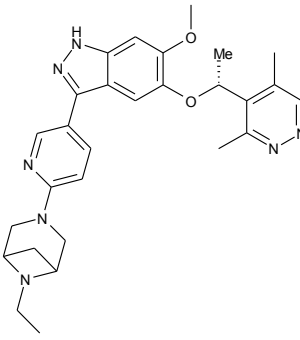
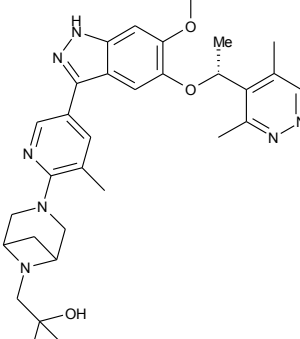
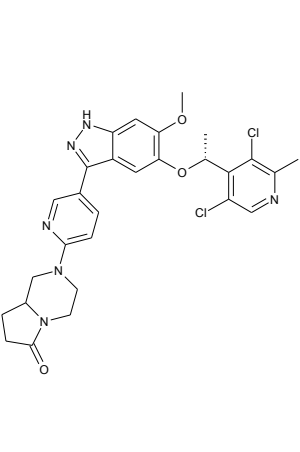
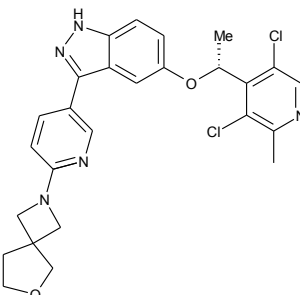
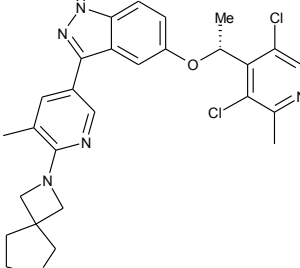
Приклад 188 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-3-[6-(8-метилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=548,4 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,05 (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).
Приклад 189 ізопропіл 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-8-карбоксилат		РХМС: 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).
Приклад 190 етил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: m/z=567 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 191 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=589,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)
Приклад 192 5-[(1S)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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), 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)

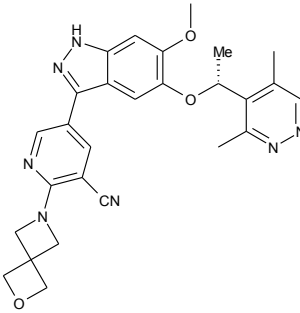
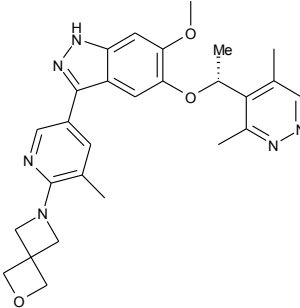
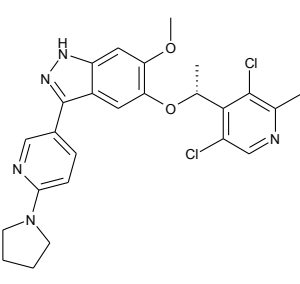
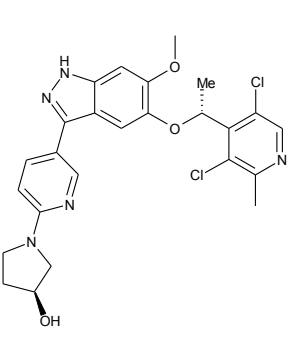
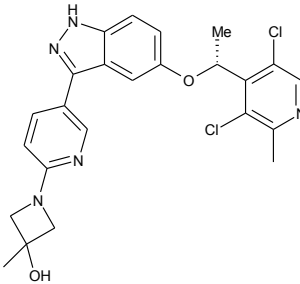
Приклад 193 етил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: m/z=571,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,88 (дд, J=1,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (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).
Приклад 194 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 195 метил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: 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).
Приклад 196 етил 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: m/z=571,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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).
Приклад 197 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=577,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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).

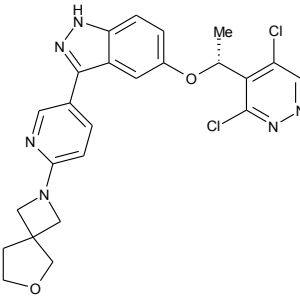
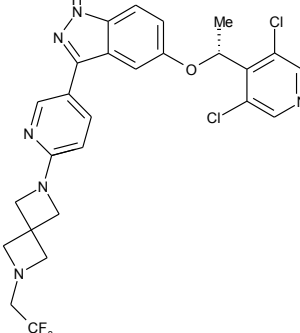
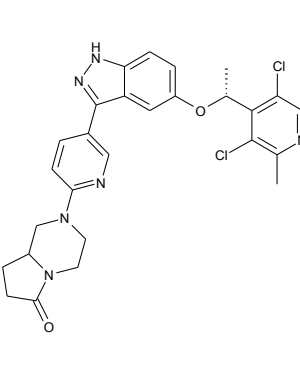
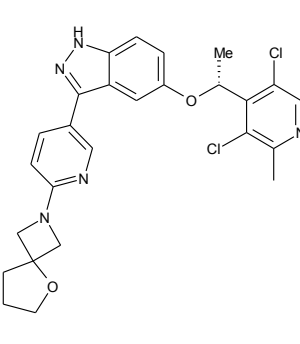
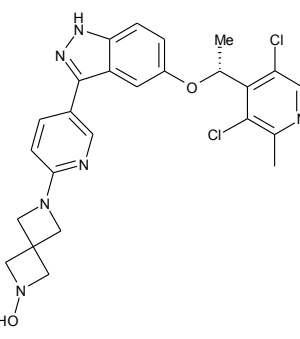
Приклад 198 метил 6-[5-[5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилат		РХМС: $m/z=557,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,02 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 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).
Приклад 199 5-[(1S)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етокси]-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=577,1$ (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), 4,17 (с, 4H), 4,12 (с, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Приклад 200 5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-4-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=550,3$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 201 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: $m/z=496,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 202 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: $m/z=473,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

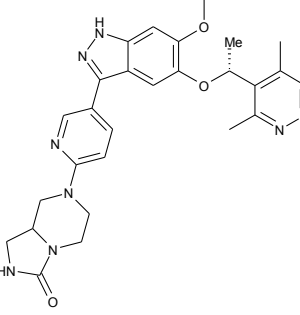
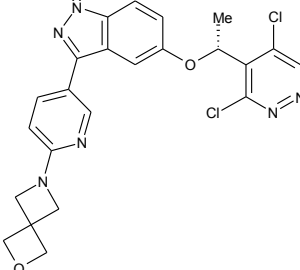
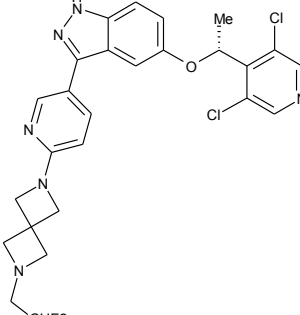
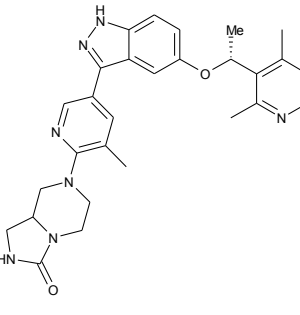
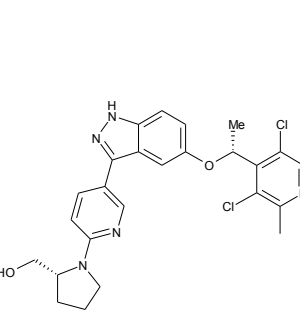
Приклад 203 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-фтор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: m/z=500,13 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,98 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (дд, J=9,2 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), 4,14 (с, 4H), 1,73 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Приклад 204 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-6-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: 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).
Приклад 205 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: 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).
Приклад 206 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-6-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: 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).
Приклад 207 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=603,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=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)

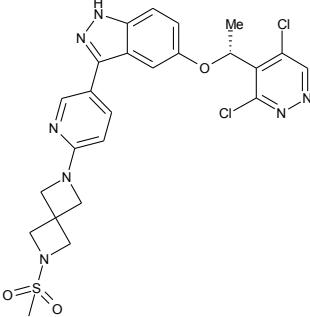
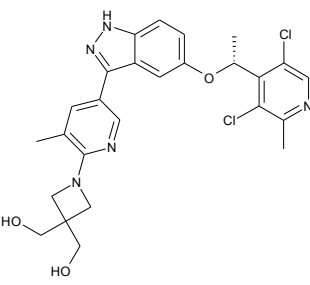
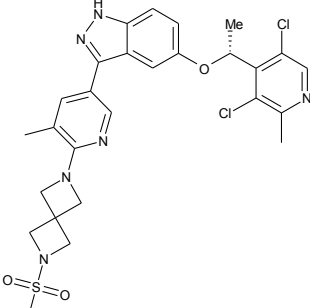
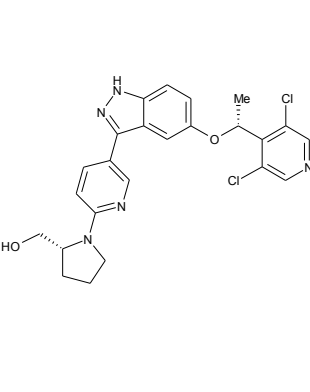
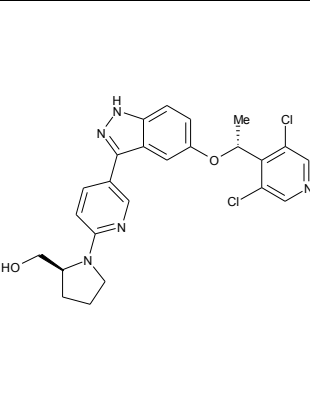
Приклад 208 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]азетидин-3-ол		РХМС: $m/z=500,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,78$ (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,49 (д, $J=8,6$ 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)
Приклад 209 (3R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-3-ол		РХМС: $m/z=414,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,72$ (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)
Приклад 210 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[6-(3-метоксі-3-метил-азетидин-1-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=498,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,00$ (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)
Приклад 211 6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: $m/z=526,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,78$ (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)
Приклад 212 3-[6-(2-азаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=494,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,96$ (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 (квін, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,75 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)

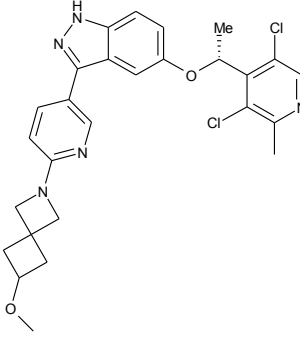
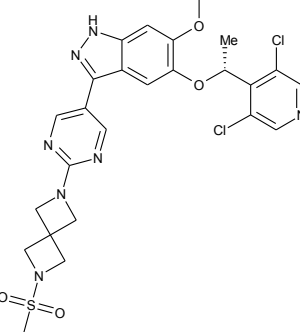
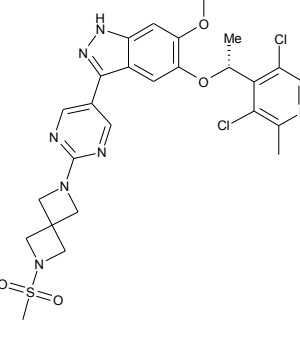
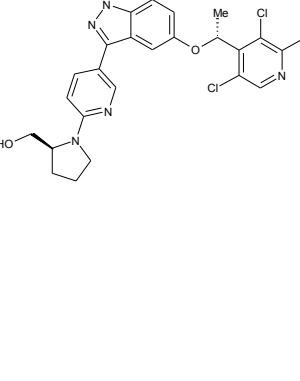
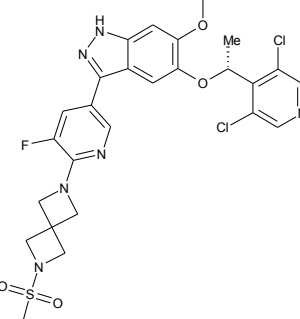
Приклад 213 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-6-етил-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан		РХМС: $m/z=500,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,76 (с, 1H), 8,85 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 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), 2,36-2,30 (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).
Приклад 214 1-(3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-3-метилпіридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-6-іл)-2-метилпропан-2-ол		РХМС: $m/z=558,4$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 215 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,3,4,7,8,8а-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-он		РХМС: $m/z=567,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,83$ (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)
Приклад 216 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-6-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: $m/z=510,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,98$ (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).
Приклад 217 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-метил-2-піридил]-6-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: $m/z=524,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)

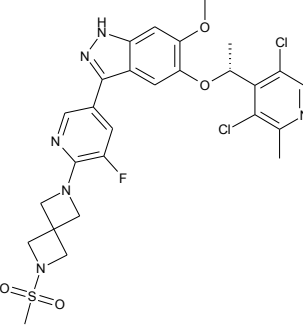
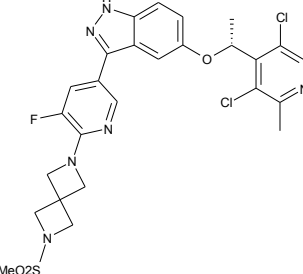
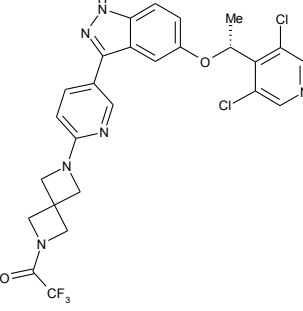
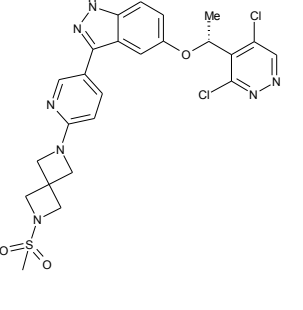
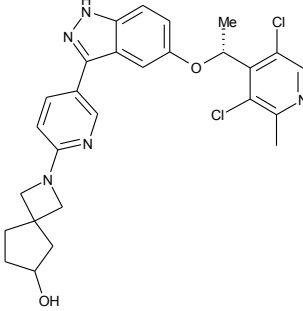
Приклад 218 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=498,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01(д, J=6,0 Гц, 2H), 5,84 (кв, J=6,4 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).
Приклад 219 (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-3-метилпіридин-2-іл)-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: 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).
Приклад 220 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-(6-піролідин-1-іл-3-піридил)-1H-індазол		РХМС: 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)
Приклад 221 (3S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-3-ол		РХМС: 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)
Приклад 222 1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-3-метил-азетидин-3-ол		РХМС: 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)

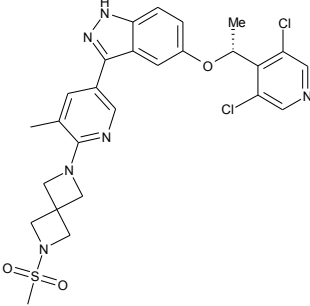
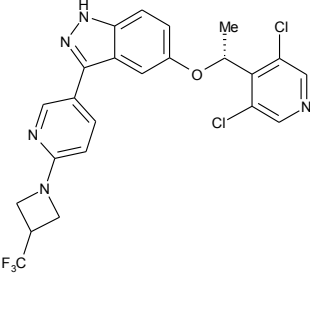
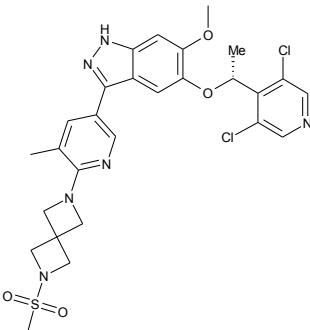
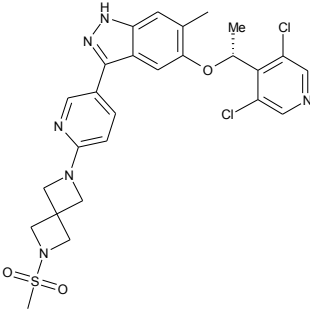
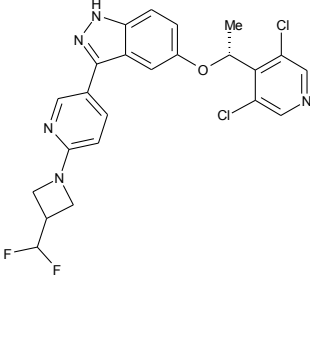
Приклад 223 (R)-2-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-6-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: m/z=498 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,02 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,10 (дд, 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).
Приклад 224 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(2,2,2-трифторетил)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: m/z=564 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,00 (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), 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).
Приклад 225 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-1,3,4,7,8,8а-гексагідропіроло[1,2-a]піразин-6-он		РХМС: 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).
Приклад 226 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-5-окса-2-азаспіро[3,4]октан		РХМС: 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 (квін, J=7,0 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Приклад 227 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-азаспіро[3,3]гептан-6-ол		РХМС: 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).

