(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091777 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.14

(22) Дата подачи заявки
2019.01.24

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) АМИНОПИРРОЛОТРИАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ

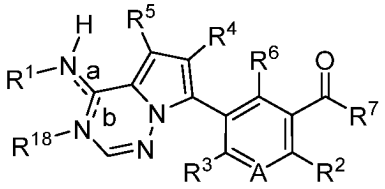
(31) **62/622,415**
(32) **2018.01.26**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/014918**
(87) **WO 2019/147782 2019.08.01**

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Ваттерсон Скотт Хантер, Андаппан Муругайах Суббайах Муругайах, Дзирба Кэролин Дайан, Гонг Хуа, Гуэрнон Джейсон М., Гуо Цзюньцин, Харт Эми С., Луо Гуанлинь, Макор Джон Е., Питтс Уильям Дж., Ши Цзяньлин, Венейблс Боайан Ли, Вейгелт Кэролин А., Ву Йонг-Цзинь, Чжэн Чжичжен Барбара, Сит Синг-Юэн, Чэнь Цзэ (US)

(74) Представитель:
Глухарёва А.О., Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф., Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, которые являются модуляторами киназы, включая модуляцию RIPK1. Изобретение также относится к способам получения и применения соединений, например, в лечении, связанном с некрозом или воспалением, а также при других показаниях.



I

202091777 A1

202091777 A1

АМИНОПИРРОЛОТРИАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) согласно предварительной заявке на патент США № 62/622,415, поданной 26 января 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют рецептор-взаимодействующие протеинкиназы, а также к способам их получения и применения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к аминопирролотриазинам в качестве ингибиторов рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1 (RIPK1).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Апоптоз и некроз представляют собой два разных механизма гибели клеток. Апоптоз является жестко регулируемым процессом, включающим каспазы - семейство цистеиновых протеаз, и характеризуется уменьшением размера клеток, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. Напротив, некроз связан с набуханием клеток и органелл и увеличением проницаемости плазматической мембраны с последующим высвобождением внутриклеточного содержимого и вторичным воспалением (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11). Некроз считается пассивной, нерегулируемой формой гибели клеток; однако новейшие данные указывают на то, что в некоторой степени некроз может быть индуцирован регулируемыми путями передачи сигнала, такими, которые опосредованы рецептор-взаимодействующими протеинкиназами (RIPK), особенно в условиях, когда каспазы ингибируются или не могут быть эффективно активированы (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция рецепторов смерти (DR) семейства Fas и TNFR опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством внешнего пути активации каспазы. Кроме того, в некоторых клетках, дефицитных по каспазе-8 или обработанных ингибитором панкаспазы Z-VAD, стимуляция рецепторов смерти (DR) вызывает зависимую от рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1 (RIPK1) программированную некротическую гибель клеток вместо апоптоза (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489-495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321). Этот новый механизм

гибели клеток называется «программированный некроз» или «некроптоз» (Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112-119).

Некроптоз может быть вызван рядом механизмов, включая активацию рецептора TNF, связывание с Toll-подобным рецептором, генотоксический стресс и вирусную инфекцию. Следующий из различных воздействий, сигнальный путь, который приводит к некроптозу, зависит от киназной активности RIPK1 и RIPK3 (He et al., (2009) Cell 137:1100-1111; Cho et. al., (2009) Cell 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332-336).

Нарушение регуляции сигнального пути некроптоза было связано с воспалительными заболеваниями, такими как макрофагальный некроз при развитии атеросклероза, вирусиндуцированное воспаление, синдром системной воспалительной реакции и этанол-индуцированное повреждение печени, нейродегенерация, такая как отслойка сетчатки, ишемия, амиотрофический латеральный склероз (ALS), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и болезнь Гоше (Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603-608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204-208); Afonso, et al., (2015) Clinical Science 129, 721-739.

В публикациях заявок согласно PCT, WO2016/064957 и WO2016/064958, описаны аминопирролотриазины, которые являются активными в качестве ингибиторов PI3K. Не следует ожидать, что ингибиторы PI3K будут ингибиторами RIPK1.

Высокоактивный селективный низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 мог бы блокировать RIPK1-зависимый провоспалительный сигнальный путь и тем самым обеспечивать терапевтическую пользу при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или разрегулированной киназной активностью RIPK1.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым аминопирролотриазинам, включая их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые полезны в качестве ингибиторов RIPK1.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и, по меньшей мере, одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики состояний, связанных с аберрантной активностью RIPK1.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, связанного с аберрантной активностью RIPK1.

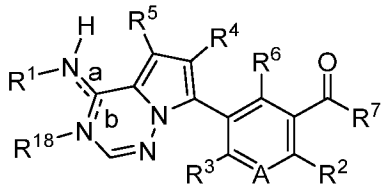
Соединения по настоящему изобретению могут быть направлены на способ лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере, частично, RIPK1, включая воспалительные заболевания, ишемию, нейродегенерацию, NASH и болезнь Гоше, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

Соединения по изобретению могут применяться отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более, предпочтительно, одним или двумя другим агентом(ами).

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде по мере продолжения раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям Формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам,



I

где:

A представляет собой N или CR;

R представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

R^1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, или C_{2-3} гидроксиалкил, C(O)-C_{1-3} алкил, C(O)-C_{1-3} галоалкил;

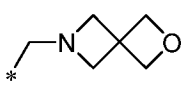
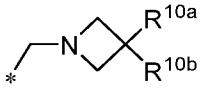
R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

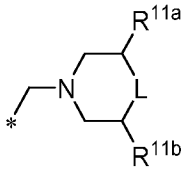
R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

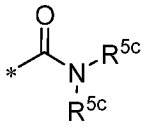
R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} алкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино, тетразолил, C_{1-3} алкил-тетразолил;

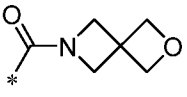
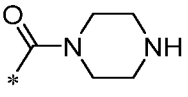
R^5 представляет собой:

1) водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкоксиалкил, аминоалкил, C_{1-3} алкиламиноалкил, C_{1-3} диалкиламиноалкил, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, (C_{1-3} алкилCONH)-C_{1-3}алкил, (C_{1-3} алкоксиCONH)-C_{1-3}алкил, или (C_{1-3} алкилSO_2NH)-C_{1-3}алкил, $-(CH_2)_n$-NH-OCH_3, C_{3-6} циклоалкил, метилфенил-SO_2-O-; или

2)  или  ; или

3)  , где L представляет собой метилен, -C(R^{5a})$_2$-, амино, C_{1-3} алкиламино, SO_2 или O; или

4)  ; или

5)  или  ; или

6) $-(CH_2)_r$- фенил, $-(CH_2)_r$- от 4- до 10-членный гетероцикл или от 4- до 10-членный гетероарил, где данные гетероцикл и гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома,

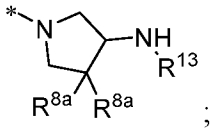
выбранные из N, O и S, и где любой фенил, гетероцикл или гетероарил может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино; или

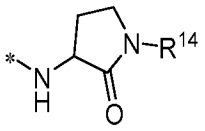
R^{5a} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-3} галоалкил;

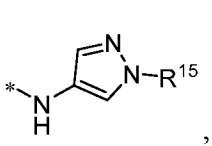
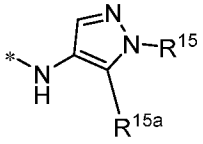
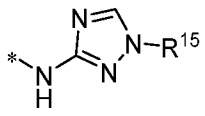
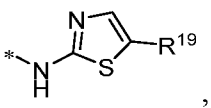
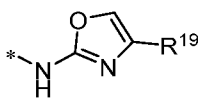
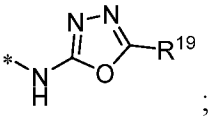
R^{5c} независимо выбран из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} цианоалкил-, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} (имидазолил)алкила, и C_{1-3} (C_{1-3} алкилCO)алкила;

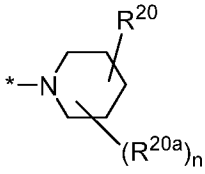
R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

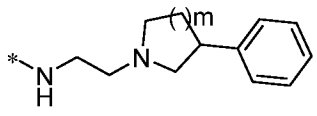
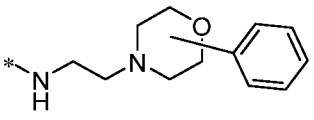
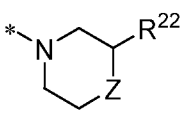
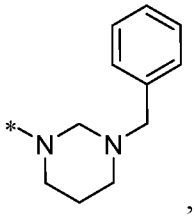
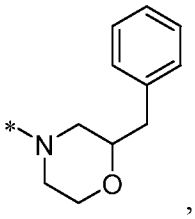
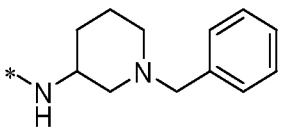
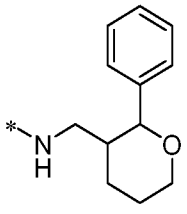
R^7 представляет собой:

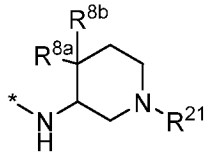
1)  ; или

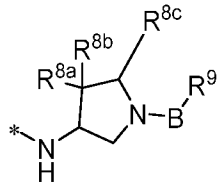
2)  ; или

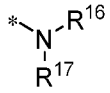
3)  ,  , ,  ,  ,  ,  ; или

4)  ; или

5)  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; или

6)  ; или

7)  ; или

8)  ;

B отсутствует или представляет собой CO, C(O)O, C(O)NR^{12a}, SO_2, или $CR^{12a}R^{12b}$;

Z представляет собой O, NH, CH_2, или CF_2;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила;

R^{8c} представляет собой водород, или CH_2-O-CH_3, или CH_2-O-CH_2-фенил;

R^9 представляет собой:

1) фенил, нафталенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, хинолинил, бензизоксазолил, или бензтиазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2; или

2) тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил, или тетразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2-циклопропила; или

3) дигидро-1H-инденил, тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен, тетрагидронафтален, и 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, любые из которых замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2; или

4) C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, NH_2, -NC(O)O-C_{1-6} алкила, -C(O)-C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, и C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} галоалкокси, фенила, тиазолила,

пиридинила, где фенил, пиридинил и тиазолил необязательно замещены 0-2 галогеном, нитро, или C_{1-6}галоалкилом; или

5) C_{0-2} (C_{3-7} циклоалкил)алкил, циклогексенил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил, пиридинонил, или тетрагидротиофенил диоксид, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, гидроксила C_{1-3} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, C(O)O-C_{1-6} алкила и амино;

6) тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила; C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси, и фенила;

7) C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} диалкиламино, азетидинил, пирролидинил, или пиперидинил;

или B и R^9, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-3} гидроксиалкила, C_{2-4} (гидроксил)галоалкила, C_{3-6} гидроксициклоалкила, и C_{1-3} алкоксикарбонила;

R^{10a} и R^{10b} независимо выбраны из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, ацетиламино, (амино)карбонила, (C_{1-3} алкиламино)карбонила, и (C_{1-3} диалкиламино)карбонила;

R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{12a} и R^{12b} независимо выбраны из водорода, дейтерия, метила, амино, или OH, или R^{12a} и R^{12b}, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила;

R^{13} представляет собой C_{1-3} (фенил)алкил- или фенилкарбонил-, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

R^{14} представляет собой фенил, C_{1-3} (фенил)алкил-, или фенилкарбонил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} галоалкил, гидрокси-C_{1-6} галоалкил, C_{1-3} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, фенил-C_{1-3} алкил, фенил-C_{1-3} галоалкил-, или фенилкарбонил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

R^{15a} представляет собой водород, галоген, или C_{1-3} алкил;

R^{16} представляет собой водород, алкил, или дейтероалкил;

R^{17} представляет собой:

1) C_{1-6} (фенил)алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидрокси, =O, алкокси, и галоалкила, или галоалкокси, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, NH_2, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и фенокси;

2) C_{0-6} (циклопропил)алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидрокси, алкокси, и галоалкила, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, =N-O-CH_2-циклопропила, (-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-), фенокси, и фенила, который замещен 0-3 F, Cl или Br;

3) C_{1-3} (фенокси)алкил, C_{1-3} (фениламино)алкил или C_{1-3} ((фенил)(алкил)амино)алкил, где фенокси или фенил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

4) C_{1-2} (фенилциклопропил)алкил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

5) C_{1-3} (пиридил)алкил, C_{1-3} (пиримидил)алкил, или C_{1-3} (пиразинил)алкил, где пиридил, пиримидил и пиридазил необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-3} алкокси-, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

6) C_{3-7} циклоалкил, где циклоалкил замещен 0-3 галогеном, OH, =N-O-CH_2-циклопропилом, (-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-), фенилом, который замещен 0-3 F, Cl, Br;

7) C_{1-3} (C_{1-4} алкокси)алкил;

R^{19} представляет собой -CH_2-фенил или -C(O)-$NR^{19a}R^{19b}$;

R^{19a} представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^{19b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{0-3} алкил-, фенил-C_{0-3} алкил-, фенил, где каждый независимо замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галоалкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси или фенил-C_{1-3} галоалкил-;

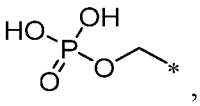
R^{20} представляет собой H, -CH_2-фенил, -CH(OH)-фенил, -$C(CH_3)$(OH)-фенил, фенил, где каждый из фенилов независимо замещен 0-1 F;

R^{20a} независимо представляет собой метил или OH;

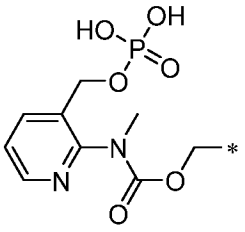
R^{21} представляет собой фенил, CO-фенил, CO-C_{3-6} циклоалкил, любые из которых замещены 0-4 F, CO-C_{1-6} алкилом, OH, и 0-6 F;

R^{22} представляет собой C_{0-1} (фенокси)алкил, C_{0-1} (фенилтио)алкил, или C_{0-1} фенилалкил, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

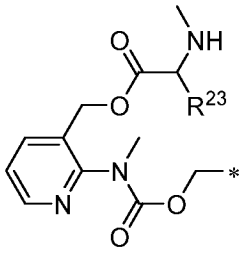
и либо R^1, либо R^{18} представляют собой C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)алкил,



,



, или



, или где R^{23} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, или (C_{1-3} алкокси)алкил;

a представляет собой одинарную или двойную связь; и

b представляет собой одинарную или двойную связь;

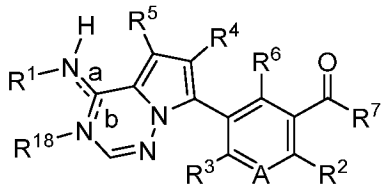
при условии, что когда a представляет собой одинарную связь, то b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует, и когда a представляет собой двойную связь, то b представляет собой одинарную связь, и R^1 отсутствует;

n имеет значения 0, 1 или 2;

m имеет значения 1 или 2; и

r имеет значения 1 или 2.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



I

где:

A представляет собой N или CR;

R представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкокси;

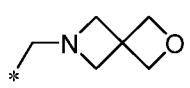
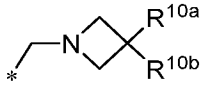
R^1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, или C_{2-3} гидроксиалкил;

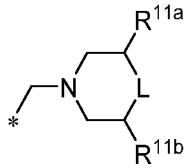
R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

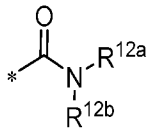
R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

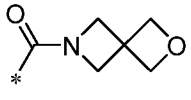
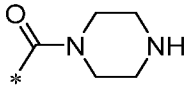
R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} алкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

R^5 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкоксиалкил, аминоалкил, C_{1-3} алкиламиноалкил, C_{1-3} диалкиламиноалкил, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, (C_{1-3} алкилCONH)алкил, (C_{1-3} алкоксиCONH)алкил, или (C_{1-3} алкилSO_2NH)алкил;

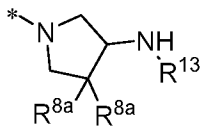
или R^5 представляет собой  или  , где R^{10a} и R^{10b} независимо выбраны из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, ацетиламино, (амино)карбонила, (C_{1-3} алкиламино)карбонила, и (C_{1-3} диалкиламино)карбонила;

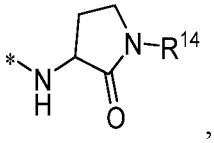
или R^5 представляет собой  , где L представляет собой метилен, амино, C_{1-3} алкиламино, SO_2, или O, и R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из водорода и алкила;

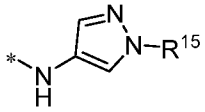
или R^5 представляет собой  , где R^{12a} и R^{12b} независимо выбраны из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} цианоалкил-, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} (имидазолил)алкила, и C_{1-3} (C_{1-3} алкилCO)алкила;

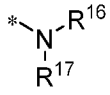
или R^5 представляет собой  или  ;

R^6 представляет собой водород или галоген;

R^7 представляет собой  , где R^{13} представляет собой фенилалкил или фенилкарбонил, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

или R^7 представляет собой  , где R^{14} представляет собой фенил, фенилалкил, или фенилкарбонил, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

или R^7 представляет собой  , где R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, фенилалкил, или фенилкарбонил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

или R^7 представляет собой  , где R^{16} представляет собой водород, алкил, или дейтероалкил;

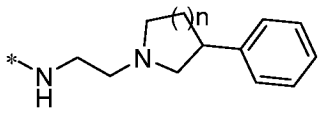
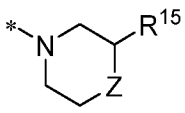
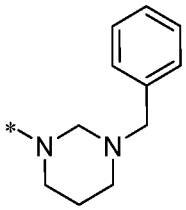
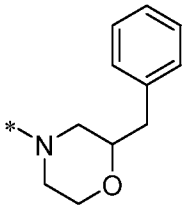
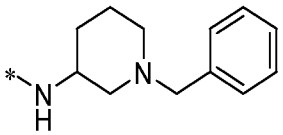
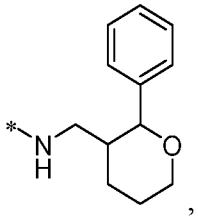
R^{17} представляет собой C_{1-6} фенилалкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидрокси, алкокси, и галоалкила, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и фенокси;

или R^{17} представляет собой C_{1-3} феноксиалкил, C_{1-3} (фениламино)алкил или C_{1-3} ((фенил)(алкил)амино)алкил, где фенокси или фенил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

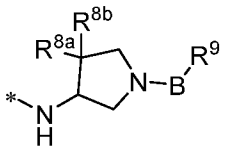
или R^{17} представляет собой C_{1-2} (фенилциклопропил)алкил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

или R^{17} представляет собой C_{1-3} (пиридил)алкил, C_{1-3} (пиримидил)алкил, или C_{1-3} (пиразинил)алкил, где пиридил, пиримидил, или пиридазил необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-3} алкокси-, C_{1-3} дейтероалкокси, или C_{1-3} галоалкокси;

или R^{17} представляет собой C_{1-3} (C_{1-4} алкокси)алкил;

или R^{17} представляет собой  ,  ,  ,  ,  , или  ,

где n равен 1-2, Z представляет собой O, NH, CH_2, или CF_2, и R^{15} представляет собой C_{0-1} (фенокси)алкил, C_{0-1} (фенилтио)алкил, или C_{0-1} фенилалкил, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, и C_{1-3} галоалкокси;

или R^7 представляет собой  ;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила;

B представляет собой CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2, или $CR^{12a}R^{12b}$;

R^{12a} и R^{12b} независимо выбраны из водорода, дейтерия или метила, или R^{12a} и R^{12b}, взятые вместе, представляют собой C_{3-6} циклоалкил;

R^9 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, хинолинил, бензизоксазолил, или бензтиазолил, и необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2;

или R^9 представляет собой тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, или тетразолил, и необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3}

фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2;

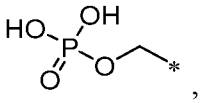
или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, и необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, гидроксила и галоалкила;

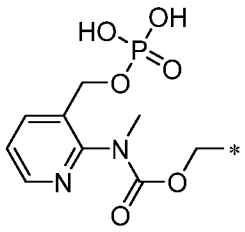
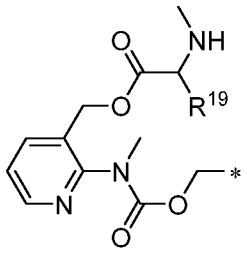
или R^9 представляет собой C_{1-2} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, и необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила;

или R^9 представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила; C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси, и фенила;

или R^9 представляет собой амино, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} диалкиламино, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

или B и R^9, взятые совместно, представляют собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1-2 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-3} гидроксиалкила, C_{2-4} (гидроксил)галоалкила, C_{3-6} гидроксициклоалкила, и C_{1-3} алкоксикарбонила;

R^{18} представляет собой C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)алкил,  ,

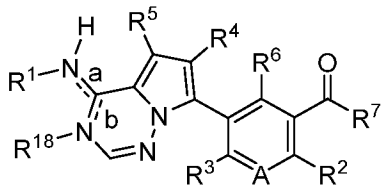
 или  , где R^{19} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, или (C_{1-3} алкокси)алкил;

a представляет собой одинарную или двойную связь; и

b представляет собой одинарную или двойную связь;

при условии, что когда a представляет собой одинарную связь, то b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует, и когда a представляет собой двойную связь, то b представляет собой одинарную связь, и R^1 отсутствует.