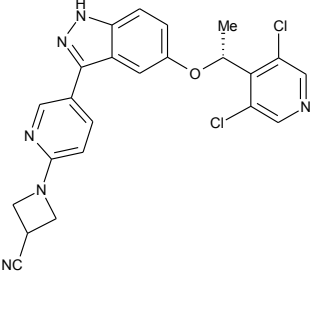
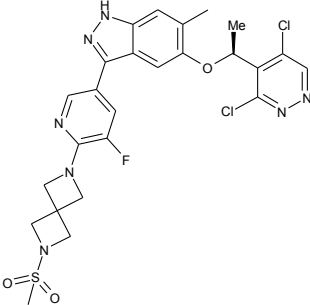
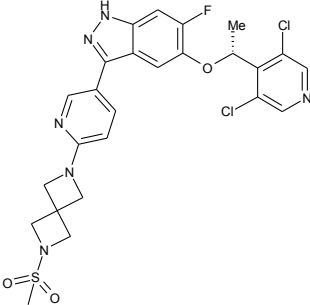
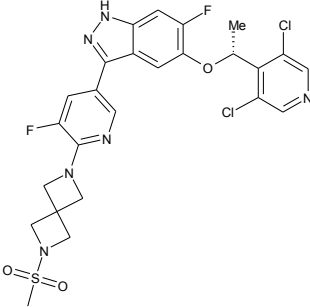
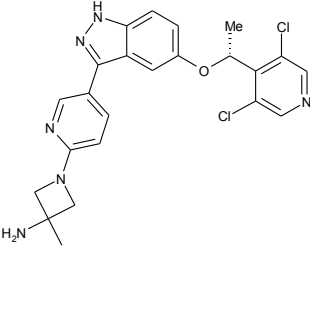
Приклад 228 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)гексагідроімідазо[1,5-a]піразин-3(2H)-он		РХМС: m/z=515,3 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 3H), 6,53 (с, 1H), 5,80 (кв, 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).
Приклад 229 (R)-6-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан		РХМС: 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).
Приклад 230 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(2,2-дифторетил)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 231 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-метилпіридин-2-іл)гексагідроімідазо[1,5-a]піразин-3(2H)-он		РХМС: 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 (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).
Приклад 232 [(2R)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-іл]метанол		РХМС: 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).

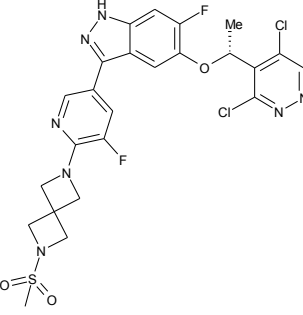
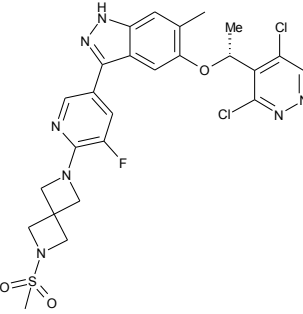
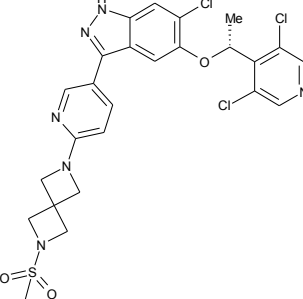
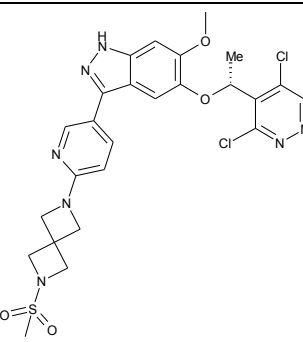
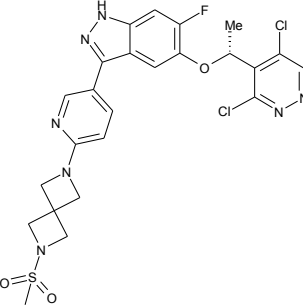
Приклад 233 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: m/z=560,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (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).
Приклад 234 [1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-метил-2-піридил]-3-(гідроксиметил)азетидин-3-іл]метанол		РХМС: 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)
Приклад 235 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-3-[5-метил-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=587,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=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)
Приклад 236 ((R)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піролідин-2-іл)метанол		РХМС: 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).
Приклад 237 ((S)-1-(5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)піролідин-2-іл)метанол		РХМС: 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).

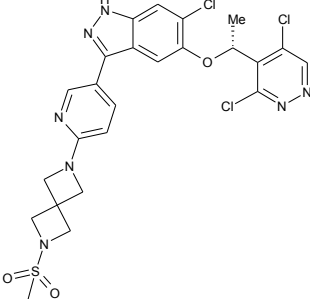
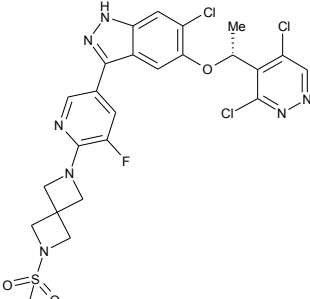
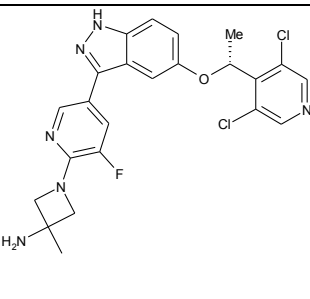
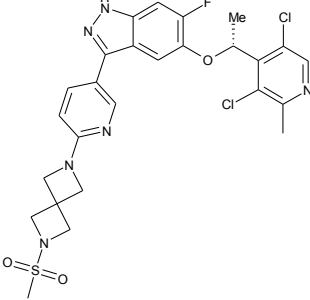
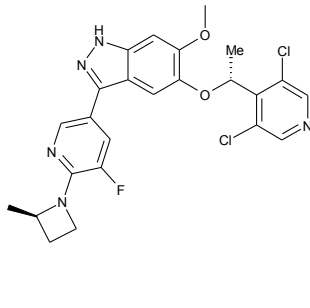
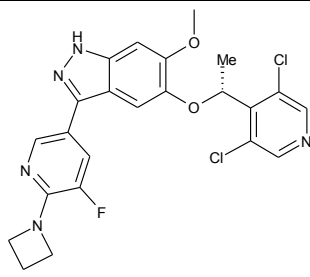
Приклад 238 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[6-(6-метоксі-2-азаспіро[3,3]гептан-2-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=524$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,96$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=2,3$, 8,7 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,10-7,06 (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 (квін, $J=6,9$ 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)
Приклад 239 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=559,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,94$ (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) $J=6,7$ Гц, 3H)
Приклад 240 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піримідин-5-іл]-1H-індазол		РХМС: $m/z=604$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,92$ (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)
Приклад 241 [(2S)-1-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]піролідин-2-іл]метанол		РХМС: $m/z=498,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,92$ (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, $J=5,6$ 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).
Приклад 242 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=607,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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)

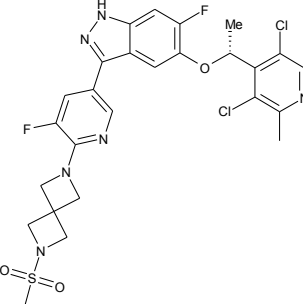
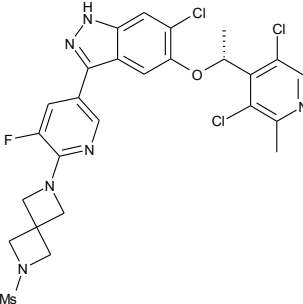
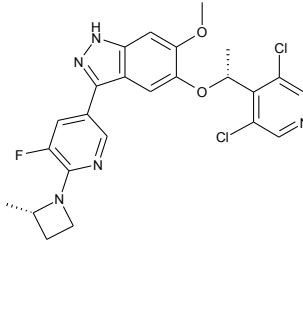
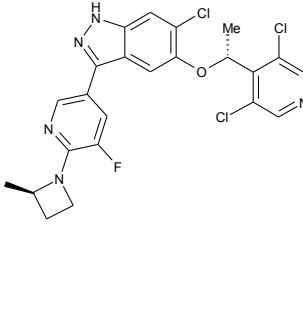
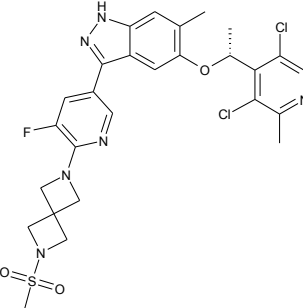
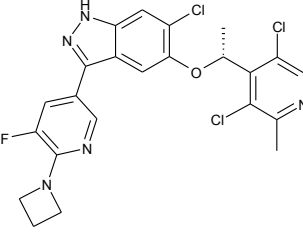
Приклад 243 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=621,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,91$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,65 (дд, $J=1,8, 13,0$ Гц, 1H), 7,00 (с, 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).
Приклад 244 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=591$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,11$ (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)
Приклад 245 1-[6-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл]-2,2,2-трифтор-етанон		РХМС: $m/z=577$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,99$ (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)
Приклад 246 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=560,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta 13,03$ (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).
Приклад 247 2-[5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піридил]-2-азаспіро[3,4]октан-6-ол		РХМС: $m/z=524,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,96$ (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)

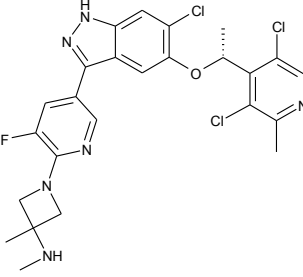
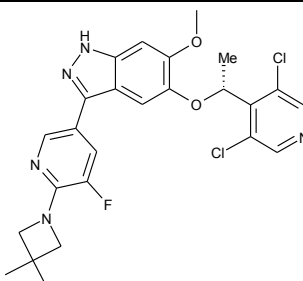
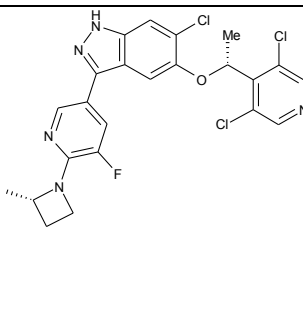
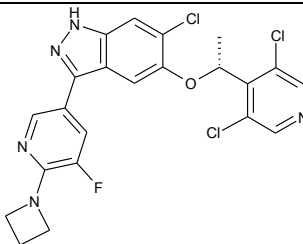
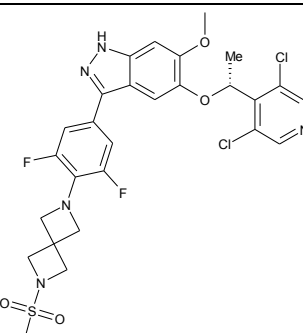
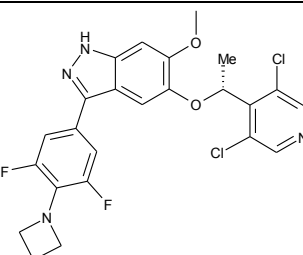
Приклад 248 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-3-[5-метил-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=573,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,02$ (шс, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,40 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 6,11 (кв, $J=6,7$ 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)
Приклад 249 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=508,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 250 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метокси-3-[5-метил-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=603,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,84$-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)
Приклад 251 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метил-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=573,2,2$ (M+H) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 252 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=490,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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), 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).

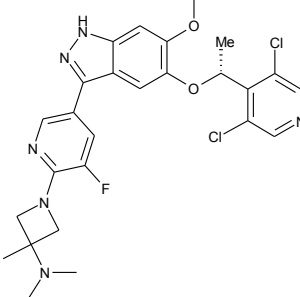
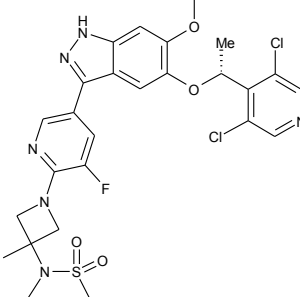
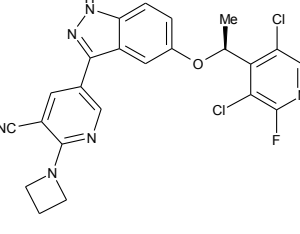
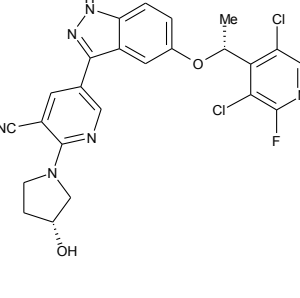
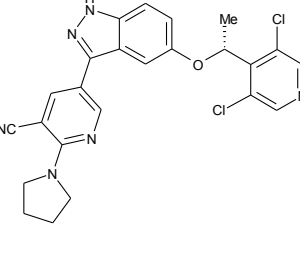
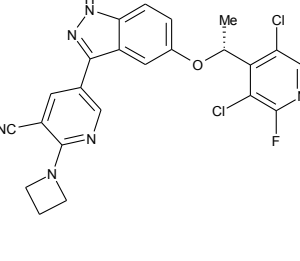
Приклад 253 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)азетидин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=465,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (шс, 1H), 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8 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).
Приклад 254 (S)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-6-метил-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 255 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 256 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: m/z=595,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=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)
Приклад 257 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-амін		РХМС: m/z=469,2 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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).

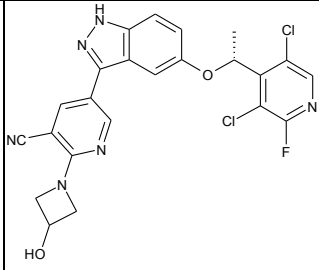
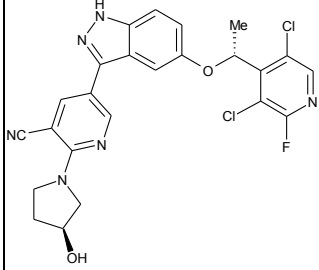
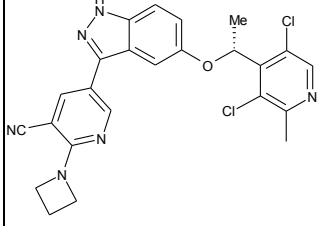
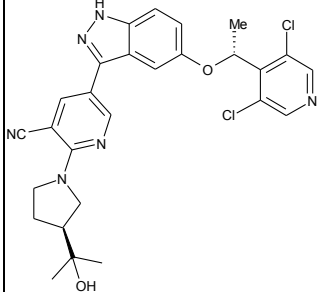
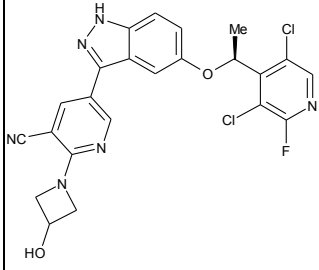
Приклад 258 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-6-фтор-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: m/z=596,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (с, 1H), 8,41 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=13,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,42 (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).
Приклад 259 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-6-метил-1H-індазол		РХМС: m/z=592,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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).
Приклад 260 (R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 261 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-6-метокси-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 262 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-6-фтор-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).

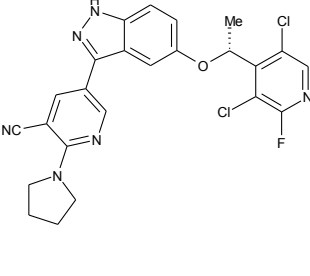
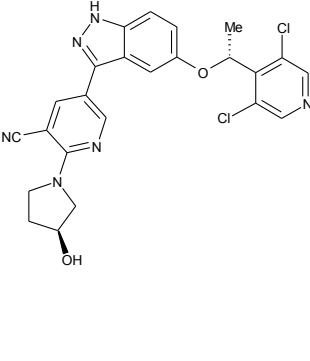
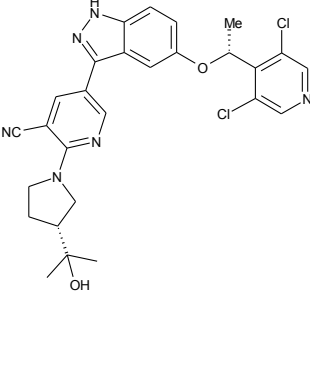
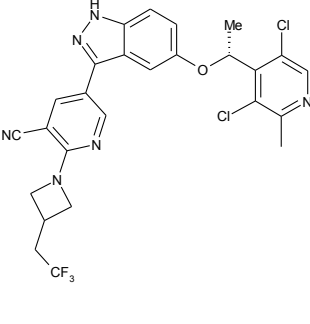
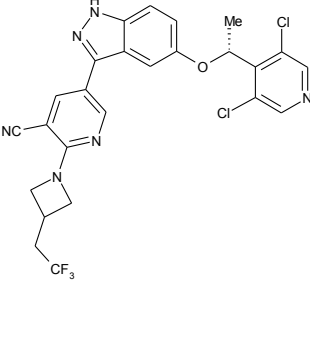
Приклад 263 (R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=594,1$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 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).
Приклад 264 (R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=612$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 265 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-фторпіридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-амін		РХМС: $m/z=487,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 266 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=591,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,19$ (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)
Приклад 267 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-((R)-2-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=502,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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, 3H), 1,46 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).
Приклад 268 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-фторпіридин-3-іл)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=488,1$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

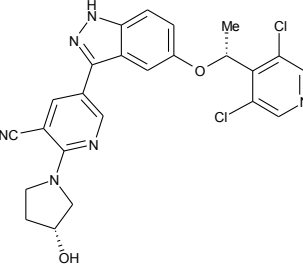
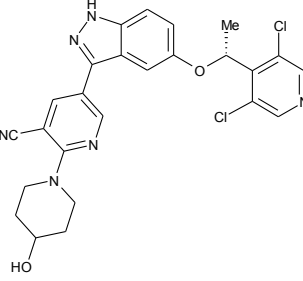
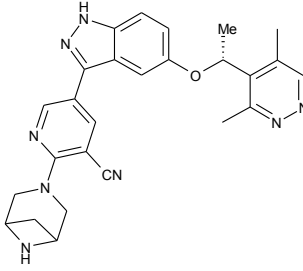
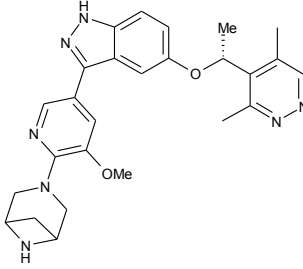
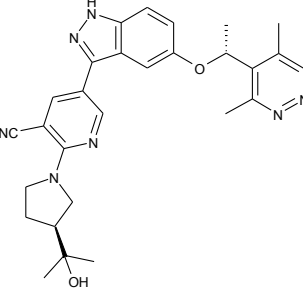
Приклад 269 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-фтор-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=609,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,19$ (шс, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,22 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=1,8, 13,0$ Гц, 1H), 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)
Приклад 270 6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-1H-індазол		РХМС: $m/z=625,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,21$ (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)
Приклад 271 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-((S)-2-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=502,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 272 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-((R)-2-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=506,1$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 273 5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-3-[5-фтор-6-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)-3-піридил]-6-метил-1H-індазол		РХМС: $m/z=605,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,96$ (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)
Приклад 274 3-[6-(азетидин-1-іл)-5-фтор-3-піридил]-6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол		РХМС: $m/z=507,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,18$ (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)

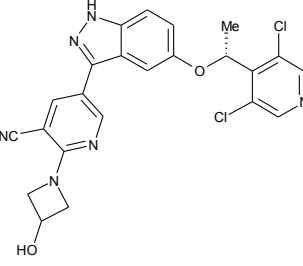
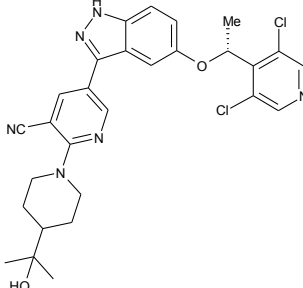
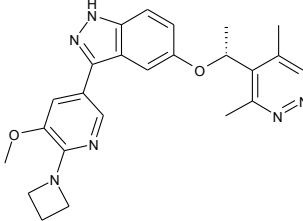
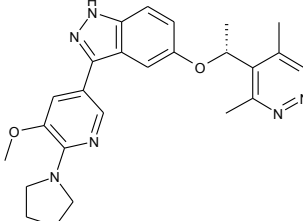
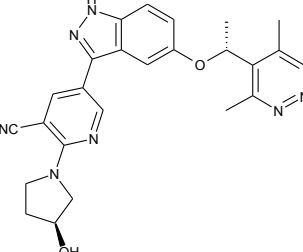
Приклад 275 1-[5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-піридил]-N,3-диметил-азетидин-3-амін		РХМС: $m/z=549,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,31$ (шс, 1H), 9,38 (шс, 2H), 8,48-8,43 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,13 (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)
Приклад 276 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-5-фторпіридин-3-іл)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=516,3$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 277 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(5-фтор-6-((S)-2-метилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: $m/z=506,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 278 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-фторпіридин-3-іл)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол		РХМС: $m/z=492,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 279 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(3,5-дифтор-4-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)феніл)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=624,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-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).
Приклад 280 (R)-3-(4-(азетидин-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: $m/z=505,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

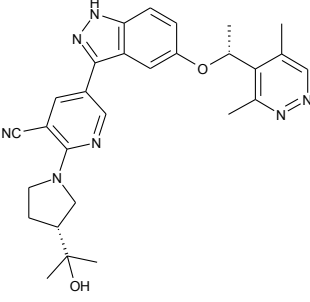
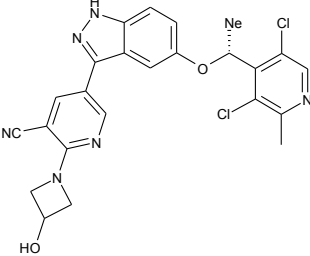
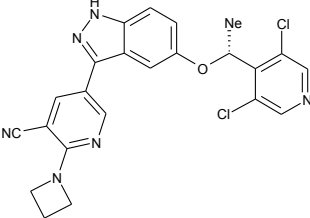
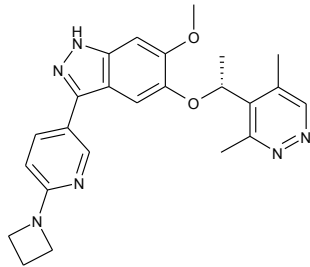
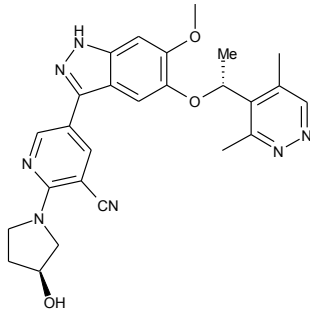
Приклад 281 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-3-фторпіридин-2-іл)-N, N,3-триметилазетидин-3-амін		РХМС: m/z=545,3 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (шс, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,65 (дд, J=12,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,00 (кв, 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).
Приклад 282 (R)-N-(1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-3-фторпіридин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)-N-метилметансульфонамід		РХМС: 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).
Приклад 283 (S)-2-(азетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 284 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 285 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-піролідин-1-іл-піридин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=479,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=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).
Приклад 286 (R)-2-(азетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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,

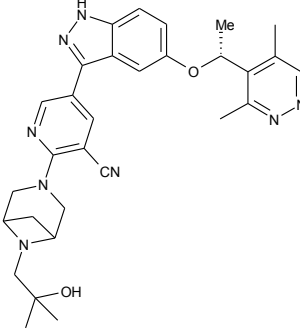
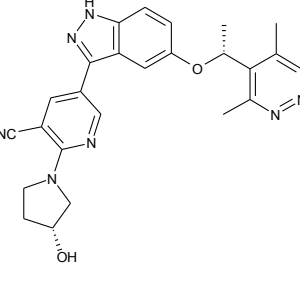
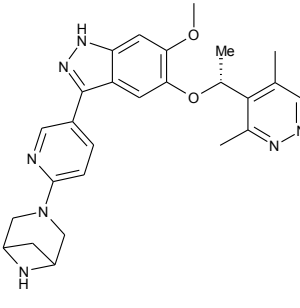
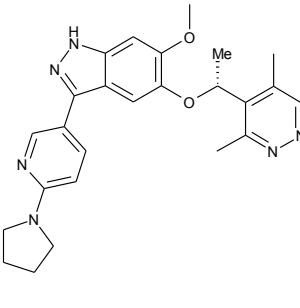
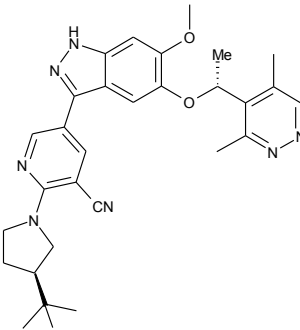
Приклад 287 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)нікотинонітрил		3H). РХМС: m/z=499,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 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, 2H), 4,05-4,02 (м, 2H), 1,77 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Приклад 288 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 289 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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 (квін, J=7,6 Гц, 2H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H)
Приклад 290 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[(3S)-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)піролідин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 291 (S)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).

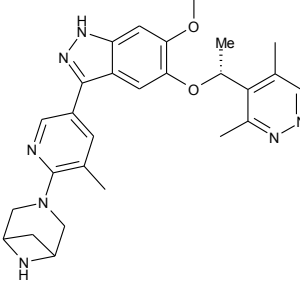
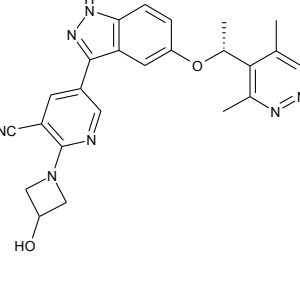
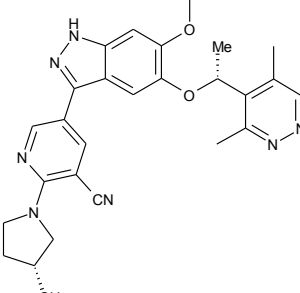
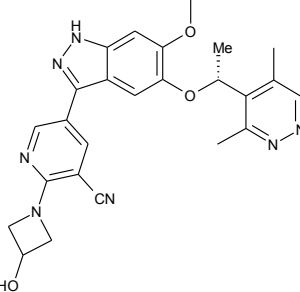
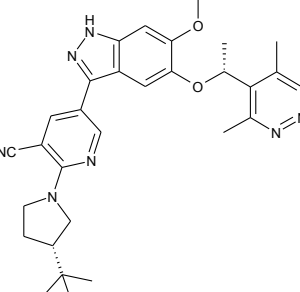
Приклад 292 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлор-2-фторпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=497,1 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,16 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (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)
Приклад 293 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 294 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[(3R)-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)піролідин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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), 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)
Приклад 295 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 296 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)

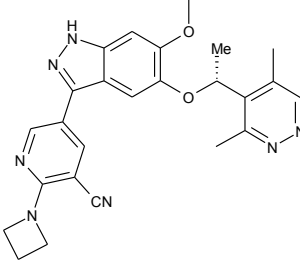
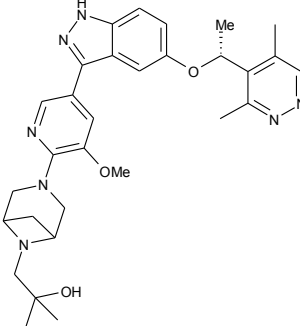
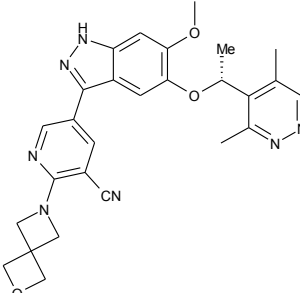
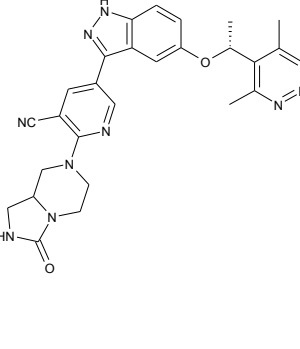
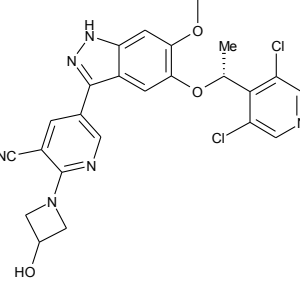
Приклад 297 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=495,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ=13,13 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 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)
Приклад 298 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-(4-гідрокси-1-піперидил)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 299 2-(3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)-5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 300 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-метоксипіридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан		РХМС: 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).
Приклад 301 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-3-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).

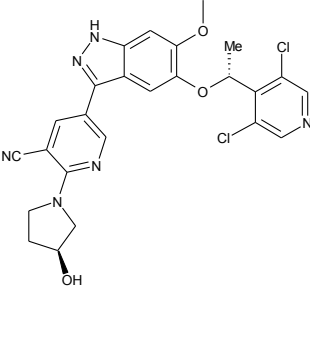
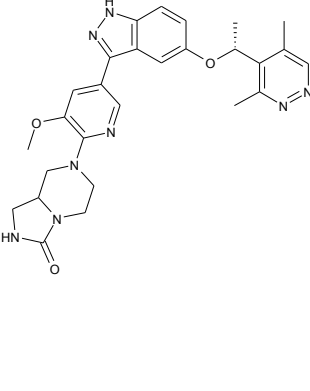
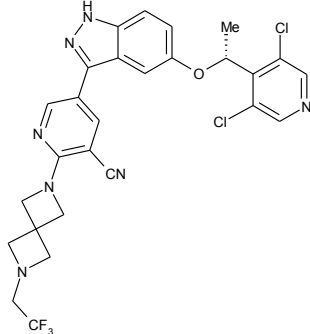
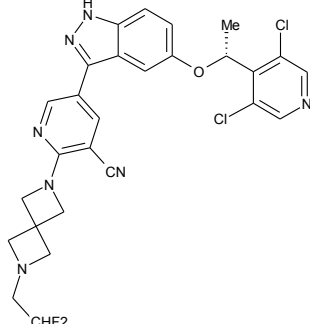
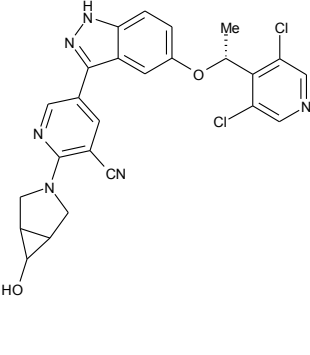
Приклад 302 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=481,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,16 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (дд, J=2,1, 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)
Приклад 303 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-піперидил]піридин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=551,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=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)
Приклад 304 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-метоксипіридин-3-іл)-5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол		РХМС: 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, 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).
Приклад 305 (R)-5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-3-(5-метокси-6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 306 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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).