В третьем аспекте изобретения представлено соединение Формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства,



I

где:

A представляет собой N или CR;

R представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

R^1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, или C_{2-3} гидроксиалкил, C(O)-C_{1-3} алкил, C(O)-C_{1-3} галоалкил;

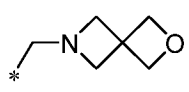
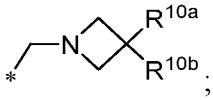
R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

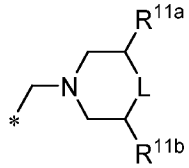
R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

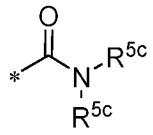
R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} алкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино, тетразолил, C_{1-3} алкил-тетразолил;

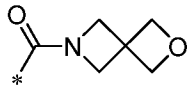
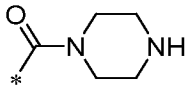
R^5 представляет собой:

1) водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкоксиалкил, аминоалкил, C_{1-3} алкиламиноалкил, C_{1-3} диалкиламиноалкил, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, (C_{1-3} алкилCONH)-C_{1-3}алкил, (C_{1-3} алкоксиCONH)-C_{1-3}алкил, или (C_{1-3} алкилSO_2NH)-C_{1-3}алкил, $-(CH_2)_n$-NH-OCH_3, C_{3-6} циклоалкил, метилфенил-SO_2-O-; или

2)  или  ; или

3)  , где L представляет собой метилен, -C(R^{5a})$_2$-, амино, C_{1-3} алкиламино, SO_2, или O; или

4)  ; или

5)  или  ; или

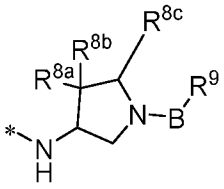
6) $-(CH_2)_r$- фенил, $-(CH_2)_r$- от 4- до 10-членный гетероцикл или от 4- до 10-членный гетероарил, где гетероцикл и гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где любой фенил, гетероцикл или гетероарил может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино; или

R^{5a} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-3} галоалкил;

R^{5c} независимо выбран из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} цианоалкил-, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} (имидазолил)алкила, и C_{1-3} (C_{1-3} алкилCO)алкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, или C_{1-3} диалкиламино;

R^7 представляет собой

 ; или

B отсутствует или представляет собой CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2, или $CR^{12a}R^{12b}$;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила;

R^{8c} представляет собой водород, или CH_2-O-CH_3, или CH_2-O-CH_2-фенил;

R^9 представляет собой:

1) фенил, нафталенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил хинолинил, бензизоксазолил, или бензтиазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2; или

2) тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил, или тетразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2-циклопропила; или

3) дигидро-1H-инденил, тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен, тетрагидронафтален, и 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, любые из которых замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2; или

4) C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, NH_2, -NC(O)O-C_{1-6} алкила, -C(O)-C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} галоалкокси, фенила, тиазолила, пиридинила, где фенил, пиридинил и тиазолил необязательно замещены 0-2 галогеном, нитро или C_{1-6}галоалкилом; или

5) C_{0-2} (C_{3-7} циклоалкил)алкил, циклогексенил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил, пиридинонил, или тетрагидротиофенил диоксид, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, гидроксил C_{1-3} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, C(O)O-C_{1-6} алкила и амино;

6) тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила; C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси, и фенила;

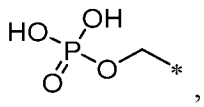
7) C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} диалкиламино, азетидинил, пирролидинил, или пиперидинил;

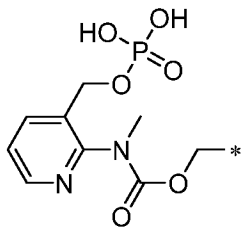
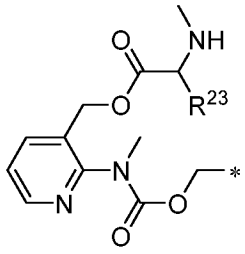
или B и R^9, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-3} гидроксиалкила, C_{2-4} (гидроксил)галоалкила, C_{3-6} гидроксициклоалкила и C_{1-3} алкоксикарбонила;

R^{10a} и R^{10b} независимо выбраны из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, ацетиламино, (амино)карбонила, (C_{1-3} алкиламино)карбонила и (C_{1-3} диалкиламино)карбонила;

R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{12a} и R^{12b} независимо выбраны из водорода, дейтерия, метила, амино или OH, или R^{12a} и R^{12b}, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила;

в качестве альтернативы, либо R^1, либо R^{18} представляют собой C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)алкил,  ,

 , или  , где R^{23} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, или (C_{1-3} алкокси)алкил;

a представляет собой одинарную или двойную связь; и

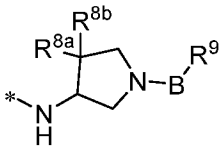
b представляет собой одинарную или двойную связь;

при условии, что когда a представляет собой одинарную связь, то b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует, и когда a представляет собой двойную связь, то b представляет собой одинарную связь, и R^1 отсутствует;

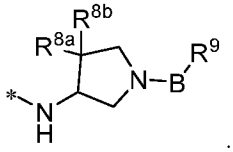
n имеет значения 0, 1 или 2;

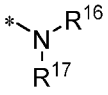
m имеет значения 1 или 2; и

r имеет значения 1 или 2.

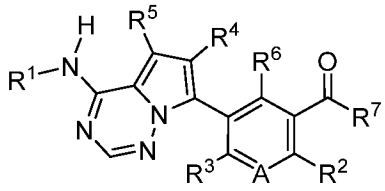
В другом аспекте изобретения представлено соединение Формулы I, где A представляет собой N; R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой C_{1-3} галоалкокси; R^6 представляет собой водород; a представляет собой одинарную связь, b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует, и R^7 представляет собой  .

В другом аспекте изобретения представлено соединение Формулы I, где A представляет собой N; R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой C_{1-3} галоалкокси; R^6 представляет собой водород; a представляет собой одинарную связь, b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует.

В другом аспекте изобретения представлено соединение Формулы I, где R^7 представляет собой  .

В другом аспекте изобретения представлено соединение Формулы I, где R^7 представляет собой  .

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

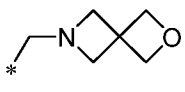
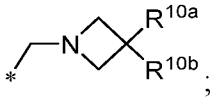


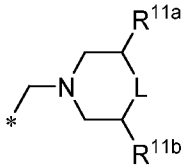
II

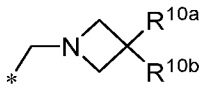
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^5 представляет собой

1) H или CF_3; или

2)  или  ; или

3)  , где L представляет собой CH_2, -O-, CF_2, или $-CH(CF_3)-$; или

4)  ; или

5) $-(CH_2)_r$-фенил, $-(CH_2)_r$-пирролидинил, $-(CH_2)_r$-пиперидинил, $-(CH_2)_r$-азетидинил, $-(CH_2)_r$-азаспирогептанил, $-(CH_2)_r$-бензимидазолил, $-(CH_2)_r$-азабициклооктан, $-(CH_2)_r$-азаспирооктан, $-(CH_2)_r$-тетразолил, $-(CH_2)_r$-тетрагидрохинолинил, $-(CH_2)_r$-пиразолил, –

$(CH_2)_r$-имидазолил, или $-(CH_2)_r$-триазолил, любой из которых может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

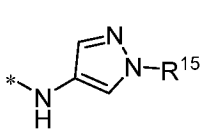
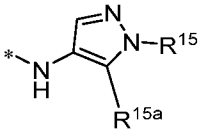
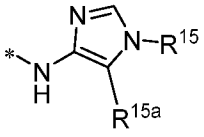
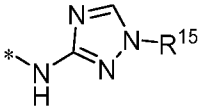
R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H, F, CH_3, или OCH_3;

R^3 представляет собой H или F; и

R^4 представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^7 представляет собой  ,  ,  или 

.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^{8a} представляет собой галоген;

R^{8b} представляет собой водород;

B отсутствует, CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2, или $CR^{12a}R^{12b}$.

R^9 представляет собой:

1) фенил, нафталенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил хинолинил, бензизоксазолил, или бензтиазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2; или

2) тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил, или тетразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила,

C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, и C_{1-3} алкилSO_2-циклопропил; или

3) C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, NH_2, -NC(O)O-C_{1-6} алкила, -C(O)-C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, и C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} галоалкокси, фенила, тиазолила, пиридинила, где фенил, пиридинил и тиазолил необязательно замещены 0-2 галогеном, нитро, или C_{1-6}галоалкилом; или

4) C_{0-2} (C_{3-7} циклоалкил)алкил, циклогексенил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил, пиридинонил, или тетрагидротиофенил диоксид, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, гидроксил C_{1-3} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, C(O)O-C_{1-6} алкила, и амино;

5) тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила; C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси, и фенила.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

B представляет собой CO, C(O)O, или SO_2; и

R^9 представляет собой

1) фенил, или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогеном; или

2) C_{2-6} алкил, C_{2-6} дейтероалкил, C_{2-6} галоалкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, гидроксила, и C_{1-6} галоалкила; или

3) C_{1-2} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, который необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галоалкила.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где A представляет собой N.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где A представляет собой CR, и R представляет собой H или галоген.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^1 представляет собой H;

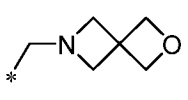
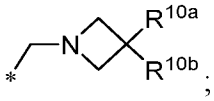
R^2 представляет собой H, F, CH_3, или OCH_3;

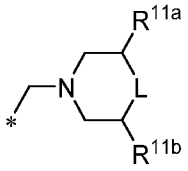
R^3 представляет собой H или F; и

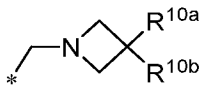
R^4 представляет собой H.

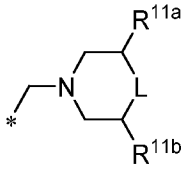
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^5 представляет собой H, CF_3,

1)  или  ;

2)  , где L представляет собой CH_2, -O-, CF_2, или -CH(CF_3)-;

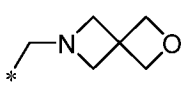
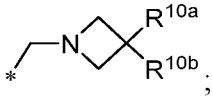
3)  ; и

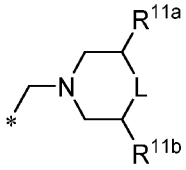
4)  , где L представляет собой CH_2, -O-, CF_2, или -CH(CF_3)-.

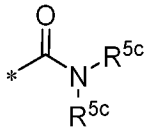
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

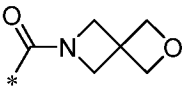
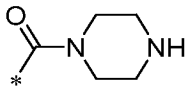
R^5 представляет собой:

1) водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкоксиалкил, аминоалкил, C_{1-3} алкиламиноалкил, C_{1-3} диалкиламиноалкил, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, (C_{1-3} алкилCONH)-C_{1-3}алкил, (C_{1-3} алкоксиCONH)-C_{1-3}алкил, или (C_{1-3} алкилSO_2NH)-C_{1-3}алкил, $–(CH_2)_n$-NH-OCH_3, C_{3-6} циклоалкил, метилфенил-SO_2-O-; или

2)  или  ; или

3)  , где L представляет собой метилен, -C(R^{5a})$_2$-, амино, C_{1-3} алкиламино, SO_2, или O; или

4)  ; или

5)  или  ; или

6) $–(CH_2)_r$- фенил, $–(CH_2)_r$- от 4- до 10-членный гетероцикл или от 4- до 10-членный гетероарил, где гетероцикл и гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где любой фенил, гетероцикл или гетероарил может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

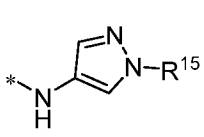
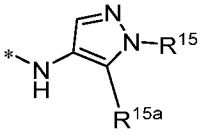
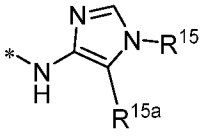
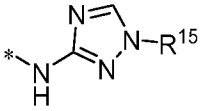
R^{10a} и R^{10b} независимо выбраны из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, ацетиламино, (амино)карбонила, (C_{1-3} алкиламино)карбонила, и (C_{1-3} диалкиламино)карбонила; и

R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из водорода и алкила.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^5 представляет собой $–(CH_2)_r$- фенил, $–(CH_2)_r$-пирролидинил, $–(CH_2)_r$-пиперидинил, $–(CH_2)_r$- азетидинил, $–(CH_2)_r$- азаспирогептанил, $–(CH_2)_r$- бензимидазолил, $–(CH_2)_r$-азабициклооктан, $–(CH_2)_r$- азаспирооктан, $–(CH_2)_r$- тетразолил, $–(CH_2)_r$-тетрагидрохинолинил, $–(CH_2)_r$-пиразолил, $–(CH_2)_r$-имидазолил или $–(CH_2)_r$-триазолил, любой из которых может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино.

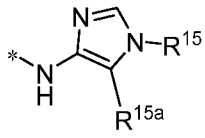
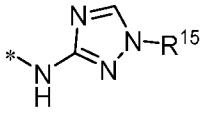
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^7 представляет собой  ,  ,  или  ;

где R^{15} представляет собой гидрокси-C_{1-6} галоалкил, фенил-C_{1-3} алкил, или фенил-C_{1-3} галоалкил-, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галоалкокси; и

R^{15a} представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил.

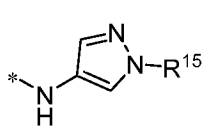
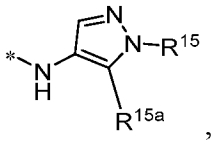
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^7 представляет собой  или  ;

где R^{15} представляет собой гидрокси-C_{1-6} галоалкил, фенил-C_{1-3} алкил, или фенил-C_{1-3} галоалкил-, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галоалкокси; и

R^{15a} представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

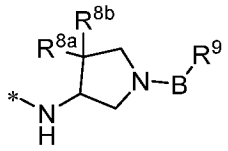
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^7 представляет собой  или  ,

где R^{15} представляет собой гидрокси-C_{1-6} галоалкил, фенил-C_{1-3} алкил, или фенил-C_{1-3} галоалкил-, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галоалкокси; и

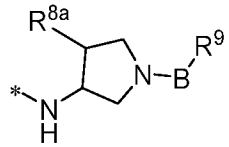
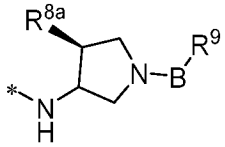
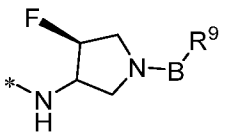
R^{15a} представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^7 представляет собой  ;

B отсутствует или представляет собой CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2, или $CR^{12a}R^{12b}$.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^7 представляет собой  ; или в другом варианте осуществления R^7 представляет собой  ; или в другом варианте осуществления R^7 представляет собой  .

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

R^{8a} представляет собой H;

R^{8b} представляет собой F;

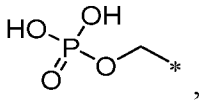
B представляет собой CO, C(O)O, или SO_2, и

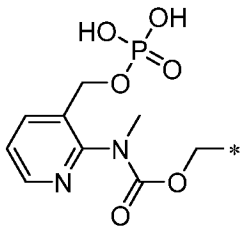
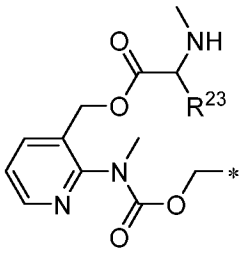
R^9 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные 1-3 галогеном;

или R^9 представляет собой C_{2-6} алкил, C_{2-6} дейтероалкил, C_{2-6} галоалкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} галоциклоалкил, необязательно замещенные 1-3 группами, выбранными из галогена, гидроксила и галоалкила;

или R^9 представляет собой C_{1-2} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где либо a представляет собой одинарную связь, и b представляет собой двойную связь, либо a представляет собой двойную связь, и b представляет собой одинарную связь, и

R^1 или R^{18} представляет собой C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)алкил,  ,

 или  , или где R^{23} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил или (C_{1-3} алкокси)алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где соединение выбрано из Примеров с 1 по 541.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), (II) или соединение, как описано в первом, втором или третьем аспекте или других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где соединение выбрано из Примеров с 542 по 1848.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где соединение выбрано из Примеров.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, полезным при лечении заболеваний, связанных с модуляцией активности киназы, включая модуляцию рецептор-взаимодействующих протеинкиназ, таких как RIPK1, содержащим соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Изобретение также относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией активности киназы, включая модуляцию рецептор-взаимодействующих протеинкиназ, таких как RIPK1, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно Формуле (I).

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, включающему введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), где данное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, псориаз, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), синдром ишемии-реперфузии, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или отторжение трансплантата.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), где данное состояние выбрано из острой миелоцитарной лейкемии, хронической миелоцитарной лейкемии, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, окулярной неоваскуляризации и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, рака

поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, псориатического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), миастении гравис, аллергического ринита, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, заболеваний холодовой и тепловой агглютинации, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий, пузырчатки обыкновенной и бронхиальной астмы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), где данное состояние выбрано из некроза макрофагов при развитии атеросклероза, вирусиндуцированного воспаления, синдрома системного воспалительного ответа и вызванного этанолом повреждения печени, нейродегенерации, такой как отслоение сетчатки, дегенерация сетчатки, влажная и сухая возрастная макулярная дегенерация (AMD), ишемии, амиотрофического латерального склероза (ALS) и болезни Гоше.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), где данное состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), где данное состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, синдрома ишемии-реперфузии, сердечной недостаточности и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I),

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими терапевтическими агентами.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

В другом варианте осуществления соединения Формулы (I) выбраны из иллюстративных примеров или комбинаций иллюстративных примеров, или других вариантов осуществления, приведенных в настоящем документе.

В другом варианте осуществления значение IC_{50} соединений Формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет > 200 нМ.

В другом варианте осуществления значение IC_{50} соединений Формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет < 200 нМ.

В другом варианте осуществления значение IC_{50} соединений Формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет < 20 нМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют RIPK1 по сравнению с PI3K. В одном варианте осуществления селективность больше, чем 10х. В другом варианте селективность больше, чем 100х.

Настоящее изобретение также предусматривает применение соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, изотопов, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения онкологических заболеваний, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все упомянутые в настоящем документе комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления данного изобретения. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его собственный независимый вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для сочетания с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем описании и приложенной формуле изобретения. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина в данном описании, применяется к такой группе или термину во всем описании

и формуле изобретения отдельно или как часть другой группы, если не указано иное.

Если любая переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любой структурной составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 R^3, тогда указанная группа может быть необязательно замещена до двух R^3 группами, и R^3 в каждом случае независимо выбран из определения R^3. Также комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, когда присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды обработкой окислителем (например, MCPBA и/или пероксидом водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, все показанные и заявленные атомы азота рассматриваются как охватывающие и показанный азот, и его N-оксидное ($N\rightarrow O$) производное.

Согласно используемому в данной области техники условному обозначению используется в представленных структурных формулах для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи. В некоторых подструктурах «*» (звездочка) используется для обозначения точки присоединения к остальной части молекулы.

Черта «-», которая находится не между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-CONH_2$ присоединен через атом углерода.

Термин «необязательно замещенный» в отношении конкретного фрагмента соединения Формулы (I) (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, термин «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено ниже. Специалисту в данной области техники будет понятно, по отношению к любой

группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для включения любой замены или групп замен, которые являются пространственно невозможными, искусственно не осуществимыми и/или обладают собственной неустойчивостью.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» или «алкилен» предусмотрен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, "C_{1-10} алкил" (или алкилен) предусмотрен для включения C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 и C_{10} алкильных групп. Кроме того, например, "C_1-C_6 алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными таким образом, что один или более их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и тому подобное.

Если термин «алкил» используется вместе с другой группой, такой как «арилалкил», это соединение обозначает более конкретно, по меньшей мере, один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, «арилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C_{0-4})алкил включает в себя замещенный низший алкил, содержащий, по меньшей мере, один арильный заместитель, и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, то есть, арил(C_0)алкил. Термин «гетероарилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой гетероарил.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предусмотрен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и содержащих одну или более двойные связи углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, «C_{2-6} алкенил» (или алкенилен) предусматривает включение C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкенильных групп. Примеры алкенила включают без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и тому подобное.

Термин «алкинил» или «алкинилен» предусматривает включение углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и содержащих одну или более тройные связи

углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, «C_{2-6} алкинил» (или алкинилен) предусматрен для включения C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, эти группы являются замещенными от одного до трех заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп.