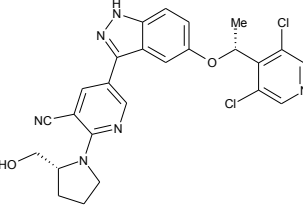
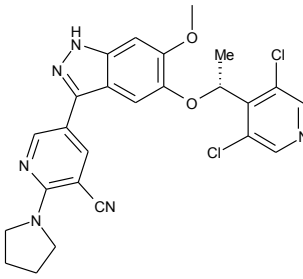
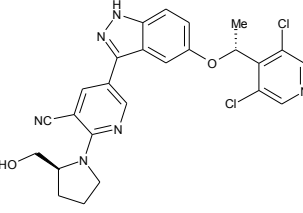
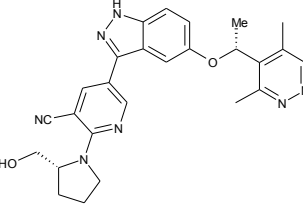
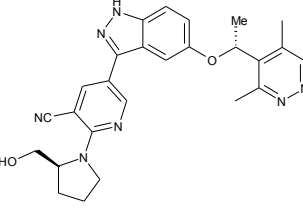
Приклад 307 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-3-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: m/z=498,3 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,11 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 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).
Приклад 308 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 309 2-(азетидин-1-іл)-5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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).
Приклад 310 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)піридин-3-іл)-5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 311 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-3-гідроксіпіролідин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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, 1H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).

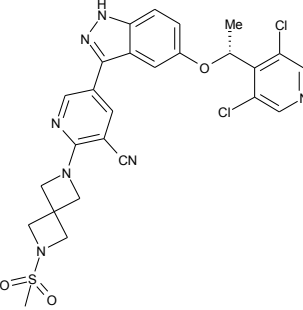
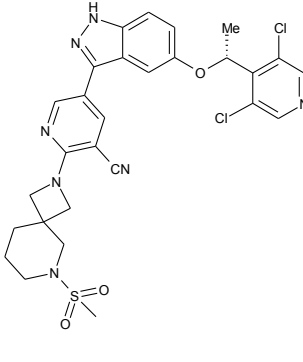
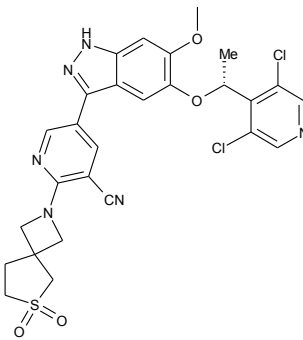
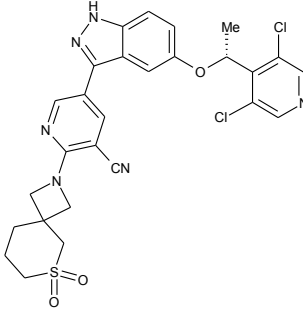
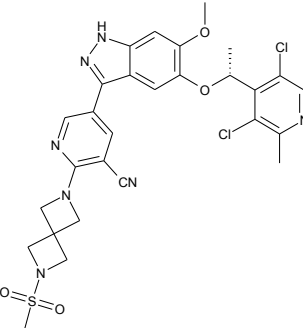
Приклад 312 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=539,4 (M+H); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,17 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 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).
Приклад 313 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 314 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)піридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан		РХМС: 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).
Приклад 315 (R)-5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метокси-3-(6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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, 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).
Приклад 316 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-3-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).

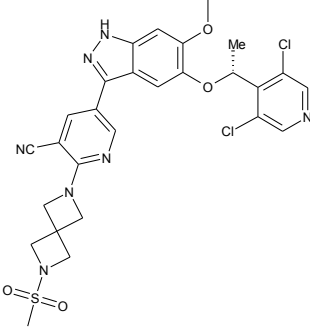
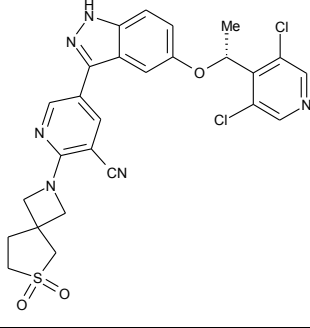
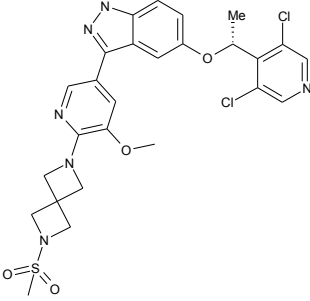
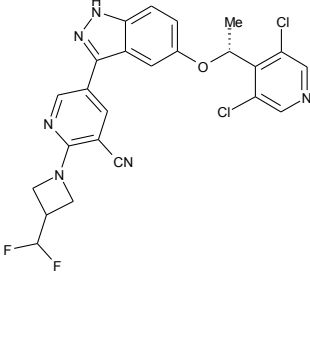
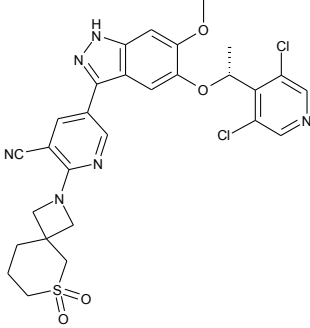
Приклад 317 3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-3-метилпіридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан		РХМС: m/z=486,3 (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,82 (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).
Приклад 318 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-гідроксіязетидин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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).
Приклад 319 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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).
Приклад 320 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(3-гідроксіязетидин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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).
Приклад 321 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-3-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)нікотинітрил		РХМС: 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).

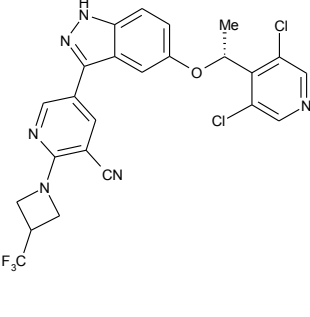
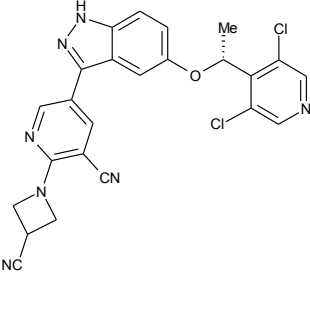
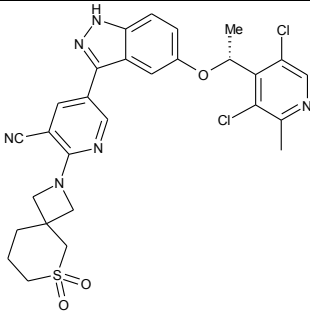
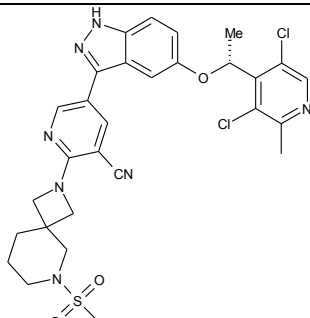
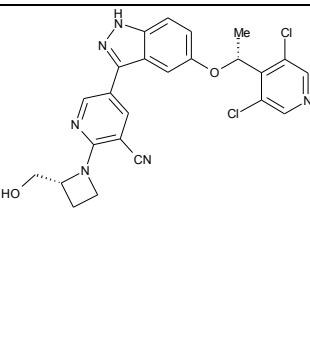
Приклад 322 (R)-2-(азетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=456,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,84 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,78 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,43-2,35 (м, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H).
Приклад 323 1-(3-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-метоксипіридин-2-іл)-3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептан-6-іл)-2-метилпропан-2-ол		РХМС: 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).
Приклад 324 (R)-5-(5-(1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 325 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-оксогексагідроімідазо[1,5-a]піразин-7(1H)-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 326 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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, 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)

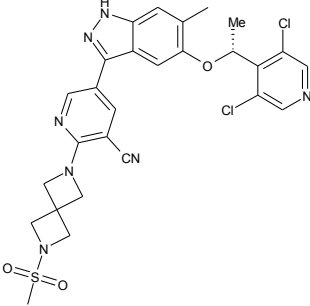
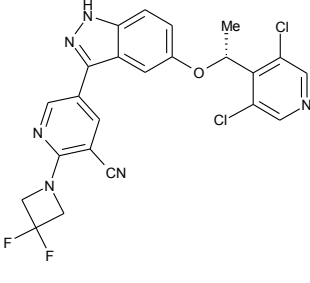
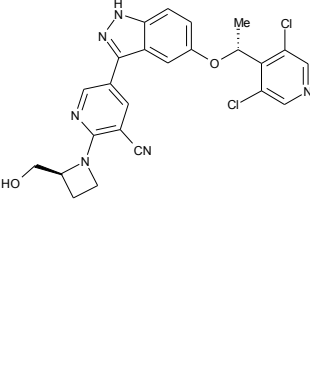
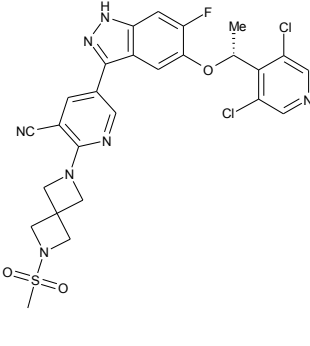
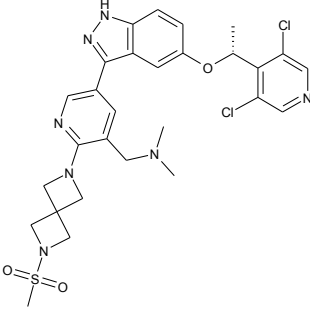
Приклад 327 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: $m/z=525,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=12,94$ (шс, 1H), 8,72 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,63-8,54 (м, 2H), 8,04 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 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)
Приклад 328 7-(5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-метоксипіридин-2-іл)гексагідроімідазо[1,5-a]піразин-3(2H)-он		РХМС: $m/z=515,3$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 329 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(2,2,2-трифторетил)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=588,3$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 330 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(2,2-дифторетил)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=570,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 331 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-гідроксі-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=507,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

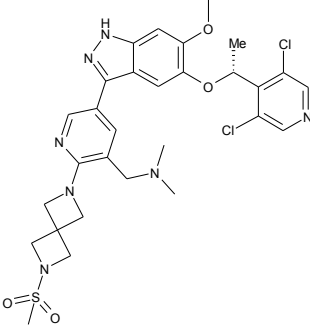
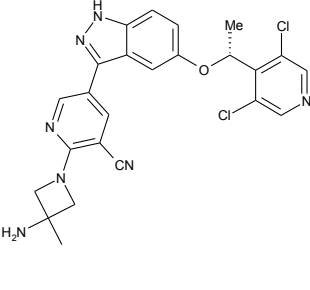
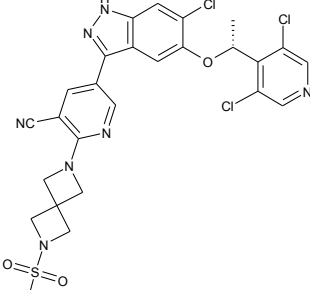
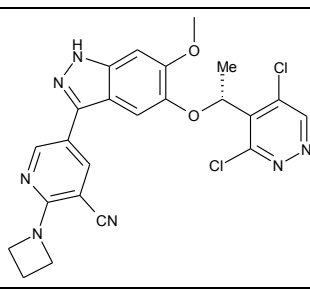
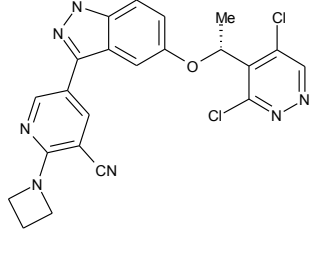
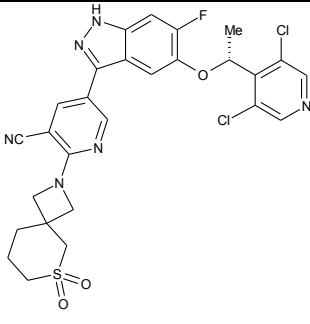
Приклад 332 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=509,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,16 (шс, 1H), 8,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,16-7,09 (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).
Приклад 333 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-піролідин-1-іл-піридин-3-карбонітрил		РХМС: $m/z=509,1$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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), 2,01-1,93 (м, 4H), 1,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)
Приклад 334 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=509,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 335 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=470,3$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 336 5-(5-((R)-1-(3,5-диметилпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=470,3$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

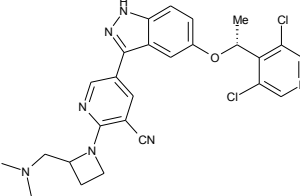
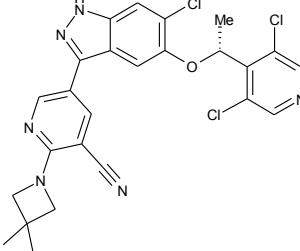
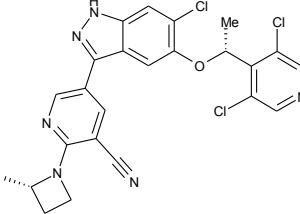
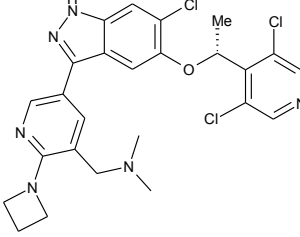
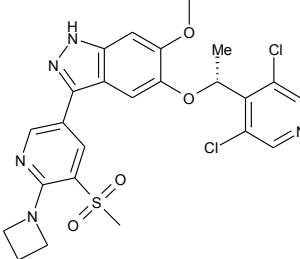
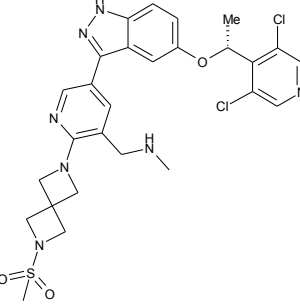
Приклад 337 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=584,2 (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,19 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (д, 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).
Приклад 338 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 339 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 340 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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, 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).
Приклад 341 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)

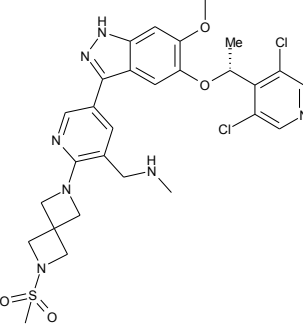
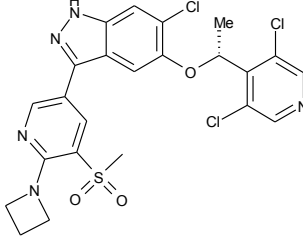
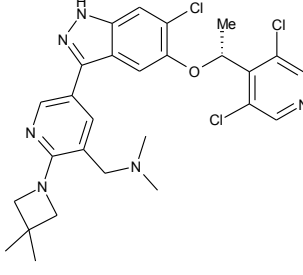
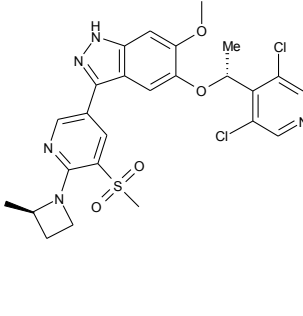
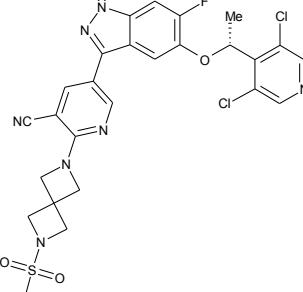
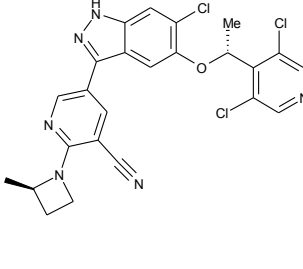
Приклад 342 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-метоксі-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: m/z=614,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч/млн 12,97 (с, 1 H) 8,71-8,75 (м, 1 H) 8,59 (с, 2 H) 8,09 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 7,03-7,06 (м, 1 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)
Приклад 343 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 344 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-3-(5-метоксі-6-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 345 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 346 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(6,6-діоксидо-6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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)

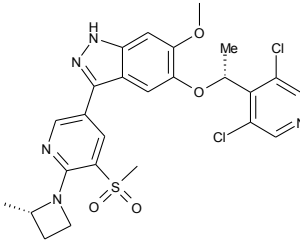
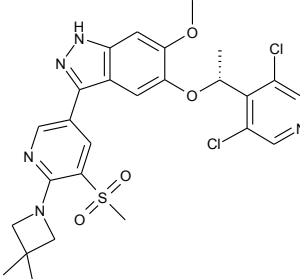
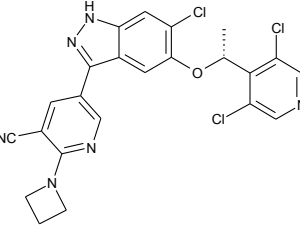
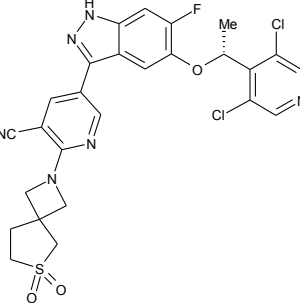
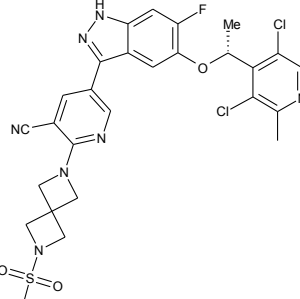
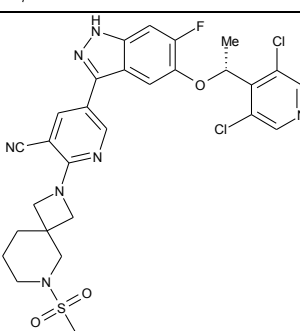
Приклад 347 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=533,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,25 (шс, 1H), 8,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,24 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=1,6$ 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, 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).
Приклад 348 (R)-2-(3-ціаноазетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=490,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).
Приклад 349 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-(6,6-діоксо-6λ^6-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: $m/z=597,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,17$ (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)
Приклад 350 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]-2-(8-метилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: $m/z=626,2$ (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta=13,16$ (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)
Приклад 351 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: $m/z=495,2$ (M+H); ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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, 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) .

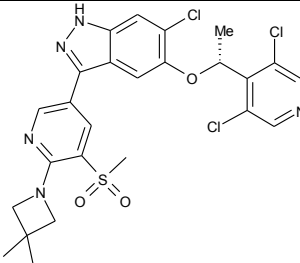
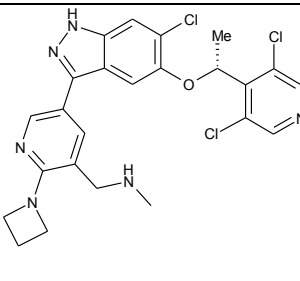
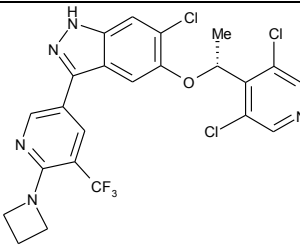
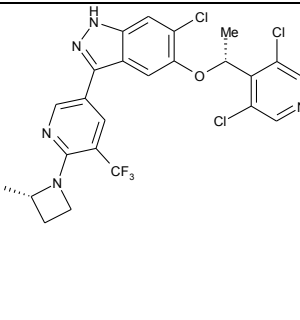
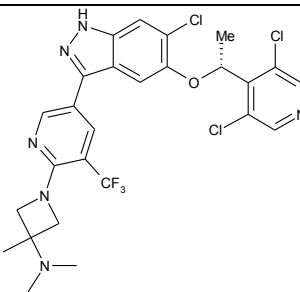
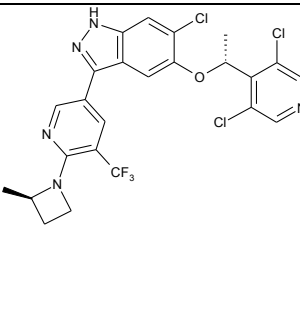
Приклад 352 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: m/z=598,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,86 (с, 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).
Приклад 353 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1H-індазол-3-іл)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 354 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 355 (R)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-фтор-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 356 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-N, N-диметилметанамін		РХМС: 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)

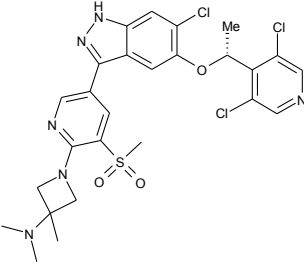
Приклад 357 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-N, N-диметилметанамін		РХМС: m/z=646,3 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ 12,84 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 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)
Приклад 358 (R)-2-(3-аміно-3-метилазетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 359 (R)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 360 (R)-2-(азетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етоксі)-6-метоксі-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 361 (R)-2-(азетидин-1-іл)-5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 362 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(6,6-діоксо-6λ⁶-тіа-2-азаспіро[3,5]нонан-2-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)

Приклад 363 5-(5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)азетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 364 (R)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3,3-диметилазетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 365 5-(6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((S)-2-метилазетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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).
Приклад 366 (R)-1-(2-(азетидин-1-іл)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-3-іл)-N, N-диметилметанамін		РХМС: 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)
Приклад 367 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 368 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-N-метилметанамін		РХМС: 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).

Приклад 369 (R)-1-(5-(5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-1H-індазол-3-іл)-2-(6-(метилсульфоніл)-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)піридин-3-іл)-N-метилметанамін		РХМС: 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).
Приклад 370 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 371 (R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-(3,3-диметилазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-N, N-диметилметанамін		РХМС: 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)
Приклад 372 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-6-метокси-3-(6-((R)-2-метилазетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 373 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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)
Приклад 374 5-(6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-2-((R)-2-метилазетидин-1-іл)нікотинонітрил		РХМС: 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, J=6,0 Гц, 3H)

Приклад 375 5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-6-метокси-3-(6-((S)-2-метилазетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 376 (R)-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-6-метоксі-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 377 2-(азетидин-1-іл)-5-[6-хлор-5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етоксі]-1H-індазол-3-іл]піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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 (квін, J=7,6 Гц, 2H), 1,81 (д, J=6,7 Гц, 3H).
Приклад 378 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(6,6-діоксо-6λ6-тіа-2-азаспіро[3,4]октан-2-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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, 2H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H).
Приклад 379 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-2-метил-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(2-метилсульфоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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).
Приклад 380 5-[5-[(1R)-1-(3,5-дихлор-4-піридил)етокси]-6-фтор-1H-індазол-3-іл]-2-(8-метилсульфоніл-2,8-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)піридин-3-карбонітрил		РХМС: 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).

Приклад 381 (R)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етокси)-3-(6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).
Приклад 382 (R)-1-(2-(азетидин-1-іл)-5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)піридин-3-іл)-N-метилметанамін		РХМС: 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), 1,80 (д, J=6,4 Гц, 3H).
Приклад 383 (R)-3-(6-(азетидин-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол		РХМС: m/z=542,2 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,25 (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).
Приклад 384 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-3-(6-((S)-2-метилазетидин-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: m/z=556,8 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,22 (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).
Приклад 385 (R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-іл)-N, N,3-триметилазетидин-3-амін		РХМС: 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).
Приклад 386 6-хлор-5-((R)-1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-3-(6-((R)-2-метилазетидин-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-індазол		РХМС: 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).

Приклад 387 (R)-1-(5-(6-хлор-5-(1-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етоксі)-1H-індазол-3-іл)-3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл)-N, N,3-триметилазетидин-3-амін		РХМС: 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).
--	---	--

Аналізи кінази

Мічені кіназою штами фагу Т7 отримують в хазяїні E. coli, отриманому зі штаму BL21. E. coli вирощують до лог-фази, інфікують фагом Т7 і інкубують при струшуванні при 32 °С до лізису. Лізати центрифугують і фільтрують для видалення клітинного дебрису. Покриті стрептавідином магнітні мікроносії обробляють біотинільованими низькомолекулярними лігандами протягом 30 хвилин при кімнатній температурі для отримання афінних смол для аналізів кінази. Мікроносії з лігандом блокують надлишком біотину і промивають блокувальним буфером SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 мМ DTT для видалення незв'язаного ліганду і зменшення неспецифічного зв'язування. Реакції зв'язування збирають шляхом об'єднання кіназ, лігандованих афінних мікроносіїв і тестованих сполук в 1×буфері для зв'язування (20% SeaBlock, 0,17 x PBS, 0,05% Tween 20, 6 мМ DTT).

Тестовані сполуки готують у вигляді 111×маточних розчинів у 100% ДМСО. Kds визначають з використанням 11-точкової серії 3-кратних розбавлень сполуки з трьома контрольними точками ДМСО. Всі сполуки для вимірювання Kd розподіляють методом акустичного перенесення (безконтактне дозування) в 100% ДМСО. Потім сполуки розбавляють безпосередньо в аналізі таким чином, щоб кінцева концентрація ДМСО становила 0,9%. Всі реакції проводять в поліпропіленових 384-ямкових планшетах. Кожний з них має кінцевий об'єм 0,02 мл. Планшети для аналізу інкубують при кімнатній температурі при струшуванні протягом 1 години, і афінні мікроносії промивають промивальним буфером (1×PBS, 0,05% Tween 20). Потім мікроносії ресуспендують в елюювальному буфері (1×PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 мкМ не біотинільованого афінного ліганду) та інкубують при кімнатній температурі при струшуванні протягом 30 хвилин. Концентрацію кінази в елюатах вимірюють з допомогою кПЛР.

Константи зв'язування (Kds)

Константи зв'язування розраховують за стандартною кривою доза-відповідь з використанням рівняння Хілла:

$$\text{Відповідь} = \text{Фон} + \frac{\text{Сигнал} - \text{Фон}}{1 + \left(\frac{\text{Kd}_{\text{нахил Хілла}}}{\text{Доза}_{\text{нахил Хілла}}} \right)}$$

Нахил Хілла встановлюють як -1. Криві апроксимують із застосуванням нелінійної апроксимації методом найменших квадратів з алгоритмом Левенберга-Маркара.

Таблиця 4

A= 1-20 нМ
B= >20-100 нМ
C= >100-300 нМ
D= >300 нМ

Приклад	FGFR1 (Kd нМ)	FGFR2 (Kd нМ)	FGFR3 (Kd нМ)	FGFR3 (V555M)	FGFR4 (Kd нМ)
---------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

				(Kd 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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

Аналізи клітинної життєздатності

Клітинні лінії, які застосовуються для аналізів клітинної життєздатності

Клітинна лінія	Мутація або злиття	Джерело
Ba/F3 FGFR1-BCR	FGFR1-злиття	Advanced Cellular Dynamics, (Seattle, WA)
Ba/F3 FGFR3-BAIAP2L1	FGFR3-злиття	Advanced Cellular Dynamics, (Seattle, WA)
RT112/84	FGFR3-злиття	American Type Culture Collection (Manassas, VA)
UM-UC-14	FGFR3(S249C)	Sigma, (St. Louis, MO)

KG-1	FGFR1-злиття	American Type Culture Collection (Manassas, VA)
------	--------------	---

Аналізи життєздатності клітин Ba/F3

Мета експерименту: злиті рекомбінантні кінази трансдукують в батьківські Ba/F3, які стають залежними від цієї конститутивної кіназної активності для IL3-незалежного виживання.

Інгібування активності кінази приводить до загибелі клітин, за якою стежать з допомогою CellTiter-Glo® 2.0 (Promega), що вимірює внутрішньоклітинну концентрацію АТФ, яка, своєю чергою, служить маркером життєздатності. FGFR1-BCR Ba/F3 і FGFR3-BAIAP2L1 Ba/F3 отримують від Advanced Cellular Dynamics (Seattle, WA).

Процедура аналізу життєздатності клітин: CellTiter-Glo® 2.0 люмінесцентний реагент для аналізу життєздатності клітин купують у Promega (Madison, WI). Клітини FGFR1-BCR Ba/F3 і FGFR3-BAIAP2L1 Ba/F3 культивують в середовищі RPMI1640 з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки. Культури зберігають при 37 °C у вологій атмосфері з 5% CO₂ і 95% повітря.

Клітини висівають в 96-ямкові планшети з прозорим дном/білі (Corning #3903) по 10000 клітин/ямку в 100 мкл середовища, інкубують протягом ночі. Наступного дня готують вихідні розчини тестованої сполуки в ДМСО з кінцевою концентрацією 10 мМ і 2 мкМ. Потім сполуки додають до клітин в серії 9-дозових 10-кратних розбавлень, починаючи з 30 мкМ, за допомогою цифрового дозатора HP 300e (кожну дозу застосовують у трьох повторах). ДМСО додають назад у кожну ямку до 301 нл загального об'єму тестованої сполуки+ДМСО, і всього 301 нл ДМСО додають в ямку з контролем/без тестованої сполуки в трьох повторах. Клітини в планшетах для культивування інкубують із сполуками при 37 °C і 5% CO₂ протягом 48 годин. Потім в кожну ямку планшета для культивування клітин додають по 50 мкл реагенту Cell Titer Glo 2.0. Вміст закривають від світла і перемішують на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 10 хв. Люмінесценцію реєструють з допомогою мікропланшетного рідера Synergy H1 (Biotek, Winooski, VT). Клітини оцінюють як частку контрольних клітин, оброблених тільки ДМСО. Будують криві і розраховують значення IC₅₀ з використанням програми GraphPad Prism 8 на основі сигмоїдального рівняння доза-відповідь (4 параметри).

Аналізи життєздатності клітин лінії ракових клітин RT112/84, UM-UC-14 і KG-1

Мета експерименту: Виявлення зміни внутрішньоклітинного АТФ з допомогою Cell Titer-Glo® і оцінювання інгібуючої дії сполук на лінії ракових клітин шляхом визначення значення IC₅₀ сполук in vitro.

Cell Titer-Glo® 2.0 люмінесцентний реагент для аналізу життєздатності клітин купують у Promega (Madison, WI). Клітинні лінії RT112/84 і KG-1 купують в Американській колекції типових культур (Manassas, VA). Клітинну лінію UM-UC-14 купують у Sigma (St. Louis, MO). Клітини RT112/84, UM-UC-14 і KG-1 культивують в середовищі RPMI1640 з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки. Культури зберігають при 37 °C у вологій атмосфері з 5% CO₂ і 95% повітря.