Термин «алкокси» относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено в настоящем документе. Например, термин «алкокси» включает в себя группу -O-C_{1-6} алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и тому подобное. «Низший алкокси» относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Следует понимать, что выбор всех групп, включая, например, алкокси, тиоалкил и аминоалкил, будет сделан специалистом в данной области техники с обеспечением стабильных соединений.

Используемый в настоящем описании термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен с выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместителем является оксо или кето, (то есть, =O), тогда заменено 2 атома водорода на атоме. Кетозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители именуются на основании базовой структуры. Например, является понятным, что когда (циклоалкил)алкил указан как возможный заместитель, точкой присоединения этого заместителя к базовой структуре является алкильная часть. Используемые в настоящем описании двойные связи в кольце являются двойными связями, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений или полезных синтетических промежуточных соединений. Подразумевается, что стабильное соединение или стабильная структура означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться до приемлемой степени чистоты после выделения из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Является предпочтительным, чтобы перечисленные в данном случае соединения не содержали N-

галоген, $S(O)_2H$ или S(O)H группу.

Термин «карбоциклил» или «карбоциклический» относится к насыщенному, или ненасыщенному, или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин включает в себя циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более часто 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенных как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных как бицикло [5,6] или [6,6] система. Примеры таких карбоциклов включают, но неограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Карбоциклы могут включать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. Когда используется термин «карбоцикл», подразумевается, что он включает «арил». Кольцо с мостиками возникает, когда один или более атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для этого кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой части, таким как фенильные и нафтильные группы, каждая из которых может быть замещена. Предпочтительной арильной группой является необязательно замещенный фенил.

Термин «циклоалкил» относится к циклизованным алкильным группам, включающим в себя моно-, би- или полициклические кольцевые системы. C_{3-7} циклоалкил предусматривает включение C_3, C_4, C_5, C_6 и C_7 циклоалкильных групп. Пример циклоалкильных групп включает в себя, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобные, которые необязательно могут быть замещены на любых доступных атомах кольца(колец).

Термины «гетероциклоалкил», «гетероцикло», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным неароматическим 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, в которых, по меньшей мере, одно из колец содержит, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), где указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S или N. Каждое кольцо такой группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и дополнительно при условии, что кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Термин «гетероцикл» включает «гетероарил» группы. В случае, когда позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклильные группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинила сульфоксид, тиаморфолинила сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил и тому подобное. Приводимые в качестве примера бициклические гетероциклогруппы включают хинуклидинил.

Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые содержат, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), по меньшей мере, в одном из колец, где указанное гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и что каждое кольцо

содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать в себя, по меньшей мере, одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода в любом кольце. В случае, когда позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тому подобное.

Приводимые в качестве примера бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Приводимые в качестве примера трициклические гетероарильные группы включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобное.

Если не указано иное, при ссылке на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), ссылка предусматривает включение колец, содержащих от 0 до 3, предпочтительно, от 0 до 2, заместителей, выбранных соответствующим образом из перечисленных выше для арильных, циклоалкильных, гетероцикло и/или гетероарильных групп.

Термин «гало» или «галоген» относится к хлору, брому, фтору и йоду.

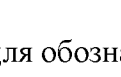
Термин «галоалкил» обозначает замещенный алкил, содержащий один или более галогеновых заместителей. Например, «галоалкил» включает в себя моно-, би- и

трифторметил.

Термин «галоалкокси» обозначает алкоксигруппу, содержащую один или более галогеновых заместителей. Например, «галоалкокси» включает в себя OCF_3.

Термин «гетероатомы» должен включать в себя кислород, серу и азот.

Если используемый в настоящем описании термин «ненасыщенный» относится к кольцу или группе, эти кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалисту в данной области будет понятно, что когда в настоящем описании используется обозначение «CO_2», оно предназначено для обозначения группы  .

Во всем описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в настоящей области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений, и соединений, применимых как фармацевтически приемлемые соединения, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения Формулы (I) могут существовать в свободной форме (в отсутствии ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединения по настоящему изобретению включает в себя ссылку на их свободную форму и соли. Термин «соль(и)» означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение Формулы (I) содержит как основный фрагмент, такой как амин, или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (то есть, не токсичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металла и амина, в которых катион не вносит значительный вклад в токсичность или биологическую активность этой соли. Тем не менее, могут применяться другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в процессе получения, и, таким образом, предусмотрены в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений Формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения Формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Конкретные примеры могут быть получены в конкретной солевой форме, однако следует

понимать, что соединения могут существовать в свободной форме, а также в альтернативных солевых формах.

Приводимые в качестве примера соли присоединения кислоты включают в себя ацетаты (которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (которые образованы с серной кислотой), сульфонаты (которые упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и тому подобное.

Приводимые в качестве примера основные соли включают в себя аммонийные соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие. В одном варианте осуществления соли включают в себя моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями

человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими, соли неорганической или органической кислоты основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают типичные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие типичные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух компонентов; как правило, предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, или в смеси, или в чистой, или в практически чистой форме. Стереоизомеры могут включать в себя соединения, которые являются оптическими изомерами в результате включения одного или более хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами по причине ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей

(атропоизомеры). Определение соединений по настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Особенно оно охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие указанной активностью. Рацемические формы могут быть выделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереоизомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов традиционными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Настоящее изобретение предусматривает включение всех изотопов атомов, входящих в состав соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C. Изотопно-меченые соединения по изобретению, как правило, могут быть получены традиционными способами, известными специалисту в настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с применением соответствующего изотопно-меченого реагента вместо не меченого изотопом реагента, используемого в других случаях.

Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению. Термин «пролекарство» обозначает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению путем метаболических или химических процессов с получением соединения Формулы (I), и/или его соли, и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано в *vivo* с получением биоактивного агента (то есть, соединение Формулы (I)), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, подвергаясь гидролизу в организме с образованием соединений Формулы (I) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, поскольку гидролиз во многих случаях проходит, главным образом, под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир сам по себе является активным, или в тех случаях, когда гидролиз проходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений Формулы (I) включают в себя C_{1-6} алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} алканоилокси-C_{1-6} алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или

пропионилоксиметил, C_{1-6}алкоксикарбонилокси-C_{1-6}алкил, например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие, хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми способами, известными в данной области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Для примеров производных таких пролекарств, см.:

a) *Design of Prodrugs*, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), и *Methods в Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, под редакцией K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, под редакцией Krosgaard-Larsen, и H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," под редакцией H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); и

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992),

каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения Формулы (I) и их соли могут существовать в своей таутомерной форме, в которой атомы водорода переносятся в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул соответственно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могу существовать, включены в настоящее изобретение.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько асимметричных центров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. *Цис-* и *транс-* геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем восстановления рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Предусмотрены все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы, а также все геометрические изомерные формы структуры, если специально не указана конкретная стереохимическая или изомерная форма. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и

изотопно-меченные формы соединений, упомянутые здесь, и их смеси рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны в данной области.

ПОЛЕЗНОСТЬ

Соединения по изобретению модулируют киназную активность, включая модуляцию активности RIPK1. Соответственно, соединения Формулы (I) полезны при лечении состояний, связанных с модуляцией киназной активности, и, в частности, селективным ингибированием активности RIPK1. В другом варианте осуществления соединения Формулы (I) обладают преимущественной селективностью в отношении активности RIPK1, предпочтительно, большей селективностью, по меньшей мере, от 20 раз до более чем 1,000 раз.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предотвращение или задержку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если указанное млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не установлено, что таковое у него имеется; (b) ингибирование болезненного состояния, то есть, прекращение его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или облегчения, уменьшения интенсивности симптомов, уменьшения или лечения заболевания или нарушения, и/или его симптомов.

С точки зрения их активности в качестве селективных ингибиторов RIPK1, соединения Формулы (I) полезны при лечении связанных с RIPK1 состояний, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, бронхиальная астма, реакция трансплантат против хозяина, хроническая обструктивная болезнь легких и неалкогольный стеатогепатит (NASH); такие аутоиммунные заболевания, как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; такие деструктивные заболевания костей, как болезнь резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанное с множественной миеломой поражение костей; такие пролиферативные заболевания, как острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз; ангиогенные нарушения, включая синдром ишемии-реперфузии, сердечную недостаточность, солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; такие инфекционные заболевания, как сепсис, септический шок и шигеллез; такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, церебральные ишемии

или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, такие онкологические и вирусные заболевания, как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV ретинит, СПИД, соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению включают, без ограничения, панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, ALS, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию трансплантат против хозяина, индуцированную эндотоксином воспалительную реакцию, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, обусловленный краснухой артрит, острый синовит, β-клеточное заболевание поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническое легочное воспалительное заболевание, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, возникающую вследствие инфекции кахексию, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или вызванное травматическим повреждением нейродегенеративное заболевание; ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включающие острый инфекционный гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и ЦМВ ретинит, СПИД, ARC или злокачественное образование, и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при вызванной инсультом острой сердечной недостаточности, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, сердечную и почечную реперфузионную травму, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов,

эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид синтазой-2 и вульгарную пузырчатку. Предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и неспецифического язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и вульгарной пузырчатки. В качестве альтернативы, предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга, возникающее из-за инсульта, и сердечное ишемически-реперфузионное повреждение, возникающее из-за инфаркта миокарда.

Когда в настоящем документе используются термины «связанное с RIPK1 состояние» или «связанное с RIPK1 заболевание или расстройство» каждый предназначен для охвата всех указанных выше состояний, как повторенных во всех подробностях, а также любого другого состояния, на которое оказывает влияние киназная активность RIPK1.

В настоящем изобретении, таким образом, предусмотрены способы лечения таких состояний, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) или его соли. «Терапевтически эффективное количество» предназначено для охвата количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации для ингибирования RIPK1.

Способы лечения связанных с киназой RIPK1 состояний могут включать введение соединений Формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими агентами, полезными при лечении таких состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также подразумевает включение количества комбинации заявленных соединений, которые эффективны для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, связанных с RIPK1.

Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, подавляющие цитокины противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; такие ингибиторы ядерной транслокации, как деоксиспергуалин (DSG); такие нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; такие стероиды, как преднизолон или дексаметазон; такие противовоспалительные антитела, как ведолизумаб и устекинумаб,

противовоспалительные ингибиторы киназы, такие как ингибиторы TYK2, такие противовирусные средства, как абакавир; такие антипролиферативные средства, как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, Prograf); антикоагулянтные лекарственные средства, такие как клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, эноксапарин, эптифибатид, тирофибан; антифиброзные лекарственные средства, такие как агонист FGF21; такие цитотоксические лекарственные средства, как азатиприн и циклофосфамид; такие ингибиторы TNF-α, как тенидап, анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF, и рапамицин (сиролимус или Rapamune) или их производные, и иммунотерапия PD-1.

Приведенные выше другие терапевтические агенты при применении в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference (PDR) или иным образом определенных специалистом средней квалификации в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) может быть введен до, одновременно с или после введения соединений по настоящему изобретению. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, способные лечить связанные с киназой RIPK1 состояния, включая опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ и TNF-α состояния, как описано выше.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические агенты и могут быть составлены, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок такого типа, который соответствует виду нужного введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) в соответствии с методиками, которые хорошо известны в области фармацевтических препаратов.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены композиции, содержащие одно или более соединений Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, как правило, принятым в настоящей области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в пределах компетенции специалистов в настоящей области техники. К ним относятся, без ограничения, тип и природа составляющегося активного агента; субъект, которому необходимо вводить содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции и целевое

терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также множество твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты, включаемые в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, связующие вещества и т.д., хорошо известны специалистам в настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их отборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., 1985, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения Формулы (I) могут быть введены любым способом, подходящим для подвергаемого лечению состояния, который может зависеть от потребности в лечении отдельных локализаций или количества вводимого лекарственного средства. Местное введение, как правило, представляет собой предпочтительное для связанных с кожей заболеваний, а систематическое лечение является предпочтительным для злокачественных или преканцерогенных состояний, хотя рассматриваются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких лекарственных форм, включая сиропы; местно, например, в виде растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, посредством подкожных, внутривенных, внутримышечных или внутригрудинных техник инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); интраназально, например, путем ингаляционных спреев; местно, например, в виде крема или мази; ректально, например, в форме суппозиториев; или посредством заключения в липосомы. Могут быть введены составы дозированных единиц, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, пригодной для немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения. Немедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение может быть достигнуто с помощью подходящих фармацевтических композиций или, в частности, в случае с пролонгированным высвобождением, с помощью устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Иллюстративные композиции для местного введения включают носитель для местного применения, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, желатинизированное с полиэтиленом).

Приведенные в качестве примера композиции для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подслащивающие вещества или ароматизирующие агенты, которые известны в настоящей области техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, дезинтеграторы, разбавители и смазывающие агенты, которые известны в настоящей области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены перорально путем сублингвального и/или трансбуккального введения, например, с формованными, прессованными или сублимированными таблетками. Иллюстративные композиции могут включать быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие составы могут быть включены высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательные вещества для придания адгезии со слизистой оболочкой, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и такие агенты для контроля высвобождения, как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие агенты, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для простоты изготовления и использования.

Приведенные в качестве примера композиции для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для усиления абсорбции и/или биологической доступности, и/или другие солюбилизирующие или диспергирующие агенты, которые известны в настоящей области техники.

Приведенные в качестве примера композиции для парентерального введения включают инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, такие подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, как маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или смачивающие и суспендирующие агенты, включающие синтетические моно- или диглицериды и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Приведенные в качестве примера композиции для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие не раздражающие вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но тают и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в настоящей области техники и предусматривает приведенные в качестве примера величины дозы для млекопитающего, составляющие от около 0.05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в день, которые можно вводить в виде однократной дозы или в виде отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в день. Следует понимать, что конкретная доза и частота приема для любого конкретного субъекта может изменяться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и серьезность конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, наиболее предпочтительно, виды млекопитающих, такие как люди, и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и тому подобное. Таким образом, когда в настоящем документе используется термин «пациент», этот термин предусматривает включение всех субъектов, наиболее предпочтительно, видов млекопитающих, которые зависят от уровней фермента RIPK1.

Одновременный многопараметрический анализ фосфорилирования MLKL

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 1% пенницилина-стрептомицина и 10 мМ HEPES. Клетки высевали при 2,000 клеток/лунку в 384w микропланшеты (Greiner #781090-3B), обработанные тканевой культурой, и инкубировали при 37°C (5% CO_2/95% O_2) в течение двух дней. В день анализа клетки обрабатывали тестируемыми соединениями с конечной концентрацией от 6.25 до 0.106 мкМ в течение 30 мин при 37°C (5% CO_2/95% O_2). Некроптоз индуцировали с использованием смеси человеческого TNFα (35 нг/мл) (Peprotech #300-01A), миметика SMAC (от US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD Pharmingen #51-6936). После шести часов инкубации

при 37°C (5% CO_2/95% O_2) клетки фиксировали 4% формальдегидом (ACROS 11969-0010) в течение 15 минут при комнатной температуре, и затем пермеабилизировали забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS), содержащим 0.2% Triton-X-100, в течение 10 мин. Фосфорилирование MLKL детектировали с использованием антитела против MLKL (phospho S358) (Abcam #ab187091) (разведение 1:1000 в блокирующем буфере [PBS, дополненный 0.1% BSA]) с инкубацией в течение ночи при 4°C. После трехкратной промывки в PBS добавляли антитела козы против кролика, меченные Alexa-488 (разведение 1:1000) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разведение 1:2000) в блокирующем буфере в течение 1 часа при комнатной температуре. После еще трех циклов промывки в PBS микропланшеты закрывали, и клеточную визуализацию проводили с помощью высокопроизводительного имидж-сканера Cellomics ArrayScan VTI, оборудованного камерой X1. Флуоресцентные изображения были получены с использованием объектива 10x и наборов фильтров 386-23 BGRFRN_BGRFRN и 485-20 BGRFRN_BGRFRN для фосфорилирования ядра и MLKL, соответственно. Наборы изображений были проанализированы с использованием программного обеспечения Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL был определен количественно как MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли по активности, индуцированной Nec-1 (CAS #: 852391-15-2, 6.25 мкМ). Значение IC_{50} определяли как концентрацию соединения, которая вызывает 50% максимального ингибирования. Данные были подобраны с использованием 4-параметрического логистического уравнения для расчета значений IC_{50} и Ymax.

Анализ связывания RIPK1 методом HTRF

Готовили раствор, содержащий 0.2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 90.6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) в буфере для FRET (20 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 0.015% Brij-35, 4 мМ DTT, 0.05 мг/мл BSA). Используя Formulatrix Tempest, раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мл) распределяли в лунки 1536-луночного планшета (Black Low Binding Polystyrene 1536 Plate (Corning, 3724)), содержащие 10 нл исследуемых соединений при соответствующей концентрации в DMSO. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. FRET измеряли с использованием планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, эмиссия: 520 нМ/495 нМ). Общий сигнал (0% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим только 10

нл DMSO. Сигнал гашения (100% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Клонирование и бакуловирусная экспрессия конструкта RIPK1

Кодирующая область человеческой RIPK1 (1-324), фланкированная сайтом рестрикции NdeI на 5'-конце смысловой цепи и стоп-кодоном TGA и сайтом рестрикции XhoI на 3'-конце смысловой цепи, была кодон-оптимизирована, и ген был синтезирован в GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) и субклонирован в модифицированный вектор pFastBac1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) с N-концевой меткой His-GST-TVMV, генерируя His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB. Правильность сборки синтезированного фрагмента была подтверждена секвенированием.

Бакуловирус для конструкции был получен с использованием бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных клеток E.coli штамма DH10Bac (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых Spodoptera frugiperda (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус собирали через 72 часа после трансфекции, и готовили вирусный материал путем инфицирования свежих клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 часов.

Для крупномасштабного продуцирования белка клетки Sf9 (Expression System, Davis, CA), выращенные в инсектиционной среде ESF921 (Expression System) при 2×10^6 клеток/мл, инфицировали вирусным материалом в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 часов. Наработка осуществлялась либо в объеме 10 л в мешке для культивирования клеток с рабочим объемом 22 л (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA), либо в объеме 20 л в мешке для культивирования клеток с рабочим объемом 50 л с использованием биореактора WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Инфицированные клетки собирали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 минут при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточный осадок хранили при -70°C перед очисткой белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)

Клеточную биомассу, содержащую RIPK1, ресуспендировали в растворе 50 мМ Трис, pH 7.5, 150 мМ NaCl, 10 мМ имидазола, 5% глицерина, 5 мМ $MgSO_4$, 1 мМ TCEP, 25 ед./мл бензоназы и таблеток полного ингибитора протеазы (1/50 мл, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Клетки лизировали путем азотной кавитации с использованием сосуда под давлением без перемешивания при 525 psi (Parr Instrument Company, Moline, IL). Суспензию

очищали от примесей центрифугированием при 136,000 x g в течение 40 минут при 4°C. Лизат декантировали с осадка и пропускали через 5 мл картридж NiNTA Superflow (Qiagen, Valencia, CA) с использованием хроматографической системы AKTA Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали линейным градиентом (10 объемов колонки) 50 мМ Трис, pH 7.5, 150 мМ NaCl, 500 мМ имидазола, 5% глицерина, 1 мМ TCEP. Пиковые фракции объединяли и сразу загружали на 5 мл колонку GSTrap 4B (GE Healthcare). Колонку промывали 50 мМ Трис, pH 7.0, 150 мМ NaCl, 5% глицерина, 1 мМ DTT и элюировали линейным градиентом (10 объемов колонки) 50 мМ Трис, pH 8.0, 150 мМ NaCl, 20 мМ восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 мМ DTT. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RIPK1, объединяли и концентрировали с использованием центрифужных концентраторов 30 кДа MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) и загружали на колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенную 25 мМ Трис, pH 7.5, 150 мМ NaCl, 2 мМ TCEP, 5% глицерина. Белок RIPK1 элюировали в виде димера из колонки SEC.

Выход составил ~ 8 мг/л с чистотой > 95%, как было определено с помощью анализа в геле SDS-PAGE с применением окрашивания Кумасси. ЖХ-МС анализ белка показал, что белок потерял N-концевой метионин, имел один фосфорилированный сайт и был частично ацетилирован. Белок аликвотировали и хранили при -80°C.

Используя эти анализы, были определены значения IC_{50} следующих соединений. См. Таблицу A.