Процедура аналізу життєздатності клітин: Клітини висівають в 96-ямкові планшети з прозорим дном/білі (Corning #3903) по 10000 клітин/ямку в 100 мкл середовища, інкубують протягом ночі. На наступний день готують вихідні розчини тестованої сполуки в ДМСО з кінцевою концентрацією 10 мМ і 2 мкМ. Потім сполуки додають до клітин в серії 9-дозових 10-кратних розбавлень, починаючи з 30 мкМ, за допомогою цифрового дозатора HP 300e (кожну дозу застосовують в трьох повторах). ДМСО додають назад у кожну ямку до 301 нл загального об'єму тестованої сполуки+ДМСО, і всього 301 нл ДМСО додають в ямку з контролем/без тестованої сполуки в трьох повторах. Клітини в планшетах для культивування інкубують із сполуками при 37 °C і 5% CO₂ протягом 48 годин. Потім в кожну ямку планшета для культивування клітин додають по 50 мкл реагенту Cell Titer Glo 2.0. Вміст закривають від світла і перемішують на орбітальному шейкері при кімнатній температурі

протягом 10 хв. Люмінесценцію реєструють з допомогою мікропланшетного рідера Synergy H1 (Biotek, Winooski, VT). Клітини оцінюють як частинку контрольних клітин, оброблених тільки ДМСО. Будують криві і розраховують значення IC50 з використанням програми GraphPad Prism 8 на основі сигмоїдального рівняння доза-відповідь (4 параметри). Результати показані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Селективність до FGFR3 в клітинних аналізах

A= 1-20 нМ

B= >20-100 нМ

C= >100-300 нМ

D= >300 нМ

Приклад	Клітини Ba/F3		Аналізи життєздатності ракових клітин		
			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
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			
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			
74	B	C			
75	A	C			
77	A	C	A		C
78	A	B			
79	A	B			
80	A	C			
82	A	C			
87	A	B	A		B
88	A	C	B		C
90	A	B			
91	A	C			
92	B	C			
93	B	C	A		C
94	15	C	A		C

95	B	D	B		C
96	A	B	A		B
97	A	B	A		B
98	A	B	A		B
100	A	D			
104	B	D			
106	A	C	A		C
107	A	C	B		C
108	A	C			
109	A	C	B		C
111	A	C	A		
112	A	C	A		
113	A	B	A		
114	B	C			
115	A	B	A		C
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
160	C	D			
162	A	C			
163	A	B			
165	A	C			
166	C	D			

168	B	D			
170	B	D			

Таблиця 6

Відношення селективності FGFR3 > FGFR1 в клітинних аналізах злиття Ba/F3 FGFR

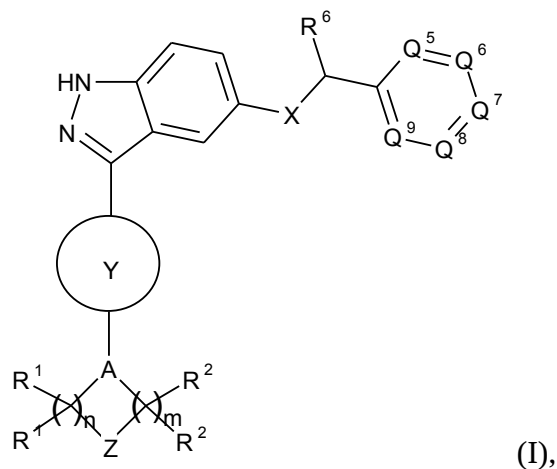
Приклад	Ba/F3 FGFR1/FGFR3 Селективність
1	33
2	15
3	18
4	29
5	22
6	13
7	15
8	16
9	19
10	9
11	9
12	19
13	11
14	18
15	10
16	14
18	21
19	15
20	15
21	13
22	11
23	16
24	18
25	22
26	28
27	24
28	22
29	19
30	18
32	12
33	16
34	28
35	6
36	23
37	12
38	21
39	16
40	30
42	17
43	10
46	14
47	21

48	8
49	10
50	16
51	7
52	7
53	11
54	13
55	16
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
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
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

Опис також стосується наступних аспектів:

Аспект 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль,

де

$n=1, 2$ або 3 ;

$m=1, 2$ або 3 ;

кожний R_1 незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

кожний R_2 незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

або дві R_1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце;

або дві R_1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу ($C=O$);

або дві R_2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце;

або дві R_2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу ($C=O$);

або дві R_1 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або дві R_2 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

або R_1 група і R_2 група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця;

$A=N$ або CH ;

$Z=S(O)_2$; $S(O)$; O , NR_3 або CR_4R_4' ;

R_3 являє собою H; необов'язково заміщений C1-С6алкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, - $C(O)NRaRb$; - $C(O)ORc$; - $C(O)Rc$; - $S(O)_2Rc$; або - $S(O)_2NRaRb$;

Ra являє собою H або C1-С6алкіл;

Rb являє собою H або C1-С6алкіл;

або Ra і Rb разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце;

Rc являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл або циклоалкіл;

R_4 являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

R_4' являє собою H, -OH або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

або R_4 і R_4' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце;

Y являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

Q5, Q6, Q7, Q8 і Q9, кожний незалежно являє собою N або CR5, де один або два із Q5, Q6, Q7, Q8 і Q9 являє собою N, а решта являють собою CR5;

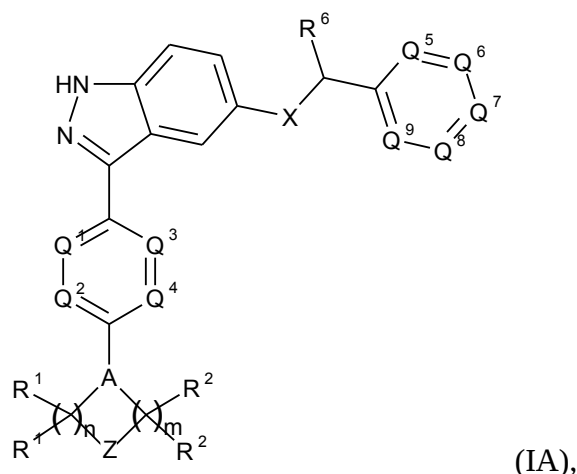
R5 являє собою H, галоген, C1-С3алкіл; C1-С3 алкоксил або циклоалкіл;

X=O, S або NR, де R являє собою H або C1-С3алкіл; і

R6 являє собою C1-С3алкіл.

Аспект 2. Сполука за аспектом 1, де Y являє собою 6-членне гетероарильне кільце.

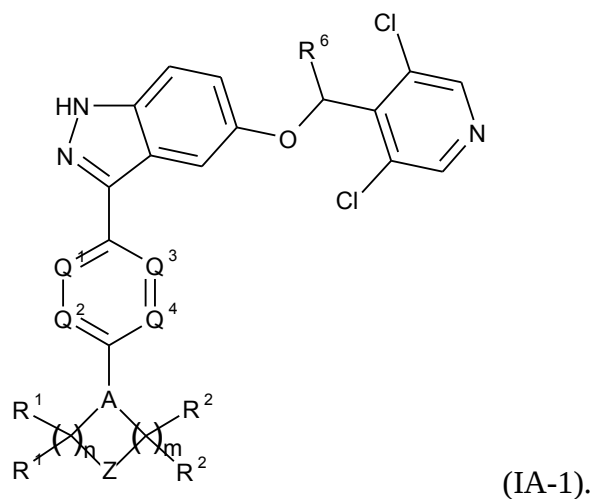
Аспект 3. Сполука за аспектом 2, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (IA):



де один або два із Q1, Q2, Q3, Q4 являє собою N, а інші кожний незалежно являє собою CR5a, де R5a являє собою H, галоген або C1-С3алкіл.

Аспект 4. Сполука за будь-яким із аспектів 1-3, де X являє собою O.

Аспект 5. Сполука за будь-яким із аспектів 3-4, де сполука формули (IA) являє собою сполуку формули (IA-1):



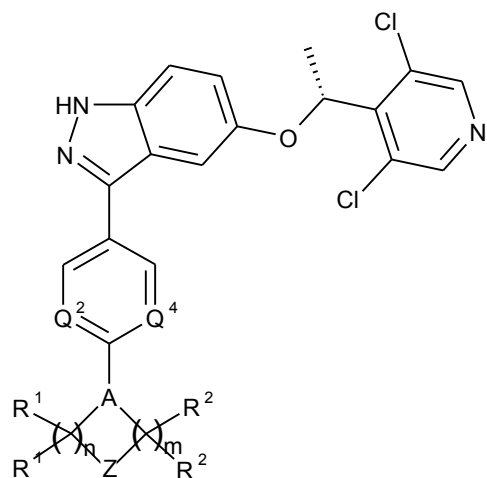
Аспект 6. Сполука за будь-яким із попередніх аспектів, де R6 являє собою -CH3.

Аспект 7. Сполука за будь-яким із аспектів 3-6, де Q3 являє собою CR5a.

Аспект 8. Сполука за аспектом 7, де R5a являє собою галоген.

Аспект 9. Сполука за аспектом 8, де галоген являє собою -F.

Аспект 10. Сполука за аспектом 5, де сполука формули (IA-1) являє собою сполуку формули (IA-2):



(IA-2).

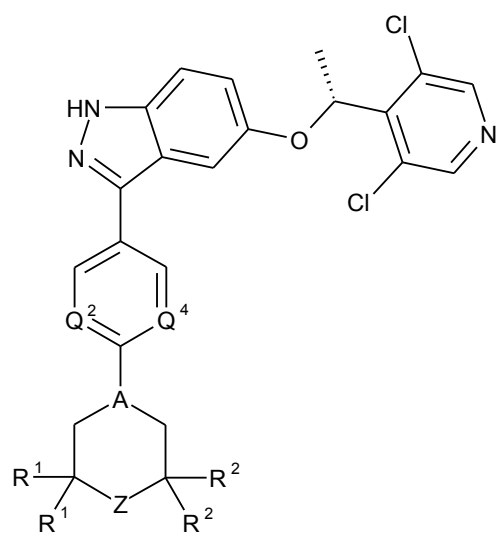
Аспект 11. Сполука за будь-яким із аспектів 1-10, де $n=2$ і $m=2$.

Аспект 12. Сполука за будь-яким із аспектів 1-10, де $n=1$ і $m=1$.

Аспект 13. Сполука за будь-яким із аспектів 1-10, де $n=1$ і $m=2$.

Аспект 14. Сполука за будь-яким із аспектів 1-10, де $n=3$ і $m=2$.

Аспект 15. Сполука за аспектом 10, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-3):



(IA-3).

Аспект 16. Сполука за аспектом 15, де кожний R^1 і кожний R^2 незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-C6 алкіл.

Аспект 17. Сполука за аспектом 15, де кожний R^1 і кожний R^2 являє собою H.

Аспект 18. Сполука за аспектом 15, де кожний R^1 являє собою H, і дві R^2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце.

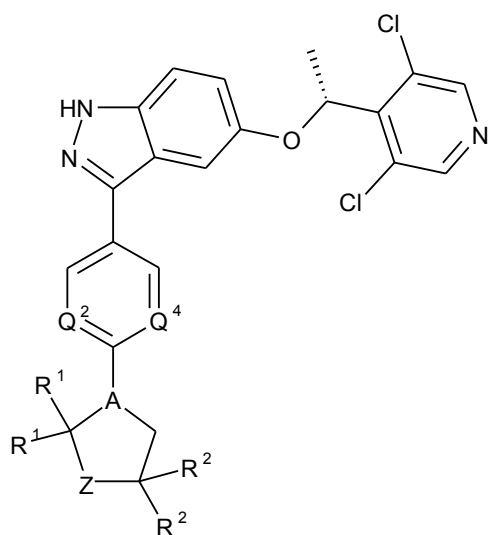
Аспект 19. Сполука за аспектом 18, де вказане 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце являє собою 3-членне спіроциклоалкільне кільце.

Аспект 20. Сполука за аспектом 15, де одна R^1 група і одна R^2 група приєднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, інший R^1 являє собою H, і інший R^2 являє собою H.

Аспект 21. Сполука за аспектом 20, де вказане 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

Аспект 31. Сполука за аспектом 30, де вказане 6 -9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

Аспект 32. Сполука за аспектом 10, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-6):



(IA-6).

Аспект 33. Сполука за аспектом 32, де дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

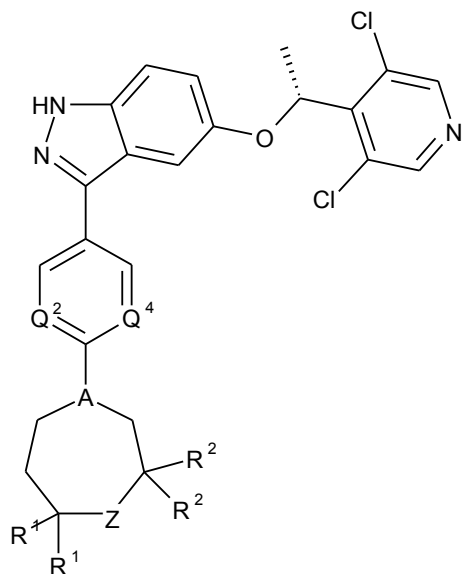
Аспект 34. Сполука за аспектом 32 або аспектом 33, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце.

Аспект 35. Сполука за аспектом 34, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце.

Аспект 36. Сполука за аспектом 35, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене азетинільне кільце, необов'язково заміщене піролідинільне кільце або необов'язково заміщене піперидинільне кільце.

Аспект 37. Сполука за аспектом 36, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою азетинільне кільце, піролідинільне кільце, піперидинільне кільце, N-метилпіперидинільне кільце або N-(метилсульфоніл)піперидинільне кільце.

Аспект 38. Сполука за аспектом 10, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-7):



(IA-7).

Аспект 39. Сполука за аспектом 38, де кожний R1 являє собою H.

Аспект 40. Сполука за аспектом 38, де дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

Аспект 41. Сполука за будь-яким із аспектів 38-40, де кожний R2 являє собою H.

Аспект 42. Сполука за будь-яким із аспектів 38-40, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

Аспект 43. Сполука за одним із аспектів 3-42, де Q2 являє собою N.

Аспект 44. Сполука за будь-яким із аспектів 3-43, де Q4 являє собою N.

Аспект 45. Сполука за будь-яким із аспектів 3-43, де Q4 являє собою CR5a.

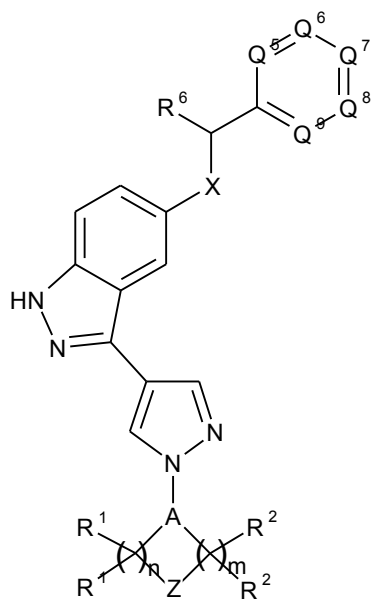
Аспект 46. Сполука за аспектом 45, де R5a являє собою H.

Аспект 47. Сполука за аспектом 45, де R5a являє собою галоген.

Аспект 48. Сполука за аспектом 47, де галоген являє собою -F.

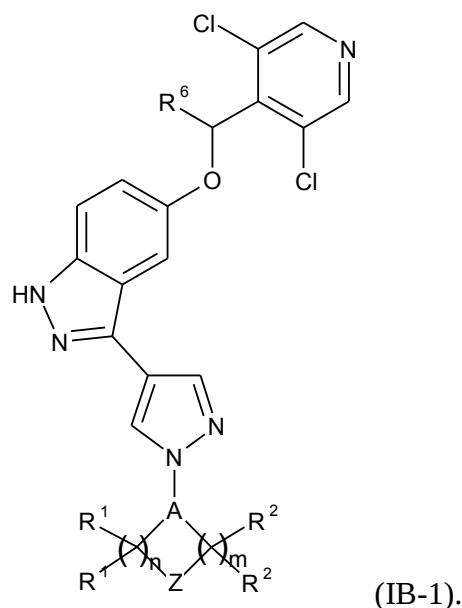
Аспект 49. Сполука за аспектом 1, де Y являє собою 5-членне гетероарильне кільце.