Таблица A

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1	8.5	77
2	5.8	31
3	1.7	5.0
4	32	412
5	147	16
6	10	30
7	14	62
8	2.7	11
9	2.1	21
10	4.1	4.9
11	18	153

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
12	50	401
13	14	30
14	453	2,621
15	32	257
16	735	1,577
17	8.9	9.8
18	12	24
19	16	47
20	112	49
21	25	15
22	59	167

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
23	79	60
24	56	247
25	41	71
26	5.8	8.2
27	22	99
28	2.3	3.1
29	46	106
30	19	13
31-1	7.4	13
31-2	2,222	
32	5.3	82
33	1.7	34
34	5.7	28
35	321	104
36	8.6	98
37	214	42
39	1,945	327
38	7.0	8.4
40	42	82
41-1	11	10
41-2	121	288
42	0.25	8.7
43	6.0	11
44-1	4.7	9.3
44-2	74	
44-3	401	296
44-4	517	835
45-1	24	11
45-2	13	22
46	26	109
47	51	160
48	52	8.6
49	1.3	0.46
50	2.2	3.6
51	4.2	3.7
52	7.1	42
53		4.4

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
54	285	263
55	142	479
56	42	76
57	8.8	14
58	2.5	4.1
59	50	231
60	7.6	41
61	7.2	30
62	2.3	37
63		123
64		
65	2.2	3.5
66	42	183
67	8.5	5.2
68	29	348
69	8.2	74
70	32	209
71	4.8	65
72	12	74
73	1.4	33
74	1.5	30
75	24	81
76	3.4	4.1
77	4.5	26
78	7.0	113
79	17	139
80	17	261
81	7.7	38
82	9.5	45
83	57	279
84		70
85		363
86	15	33
87	134	245
88	31	117
89	67	87
90	4.2	13

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
91	2.9	9.0
92	5.9	27
93	16	22
94	4.3	12
95	39	64
96	24	82
97	34	96
98	98	182
99	25	218
100	18	61
101	15	41
102	7.8	123
103	12	50
104	12	45
105	20	72
106	7.5	12
107	23	50
108	19	53
109	6.3	9.7
110	3.0	1.2
111	24	112
112	111	343
113	19	85
114	14	50
115	17	29
116	20	43
117	7.1	79
118	15,000	402
119	9.7	42
120	52	303
121	12	130
122	12	11
123	18	5.1
124	89	388
125	3.3	5.0
126	10	16
127	13	23

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
128	68	313
129	9.3	22
130	38	78
131	31	73
132	33	75
133	7.0	16
134	12	15
135	13	17
136	4,621	435
137	19	453
138	23	82
139	17	35
140	5.1	11
141	123	208
142	24	70
143	56	311
144	26	162
145	53	153
146	108	419
147	42	201
148	174	24
149	32	26
150	82	397
151	18	9.0
152	58	100
153	3.0	14
154	57	66
155	217	367
156	27	100
157	39	156
158	42	253
159	31	65
160	2.0	12
161	31	43
162	37	351
163	57	170
164	8,522	97

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
165	5.5	1.1
166	3.1	0.85
167	7.2	9.3
168	4.3	2.8
169	2.3	1.7
170	17	16
171	2.4	3.0
172	21	30
173	17	5.7
174	18	6.6
175	95	29
176	51	66
177	6.2	1.0
178		330
179		48
180	16	21
181	6.0	5.7
182	151	160
183	66	85
184	9.0	1.8
185	36	55
186	120	228
187	274	307
188	29	25
189	14	32
190	26	37
191	95	152
192	125	282
193	23	66
194	28	85
195	59	349
196	33	5.5
197	26	64
198	27	14
199	16	54
200	71	316
201	5.5	16

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
202	51	135
203	3.1	14
204	281	218
205	8.9	22
206	1.1	21
207	53	144
208	4.0	4.2
209	132	181
210	22	90
211	5.6	6.2
212	111	479
213	4.6	2.3
214	3.0	26
215	2.6	3.4
216	216	51
217	5.9	4.6
218	3.8	3.8
219	174	209
220	120	89
221	12	13
222	6.7	6.3
223	200	412
224	12	8.9
225	6.9	21
226	51	259
227	9.2	3.8
228	137	174
229	24	18
230	3.8	15
231	11	7.3
232	18	6.2
233	10	30
234	17	15
235	20	25
236	384	210
237	10	39
238	8.5	10

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
239	23	68
240	90	271
241	38	33
242	3.3	32
243	7.6	45
244	54	258
245	17	160
246	5.0	81
247	3.6	24
248	5.8	26
249	54	201
250	6.5	72
251	42	223
252	25	38
253	14	22
254	12	38
255	43	93
256	20	64
257	13	32
258	174	194
259	14	20
260	24	191
261	34	315
262	45	232
263	19	102
264	26	104
265	47	161
266	46	220
267	51	185
268	136	122
269	6.4	28
270	4.4	1.1
271	8.7	26
272	3.7	8.3
273	101	148
274	13	26
275	12	27

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
276	7.2	6.9
277	8.0	25
278	15,000	249
279	22	80
280	210	351
281	312	284
282	267	429
283	89	142
284	68	109
285	3.5	22
286	3.3	29
287	17	20
288	91	276
289	45	70
290	149	162
291	31	29
292	81	133
293	127	53
294	54	46
295	20	65
296	26	63
297	27	115
298	30	187
299	85	195
300	48	126
301	12	34
302	40	12
303	33	28
304	9.3	30
305	9.5	18
306	4.6	9.4
307	19	21
308	11	43
309	75	63
310	90	294
311	3.3	2.3
312	19	17

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
313	74	65
314	13	29
315		19
316	42	45
317	26	328
318	31	124
319	23	23
320	96	123
321	26	120
322	94	83
323	97	86
324	119	178
325	34	106
326	85	112
327	39	120
328	33	157
329	57	194
330	7.1	9.9
331	11	27
332	140	361
333	46	39
334	32	23
335	7.1	9.0
336	37	129
337	1.2	12
338	2.4	11
339	79	90
340	54	217
341	3.3	11
342	5.6	24
343	2.2	6.5
344	8.8	191
345	18	50
346	351	239
347	11	26
348	11	6.4
349	5.1	7.2

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
350	12	14
351	23	22
352	23	13
353	52	58
354	221	265
355	43	7.8
356	16	19
357	19	16
358	11	19
359	19	15
360	7.4	25
361		189
362		31
363	76	88
364	8.2	10
365	31	121
366	12	18
367	6.9	8.7
368	39	56
369	11	17
370	27	130
371	6.0	9.2
372	42	117
373	44	50
374	16	13
375	20	13
376	4.3	9.1
377	6.3	5.5
378	154	251
379	11	11
380	11	23
381	7.2	26
382	29	29
383	5.2	7.2
384	22	51
385	60	291
386	2.8	1.9

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
387	8.0	15
388	8.0	7.2
389	7.2	9.9
390	4.5	11
391	105	215
392	390	277
393	255	264
394	28	76
395	20	12
396	93	145
397		8.7
398	10	9.4
399	2.9	25
400	46	48
401	15	27
402	8.5	4.8
403	33	25
404	25	63
405	7.3	8.5
406	14	10
407	24	15
408	17	12
409	13	9.2
410	7.3	6.3
411	5.5	3.8
412		7.2
413	4.5	48
414	2.0	11
415	26	18
416	20	32
417	7.1	7.9
418	4.7	4.2
419	42	19
420	63	140
421	15,000	37
422	144	148
423	39	47

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
424	353	24
425	15,000	51
426	7.0	7.4
427	173	405
428	22	8.4
429	20	4.0
430	26	22
431	89	74
432	2.3	3.0
433	10	3.7
434	9.1	24
435	14	6.0
436	21	8.5
437	9.5	12
438	2.5	2.1
439	5.8	11
440	3.0	2.7
441	9.1	25
442	7.7	17
443	2.5	21
444	12	28
445	2.7	0.83
446	100	171
447	35	126
448	5.6	6.7
449	5.3	2.8
450	22	45
451	3.1	4.3
452	37	101
453	12	23
454	2.9	4.0
455	12	27
456	20	20
457	6.1	3.8
458	16	5.8
459	13	2.6
460	7.4	12

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
461	14	15
462	8.7	9.1
463	12	4.6
464	14	33
465	101	388
466	48	116
467	14	31
468	9.5	37
469	15	79
470	18	51
471	9.0	143
472	79	74
473	58	88
474	19	98
475	42	47
476	206	72
477	16	72
478	60	78
479	9.3	8.5
480	22	323
481	2.9	106
482	40	205
483	38	44
484	5.1	9.7
485	4.8	2.9
486	70	22
487	4.3	1.3
488	3.7	12
489	3.0	0.76
490	6.0	30
491	4.4	5.2
492	5.8	6.7
493	42	106
494	8.3	139
495	18	313
496	6.7	13
497	9.4	286

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
498	11	3.8
499	4.3	11
500	19	36
501	18	129
502	5.7	58
503	38	206
504	8.7	46
505	2.8	12
506	14	94
507	7.9	33
508	13	110
509	167	315
510	34	99
511	13	41
512	18	97
513	40	184
514	17	170
515	53	196
516	36	80
517	19	11
518	59	22
519	49	57
520	71	77
521	53	44
522	103	131
523	91	20
524	168	118
525	240	140
526	130	108
527	138	79
528	108	430
529	65	47
530	29	43
531	264	313
532	115	126
533	258	334
534	24	23

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
535	46	28
536	27	36
537	27	21
538	32	37
539	44	55
540	69	96
541	190	404
542	4.0	58
543	25	6,250
544	124	5,666
545	30	330
546	19	107
547	44	95
548	30	91
549	13	18
550	24	0.85
551	60	532
552	82	369
553	145	943
554	7.1	110
555	144	1,535
556	771	5,379
557	140	1,975
558	1,186	6,250
559	263	4,453
560	14	219
561	21	271
562	8.4	1.0
563		33
564	56	39
565	35	2.9
566	21	31
567	19	15
568	6.9	5.2
569	3.2	3.4
570	6.2	1.2
571	12	14

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
572		2.8
573		17
574		22
575		13
576	51	31
577		2.7
578		6.7
579		24
580		41
581		20
582		5.4
583		4.2
584		10
585		49
586	16	3.6
587		22
588		157
589		11
590		108
591	309	237
592	92	86
593	36	39
594	65	245
595	94	202
596	94	253
597	7.1	9.7
598	10	28
599	11	29
600	20	72
601	11	17
602	87	178
603	54	95
604	11	29
605	7.7	8.8
606	7.6	22
607	3.4	8.4
608	13	17