Аспект 50. Сполука за аспектом 49, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули IB:

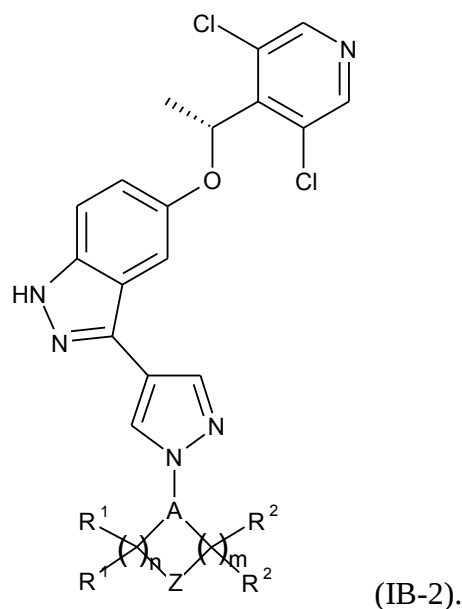


(IB).

Аспект 51. Сполука за аспектом 50, де сполука формули (ІВ) являє собою сполуку формули ІВ-1:



Аспект 52. Сполука за аспектом 51, де сполука формули (ІВ-1) являє собою сполуку формули ІВ-2:



Аспект 53. Сполука за будь-яким із аспектів 49-52, де $n=2$ і $m=2$.

Аспект 54. Сполука за будь-яким із аспектів 49-52, де $n=1$ і $m=1$.

Аспект 55. Сполука за будь-яким із аспектів 49-52, де $n=1$ і $m=2$.

Аспект 56. Сполука за будь-яким із аспектів 49-52, де $n=3$ і $m=2$.

Аспект 57. Сполука за будь-яким із аспектів 49-56, де кожний R_1 являє собою H, і кожний R_2 являє собою H.

Аспект 58. Сполука за будь-яким із попередніх аспектів, де A являє собою N.

Аспект 59. Сполука за будь-яким із попередніх аспектів, де A являє собою CH.

Аспект 60. Сполука за будь-яким із попередніх аспектів, де Z являє собою $S(O)_2$.

Аспект 61. Сполука за будь-яким із аспектів 1-59, де Z являє собою $S(O)$.

Аспект 62. Сполука за будь-яким із аспектів 1-59, де Z являє собою O.

Аспект 63. Сполука за будь-яким із аспектів 1-59, де Z являє собою NR3.

Аспект 64. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою H.

Аспект 65. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою -C(O)NRaRb.

Аспект 66. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою -S(O)2NRaRb.

Аспект 67. Сполука за будь-яким із аспектів 65 або 66, де Ra являє собою H і Rb являє собою H.

Аспект 68. Сполука за будь-яким із аспектів 65 або 66, де Ra являє собою H і Rb являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 69. Сполука за будь-яким із аспектів 65 або 66, де Ra являє собою C1-Сбалкіл і Rb являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 70. Сполука за будь-яким із аспектів 65 або 66, де Ra і Rb, разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 71. Сполука за аспектом 70, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене піперидинільне, необов'язково заміщене піперазинільне або необов'язково заміщене морфолінільне кільце.

Аспект 72. Сполука за аспектом 71, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою 4-метилпіперазин-1-ільне або морфолінільне кільце.

Аспект 73. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою -C(O)ORc.

Аспект 74. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою -C(O)Rc.

Аспект 75. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою -S(O)2Rc.

Аспект 76. Сполука за будь-яким із аспектів 73-75, де вказаний Rc являє собою -CH3.

Аспект 77. Сполука за будь-яким із аспектів 73-75, де вказаний Rc являє собою -CH2CH3.

Аспект 78. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 79. Сполука за аспектом 78, де вказаний C1-Сбалкіл являє собою -CH3.

Аспект 80. Сполука за аспектом 63, де R3 являє собою 3-5-членний гетероциклоалкіл.

Аспект 81. Сполука за аспектом 80, де вказаний 3-5-членний гетероциклоалкіл являє собою оксетаніл.

Аспект 82. Сполука за будь-яким із аспектів 1-59, де Z являє собою CR4R4'.

Аспект 83. Сполука за аспектом 82, де R4 і R4' кожний являє собою H.

Аспект 84. Сполука за аспектом 82, де R4 і R4' кожний являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

Аспект 85. Сполука за аспектом 82, де R4 являє собою H і R4' являє собою -ОН.

Аспект 86. Сполука за аспектом 82, де R4 і R4' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 87. Сполука за аспектом 86, де необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 88. Сполука за аспектом 87, де необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою азетидинільне кільце.

Аспект 89. Сполука за аспектом 88, де азетидинільне кільце не заміщене.

Аспект 90. Сполука за аспектом 88, де азетидинільне кільце N-заміщене.

Аспект 91. Сполука за аспектом 90, де N-замісник являє собою C1-Сбалкіл, -C(O)N(C1-Сбалкіл)2 або -SO2-C1-Сбалкіл.

Аспект 92. Сполука за аспектом 91, де N-замісник являє собою -CH3, -CH(CH3)2, -C(O)N(CH3)2 або -SO2CH3.

Аспект 93. Сполука за аспектом 86, де необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалкільне кільце.

гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 99. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із аспектів 1-98 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Аспект 101. Спосіб за аспектом 100, де раком є уротеліальна карцинома, карцинома молочної залози, аденокарцинома ендометрія, карцинома яєчника, первинна гліома, холангіокарцинома, аденокарцинома шлунка, недрібноклітинна карцинома легені, екзокринна карцинома підшлункової залози, порожнини рота, передміхурової залози, сечового міхура, колоректальна карцинома, нирково-клітинна карцинома, нейроендокринна карцинома, мієлопроліферативні новоутворення, карцинома голови і шиї (плоскоклітинна), меланома, лейоміосаркома і/або саркоми.

Аспект 103. Спосіб за будь-яким із аспектів 100-102, де рак являє собою FGFR-мутантний рак.

кожний R2 незалежно являє собою Н або необов'язково заміщений С1-С6алкіл;

або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце;

або дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалکیلне кільце;

або дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з цим атомом вуглецю являють карбонільну групу (C=O);

або дві R1 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалکیلне кільце;

або дві R2 групи, приєднані до різних атомів вуглецю, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалکیلне кільце;

або R1 група і R2 група з'єднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця;

A=N або CH;

Z=S(O)₂; S(O); O, NR₃ або CR₄R₄';

R₃ являє собою H; необов'язково заміщений C1-С6алкіл, 3-5-членний гетероциклоалкіл, -C(O)NRaRb; -C(O)ORc; -C(O)Rc; -S(O)₂Rc; або -S(O)₂NRaRb;

Ra являє собою H або C1-С6алкіл;

Rb являє собою H або C1-С6алкіл;

або Ra і Rb разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце;

Rc являє собою необов'язково заміщений C1-С6алкіл або циклоалкіл;

R₄ являє собою H або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

R₄' являє собою H, -ОН або необов'язково заміщений C1-С6алкіл;

або R₄ і R₄' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце;

Y являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉, кожний незалежно являє собою N або CR₅, де один або два із Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ і Q₉ являє собою N, а решта являють собою CR₅;

R₅ являє собою H, галоген, C1-С3алкіл; C1-С3 алкоксил або циклоалкіл;

X=O, S або NR, де R являє собою H або C1-С3алкіл; і

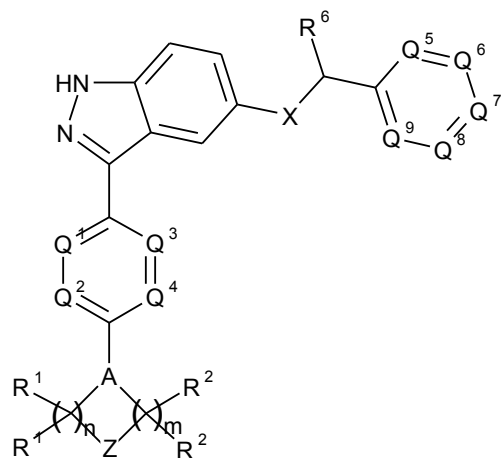
R₆ являє собою C1-С6алкіл;

R₇ являє собою H, галоген, -C1-С6алкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл; і

R₈ являє собою H, галоген, -C1-С6алкіл; -C1-С6 алкоксил або -циклоалкіл.

Аспект 105. Сполука за аспектом 104, де Y являє собою 6-членне гетероарильне кільце.

Аспект 106. Сполука за аспектом 105, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (IA):



(IA),

де один або два із Q1, Q2, Q3, Q4 являє собою N, а інші кожний незалежно являє собою CR5a, де R5a являє собою H, галоген, -CN або C1-С3алкіл.

Аспект 107. Сполука за будь-яким із аспектів 104-106, де X являє собою O.

Аспект 108. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 і Q8 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

Аспект 109. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою C1-С3алкіл; і Q7 являє собою N.

Аспект 110. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою -CH3; і Q7 являє собою N.

Аспект 111. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою CR5, де R5 являє собою H.

Аспект 112. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою CR5, де R5 являє собою H.

Аспект 113. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

Аспект 114. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

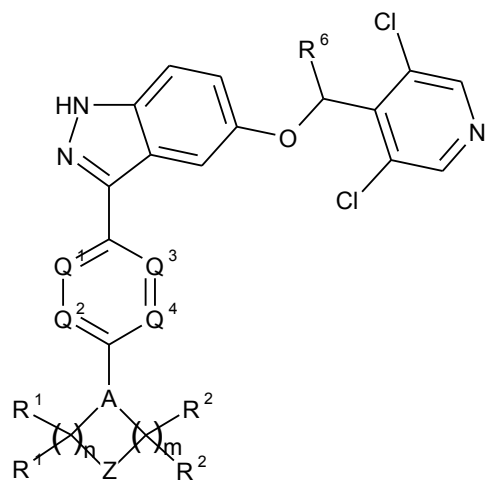
Аспект 115. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою C1-С3алкіл; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

Аспект 116. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -CH3; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

Аспект 117. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

Аспект 118. Сполука за будь-яким із аспектів 104-107, де Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою -Cl; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою -F; і Q7 являє собою N.

Аспект 119. Сполука за будь-яким із аспектів 106-108, де сполука формули (IA) являє собою сполуку формули (IA-1):



(IA-1).

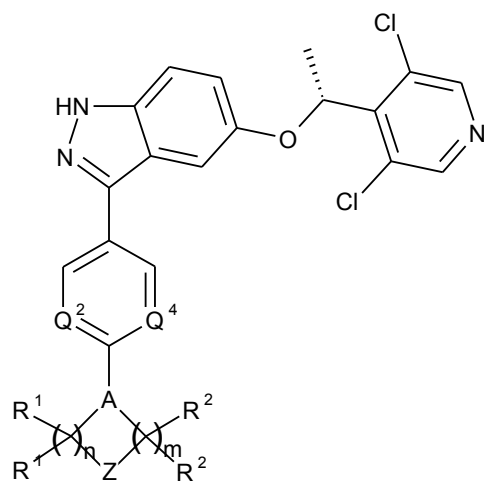
Аспект 120. Сполука за будь-яким із попередніх аспектів, де R6 являє собою -CH3.

Аспект 121. Сполука за будь-яким із аспектів 106-120, де Q3 являє собою CR5a.

Аспект 122. Сполука за аспектом 121, де R5a являє собою галоген.

Аспект 123. Сполука за аспектом 122, де галоген являє собою -F.

Аспект 124. Сполука за аспектом 119, де сполука формули (IA-1) являє собою сполуку формули (IA-2):



(IA-2).

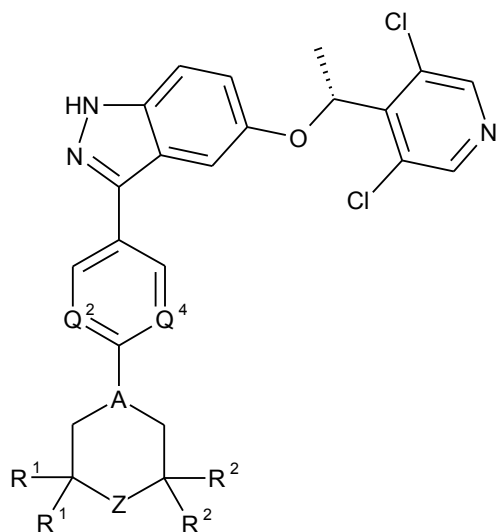
Аспект 125. Сполука за будь-яким із аспектів 104-124, де n=2 і m=2.

Аспект 126. Сполука за будь-яким із аспектів 104-124, де n=1 і m=1.

Аспект 127. Сполука за будь-яким із аспектів 104-124, де n=1 і m=2.

Аспект 128. Сполука за будь-яким із аспектів 104-124, де n=3 і m=2.

Аспект 129. Сполука за аспектом 124, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-3):



(IA-3).

Аспект 130. Сполука за аспектом 129, де кожний R1 і кожний R2 незалежно являє собою Н або необов'язково заміщений С1-Сбалкіл.

Аспект 131. Сполука за аспектом 129, де кожний R1 і кожний R2 являє собою Н.

Аспект 132. Сполука за аспектом 129, де кожний R1 являє собою Н, і дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце.

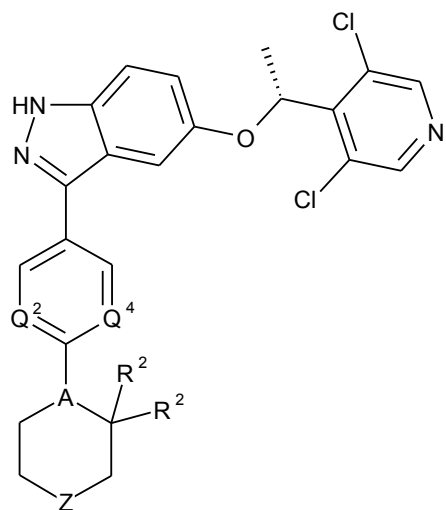
Аспект 133. Сполука за аспектом 132, де вказане 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце являє собою 3-членне спіроциклоалкільне кільце.

Аспект 134. Сполука за аспектом 129, де одна R1 група і одна R2 група приєднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, інший R1 являє собою Н, і інший R2 являє собою Н.

Аспект 135. Сполука за аспектом 134, де вказане 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

Аспект 136. Сполука за аспектом 129, де кожний R1 являє собою Н, і дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю являють карбонільну групу (C=O).

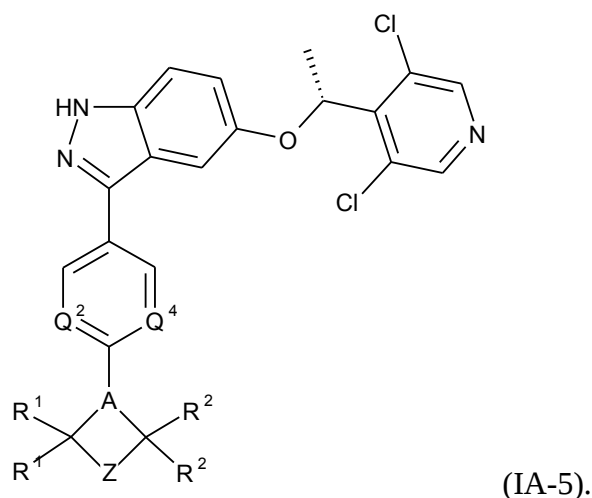
Аспект 137. Сполука за аспектом 124, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-4):



(IA-4).

Аспект 138. Сполука за аспектом 137, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

Аспект 139. Сполука за аспектом 124, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-5):



Аспект 140. Сполука за аспектом 139, де кожний R1 і кожний R2 незалежно являє собою H або необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

Аспект 141. Сполука за аспектом 139, де кожний R1 і кожний R2 являє собою H.

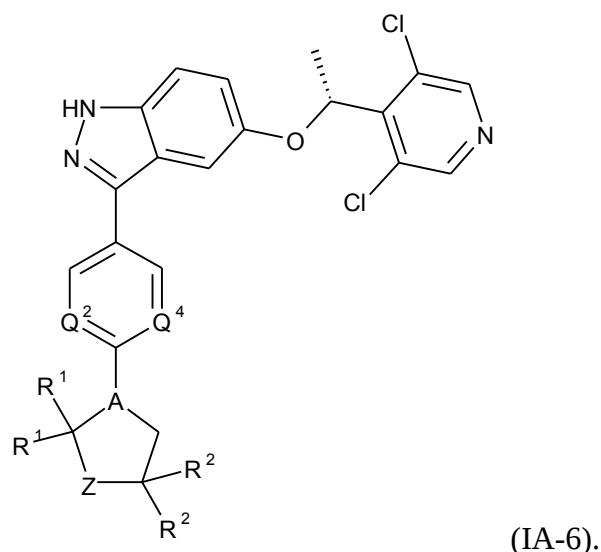
Аспект 142. Сполука за аспектом 139, де кожний R1 являє собою H, і дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце.

Аспект 143. Сполука за аспектом 142, де вказане 3-7-членне спіроциклоалکیلне кільце являє собою 3-членне спіроциклоалکیلне кільце.

Аспект 144. Сполука за аспектом 139, де одна R1 група і одна R2 група приєднані з утворенням 6-9-членного місточкового біциклічного кільця, інший R1 являє собою H, і інший R2 являє собою H.

Аспект 145. Сполука за аспектом 144, де вказане 6-9-членне місточкове біциклічне кільце являє собою 7-членне місточкове біциклічне кільце.

Аспект 146. Сполука за аспектом 124, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-6):



Аспект 147. Сполука за аспектом 146, де дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

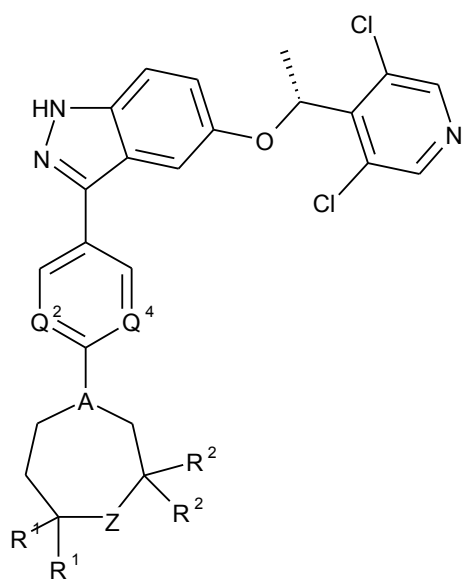
Аспект 148. Сполука за аспектом 146 або аспектом 147, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спіроциклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце.

Аспект 149. Сполука за аспектом 148, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце.

Аспект 150. Сполука за аспектом 149, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене азетинільне кільце, необов'язково заміщене піролідинільне кільце або необов'язково заміщене піперидинільне кільце.

Аспект 151. Сполука за аспектом 150, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне спірогетероалкільне кільце являє собою азетинільне кільце, піролідинільне кільце, піперидинільне кільце, N-метилпіперидинільне кільце або N-(метилсульфоніл)піперидинільне кільце.

Аспект 152. Сполука за аспектом 124, де сполука формули (IA-2) являє собою сполуку формули (IA-7):



(IA-7).

Аспект 153. Сполука за аспектом 152, де кожний R1 являє собою H.

Аспект 154. Сполука за аспектом 152, де дві R1 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

Аспект 155. Сполука за будь-яким із аспектів 152-154, де кожний R2 являє собою H.

Аспект 156. Сполука за будь-яким із аспектів 152-154, де дві R2 групи, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, являють карбонільну групу (C=O).

Аспект 157. Сполука за одним із аспектів 117-156, де Q2 являє собою N.

Аспект 158. Сполука за будь-яким із аспектів 117-157, де Q4 являє собою N.

Аспект 159. Сполука за будь-яким із аспектів 117-157, де Q4 являє собою CR₅a.

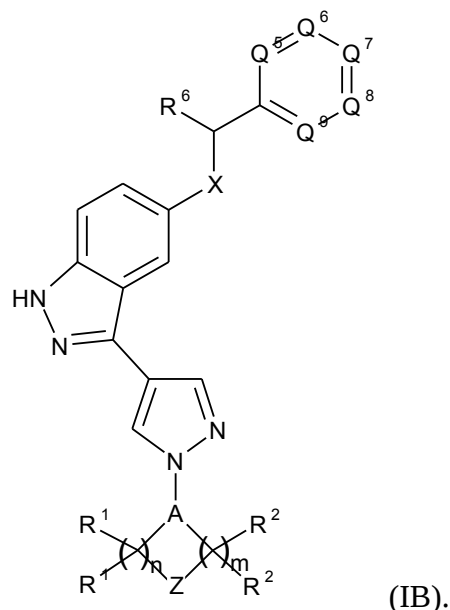
Аспект 160. Сполука за аспектом 159, де R₅a являє собою H.

Аспект 161. Сполука за аспектом 159, де R₅a являє собою галоген.

Аспект 162. Сполука за аспектом 159, де галоген являє собою -F.

Аспект 163. Сполука за аспектом 104, де Y являє собою 5-членне гетероарильне кільце.

Аспект 164. Сполука за аспектом 163, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули IB:



Аспект 165. Сполука за будь-яким із аспектів 163-164, де X являє собою O .

Аспект 167. Сполука за будь-яким із аспектів 163-165, де Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою CR5, де R5 являє собою C1-С3алкіл; і Q7 являє собою N.

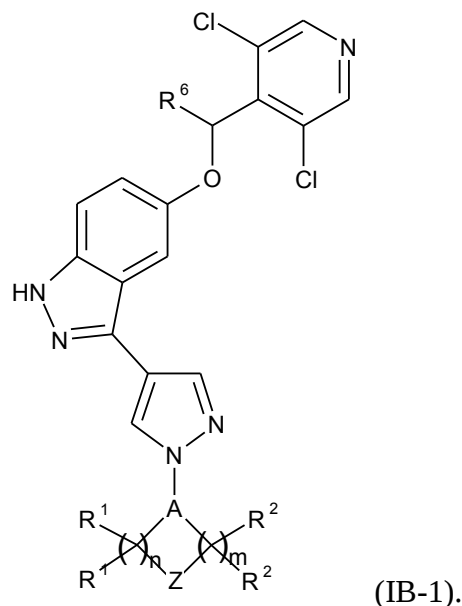
Аспект 169. Сполука за будь-яким із аспектів 163-165, де Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою CR5, де R5 являє собою H.

Аспект 171. Сполука за будь-яким із аспектів 163-165, де Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

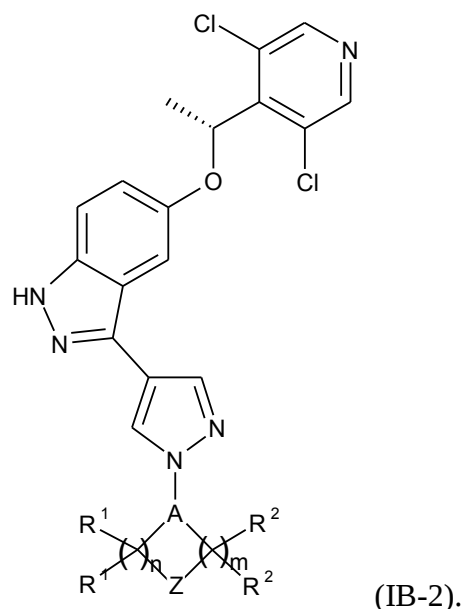
Аспект 173. Сполука за будь-яким із аспектів 163-165, де Q5 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою C1-C3алкіл; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; Q8 являє собою N; і Q7 являє собою N.

Аспект 175. Сполука за будь-яким із аспектів 163-165, де Q5, Q8 і Q9 кожний незалежно являє собою CR5, де кожний R5 являє собою галоген; Q6 являє собою CR5, де R5 являє собою H; і Q7 являє собою N.

Аспект 177. Сполука за аспектом 164, де сполука формули (ІВ) являє собою сполуку формули ІВ-1:



Аспект 178. Сполука за аспектом 177, де сполука формули (ІВ-1) являє собою сполуку формули ІВ-2:



Аспект 179. Сполука за будь-яким із аспектів 164-178, де $n=2$ і $m=2$.

Аспект 180. Сполука за будь-яким із аспектів 164-178, де $n=1$ і $m=1$.

Аспект 181. Сполука за будь-яким із аспектів 164-178, де $n=1$ і $m=2$.

Аспект 182. Сполука за будь-яким із аспектів 164-178, де $n=3$ і $m=2$.

Аспект 183. Сполука за будь-яким із аспектів 164-178, де кожний R_1 являє собою Н, і кожний R_2 являє собою Н.

Аспект 184. Сполука за будь-яким із аспектів 104-183, де А являє собою N.

Аспект 185. Сполука за будь-яким із аспектів 104-183, де А являє собою CH.

Аспект 186. Сполука за будь-яким із аспектів 104-185, де Z являє собою S(O)₂.

Аспект 187. Сполука за будь-яким із аспектів 104-185, де Z являє собою S(O).

Аспект 188. Сполука за будь-яким із аспектів 104-185, де Z являє собою O.

Аспект 189. Сполука за будь-яким із аспектів 104-185, де Z являє собою NR3.

Аспект 190. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою H.

Аспект 191. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою -C(O)NRaRb.

Аспект 192. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою -S(O)2NRaRb.

Аспект 193. Сполука за будь-яким із аспектів 191 або 192, де Ra являє собою H і Rb являє собою H.

Аспект 194. Сполука за будь-яким із аспектів 191 або 192, де Ra являє собою H і Rb являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 195. Сполука за будь-яким із аспектів 191 або 192, де Ra являє собою C1-Сбалкіл і Rb являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 196. Сполука за будь-яким із аспектів 191 або 192, де Ra і Rb, разом з атомом N, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 197. Сполука за аспектом 196, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене піперидинільне, необов'язково заміщене піперазинільне або необов'язково заміщене морфолінільне кільце.

Аспект 198. Сполука за аспектом 197, де вказане необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою 4-метилпіперазин-1-ільне або морфолінільне кільце.

Аспект 199. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою -C(O)ORc.

Аспект 200. Сполука за аспектом 186, де R3 являє собою -C(O)Rc.

Аспект 201. Сполука за аспектом 186, де R3 являє собою -S(O)2Rc.

Аспект 202. Сполука за будь-яким із аспектів 199-201, де вказаний Rc являє собою -CH3.

Аспект 203. Сполука за будь-яким із аспектів 199-201, де вказаний Rc являє собою -CH2CH3.

Аспект 204. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою C1-Сбалкіл.

Аспект 205. Сполука за аспектом 204, де вказаний C1-Сбалкіл являє собою -CH3.

Аспект 206. Сполука за аспектом 189, де R3 являє собою 3-5-членний гетероциклоалкіл.

Аспект 207. Сполука за аспектом 206, де вказаний 3-5-членний гетероциклоалкіл являє собою оксетаніл.

Аспект 208. Сполука за будь-яким із аспектів 104-185, де Z являє собою CR4R4'.

Аспект 209. Сполука за аспектом 208, де R4 і R4' кожний являє собою H.

Аспект 210. Сполука за аспектом 208, де R4 і R4' кожний являє собою необов'язково заміщений C1-Сбалкіл.

Аспект 211. Сполука за аспектом 208, де R4 являє собою H і R4' являє собою -ОН.

Аспект 212. Сполука за аспектом 208, де R4 і R4' разом з атомом C, до якого вони обидва приєднані, утворюють необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 213. Сполука за аспектом 212, де необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 214. Сполука за аспектом 213, де необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою азетидинільне кільце.

Аспект 215. Сполука за аспектом 214, де азетидинільне кільце не заміщене.

Аспект 216. Сполука за аспектом 214, де азетидинільне кільце N-заміщене.

Аспект 217. Сполука за аспектом 216, де N-замісник являє собою C1-Сбалкіл, -C(O)OC1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл, -C(O)N(C1-Сбалкіл)2 або -SO2-C1-Сбалкіл.

Аспект 218. Сполука за аспектом 217, де N-замісник являє собою -CH3, -CH(CH3)2, -C(O)OCH2CH3, -C(O)N(CH3)2, -SO2CH3, -SO2CH(CH3)2 або -SO2CH2CH3.

Аспект 219. Сполука за аспектом 213, де необов'язково заміщене 4-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене тістан 1,1-діоксидне кільце.

Аспект 220. Сполука за аспектом 213, де необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 221. Сполука за аспектом 220, де необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою незаміщене піролідинільне кільце, N-заміщене піролідинільне кільце, незаміщене піролідиніл-2-онове кільце, N-заміщене піролідиніл-2-онове кільце, незаміщене піроло-2,5-діонове кільце, N-заміщене піроло-2,5-діонове кільце, незаміщене імідазолідиніл-2-онове кільце, N-заміщене імідазолідиніл-2-онове кільце, тетрагідрофуранільне кільце або тетрагідротіофен-1,1-діоксидне кільце.

Аспект 222. Сполука за аспектом 221, де вказаний N-замісник являє собою -C1-Сбалкіл, -C(O)OC1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл або -SO₂C1-Сбалкіл.

Аспект 223. Сполука за аспектом 222, де вказаний N-замісник являє собою -CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ або -SO₂CH₃.

Аспект 224. Сполука за аспектом 212, де необов'язково заміщене 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалкільне кільце.

Аспект 225. Сполука за аспектом 224, де необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалкільне кільце являє собою незаміщене піперизини-2-онове кільце, N-заміщене піперизини-2-онове кільце, N-заміщене або незаміщене піперидинове кільце або тетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксидне кільце.

Аспект 226. Сполука за аспектом 225, де N-замісник являє собою -C1-Сбалкіл, -C(O)OC1-Сбалкіл, -C(O)C1-Сбалкіл або -SO₂C1-Сбалкіл.

Аспект 227. Сполука за аспектом 226, де N-замісник являє собою -CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ або -SO₂CH₃.

Аспект 228. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із аспектів 104-227 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Аспект 229. Спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, який включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким із аспектів 104-227 або її фармацевтично прийнятної солі.

Аспект 230. Спосіб за аспектом 229, де раком є уротеліальна карцинома, карцинома молочної залози, аденокарцинома ендометрія, карцинома яєчника, первинна гліома, холангіокарцинома, аденокарцинома шлунка, недрібноклітинна карцинома легені, екзокринна карцинома підшлункової залози, порожнини рота, передміхурової залози, сечового міхура, колоректальна карцинома, нирково-клітинна карцинома, нейроендокринна карцинома, мієлопроліферативні новоутворення, карцинома голови і шиї (плоскоклітинна), меланома, лейоміосаркома і/або саркоми.

Аспект 231. Спосіб за аспектом 230, де рак являє собою внутрішньопечінкову холангіокарциному.

Аспект 232. Спосіб за будь-яким із аспектів 229-231, де рак являє собою FGFR-мутантний рак.