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
609	28	79
610	13	13
611	9.6	35
612	5.4	3.1
613	5.8	2.7
614	16	2.6
615	5.8	2.8
616	5.2	2.5
617	5.3	2.4
618	3.8	2.3
619	9.1	3.1
620	6.0	1.8
621	10	1.6
622	12	1.2
623	33	10
624	26	10
625	6.0	1.8
626	11	2.8
627	7.1	3.6
628	5.7	3.9
629	13	5.5
630	11	16
631	15	6.6
632	305	2.2
633	12	3.8
634	7.5	2.8
635	9.4	7.3
636	8.8	13
637	12	2.6
638	6.8	6.6
639	110	68
640	47	47
641	5.8	7.4
642	4.3	3.1
643	15	32
644	7.5	6.8
645	7.4	24

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
646	6.0	4.2
647	32	25
648	38	21
649	16	35
650	7.3	4.5
651	12	12
652	7.8	8.6
653	9.4	22
654	14	6.7
655	11	6.8
656	8.6	3.0
657	10	13
658	8.2	8.2
659	10	18
660	13	9.4
661	18	26
662	3.8	1.4
663	6.1	2.0
664	14	10
665	15	25
666	5.1	2.9
667	3.9	2.6
668	7.9	7.9
669	1.8	3.0
670	4.2	2.9
671	5.9	3.9
672	7.4	15
673	6.3	7.9
674	6.9	4.9
675	15	3.9
676	10	2.5
677	7.5	2.1
678	3.8	2.9
679	3.2	2.7
680	28	36
681	6.2	19
682	10	18

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
683	28	34
684	21	44
685	5.3	29
686	4.9	2.7
687	22	37
688	7.7	29
689	50	184
690	282	5.0
691	10	16
692	4.7	15
693	12	11
694	12	26
695	13	86
696	13	23
697	9.4	32
698	11	26
699	51	112
700	82	105
701	9.5	9.0
702	9.3	5.1
703	7.9	9.0
704	15	12
705	30	18
706	7.9	25
707	119	36
708	4.3	9.3
709	12	4.4
710	10	14
711	17	12
712	12	31
713	13	13
714	4.6	3.7
715	14	124
716	6.9	8.7
717	54	29
718	11	7.3
719		122

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
720		10
721		129
722	26	9.0
723		252
724		213
725		68
726		234
727		69
728		59
729		80
730		384
731		253
732		24
733		39
734	13	26
735	64	105
736	27	46
737	26	27
738	24	99
739	39	223
740	25	20
741	8.8	6.1
742	24	26
743	22	8.8
744	15	34
745		4.9
746		8.1
747		26
748		3.5
749	9.6	2.5
750		2.5
751		24
752		1.2
753		25
754		16
755		9.6
756		3.9

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
757		234
758		3.4
759	17	2.7
760		42
761	6.7	5.9
762		2.0
763	51	43
764	29	67
765	78	195
766	17	76
767	9.0	25
768	49	82
769	157	295
770	43	335
771	189	128
772	46	113
773	75	230
774	11	22
775	88	74
776	113	143
777	12	12
778	10	26
779	10	48
780	21	19
781	5.3	26
782	15	23
783	6.9	8.7
784	3.7	2.6
785	17	6.2
786	16	16
787	7.9	12
788	17	8.3
789	62	29
790	4.9	5.1
791	10	4.0
792	9.9	6.2
793	7.8	4.4

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
794	2.7	2.7
795	9.5	3.7
796	8.1	3.5
797	3.1	2.2
798	13	4.7
799	6.1	4.8
800	7.1	3.0
801	6.9	1.8
802	8.6	14
803	2.9	3.4
804	2.0	4.9
805		2.4
806	4.0	2.9
807	11	13
808	6.1	25
809	5.5	15
810	5.2	3.9
811	3.8	23
812	11	27
813	16	42
814	3.8	4.3
815	7.2	11
816	11	28
817	8.2	22
818	11	8.7
819	9.8	14
820	4.5	16
821	9.5	1.8
822	7.9	11
823	3.3	8.6
824	4.3	4.2
825	11	8.3
826	4.6	2.4
827	2.3	9.9
828	8.4	13
829	13	7.2
830	4.9	3.8

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
831	2.5	2.5
832	7.6	12
833	6.2	8.8
834	7.2	10
835	6.1	4.1
836	8.3	5.2
837	22	38
838	7.8	17
839	29	19
840	49	77
841	28	25
842	9.6	23
843	324	357
844	15	24
845	17	36
846	33	57
847	28	16
848	34	272
849	17	14
850	60	248
851	11	15
852	14	11
853	26	43
854	15	22
855	10	41
856		4.0
857		6.3
858		7.2
859	17	3.5
860	10	3.5
861	4.9	6.1
862	48	103
863	11	8.3
864	118	131
865	84	146
866	104	347
867	7.6	2.3

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
868	14	9.2
869	6.6	5.6
870	8.3	8.1
871	13	6.2
872	9.1	7.6
873	3.4	8.6
874	12	25
875	12	3.2
876	14	3.4
877	11	3.9
878	13	8.9
879	24	4.6
880		7.4
881		5.6
882	7.0	5.0
883		5.2
884		6.6
885	8.7	5.0
886	3.7	2.6
887	16	1.6
888	5.8	2.2
889	18	12
890	43	92
891	32	9.3
892	956	28
893	15,000	17
894	75	115
895	12	12
896	65	64
897	242	482
898	42	19
899	28	48
900	18	23
901	7,124	141
902	23	18
903	29	58
904	20	15

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
905	15	15
906	7.4	20
907	47	36
908	25	27
909	10	5.6
910	6.4	3.5
911	12	3.5
912	6.7	2.3
913	4.1	2.8
914	17	9.5
915	7.8	1.8
916	10	15
917	4.0	2.6
918	5.5	4.6
919	5.0	3.2
920	0.73	2.3
921	13	16
922	9.6	4.2
923	3.2	5.3
924	5.6	5.0
925	5.7	5.1
926	13	3.0
927	4.6	4.3
928	25	24
929	69	50
930	2.9	3.2
931	5.5	2.7
932	468	7.0
933	9.9	11
934	4.7	8.1
935	2.7	2.0
936	7.0	7.5
937	23	4.5
938	8.0	15
939	2.1	3.4
940	9.7	3.0
941	3.9	2.5

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
942	20	5.0
943	48	326
944	2.5	22
945	9.4	65
946	11	65
947	6.6	71
948	147	22
949	25	63
950	10	69
951	2.3	15
952	3.2	24
953	20	182
954	2.7	20
955	6.8	22
956	24	185
957	6.1	13
958	46	78
959	3.6	26
960	23	194
961	6.5	25
962	23	130
963	3.2	34
964	4.4	8.2
965		10
966		5.6
967		16
968	9.8	4.1
969		8.2
970		9.3
971		2.9
972		6.9
973		9.1
974		7.4
975		8.1
976		3.1
977		10
978		5.8

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
979		19
980		33
981		24
982		8.0
983	3.8	2.2
984	8.0	4.4
985	15	6.7
986	4.0	1.6
987	4.9	2.9
988	29	18
989	2.7	1.6
990	6.6	2.3
991	3.2	1.4
992	6.6	2.0
993	2.9	1.4
994	3.9	1.3
995	3.8	2.4
996	5.8	1.0
997	6.4	1.4
998	2.7	1.2
999	115	3.2
1000	8.4	5.4
1001	12	65
1002	3.4	5.2
1003	4.3	3.8
1004	6.2	17
1005	7.1	2.9
1006	2.4	7.2
1007	7.3	9.0
1008	2.4	5.7
1009	10	24
1010	5.6	9.6
1011	5.1	15
1012	15,000	7.1
1013	4.1	9.9
1014	3.6	3.7
1015	6.5	22

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1016	2.7	5.2
1017	1.5	6.9
1018	8.0	9.3
1019	7.2	8.1
1020	3.7	7.6
1021	3.0	12
1022	3.4	4.6
1023		15
1024		0.75
1025		2.9
1026		0.52
1027		168
1028		254
1029		1.3
1030		367
1031		162
1032		85
1033		97
1034		1.1
1035		3.2
1036		119
1037		3.5
1038		6.2
1039		0.78
1040		58
1041		1.5
1042		2.9
1043		2.3
1044	1.1	1.4
1045	3.3	4.2
1046	12	223
1047	10	91
1048	385	389
1049	153	100
1050	14	70
1051	14	35
1052	39	263

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1053	32	231
1054	35	83
1055	15	53
1056	49	295
1057	37	109
1058	17	244
1059	16	248
1060	14	80
1061	13	7.1
1062	14	98
1063	49	414
1064	35	103
1065	23	96
1066	12	16
1067	83	76
1068	39	106
1069	90	375
1070	23	22
1071	42	131
1072	41	79
1073	47	215
1074	43	291
1075	37	108
1076	37	222
1077	42	227
1078	40	30
1079	3.4	40
1080	1.6	7.1
1081	5.1	7.2
1082	11	30
1083	3.7	17
1084	3.7	21
1085	13	50
1086	6.1	42
1087	2.8	10
1088	7.5	9.8
1089	2.9	44

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1090	9.0	41
1091	4.6	17
1092	1.7	35
1093	3.8	36
1094	5.6	21
1095	6.3	13
1096	3.2	25
1097	155	310
1098	39	26
1099	9.2	21
1100	138	247
1101	23	7.1
1102	12	19
1103	35	22
1104	12	57
1105	32	114
1106	25	4.3
1107	13	4.7
1108	51	49
1109	16	19
1110	40	18
1111	22	33
1112	23	21
1113	18	29
1114	7.6	6.4
1115	16	25
1116	38	49
1117	3.0	7.3
1118	3.7	3.4
1119	11	35
1120	43	1.5
1121	62	39
1122	4.8	8.6
1123	11	31
1124	3.6	5.5
1125	11	11
1126	7.3	1.8

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1127	5.9	14
1128	7.4	10
1129	13	37
1130	7.9	15
1131	84	3.3
1132	9.5	12
1133	7.7	9.5
1134	7.3	6.8
1135	46	32
1136	19	15
1137	75	20
1138	7.2	0.55
1139	35	1.2
1140	5.7	1.1
1141	6.0	0.75
1142	6.3	0.58
1143	5.8	0.53
1144	8.8	0.34
1145	8.5	1.9
1146	4.4	0.47
1147	6.3	1.1
1148	5.2	1.0
1149	4.0	2.6
1150	4.2	1.3
1151	4.0	2.8
1152	5.7	1.0
1153	7.4	2.8
1154	2.6	1.0
1155	17	11
1156	34	3.0
1157	4.8	1.7
1158	6.0	2.3
1159	4.1	0.85
1160	7.3	10
1161	5.3	2.6
1162	6.6	3.2
1163	2.5	2.7

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1164	2.5	6.0
1165	2.5	0.65
1166	3.0	8.6
1167	2.2	1.2
1168	3.3	0.37
1169	3.9	1.8
1170	3.0	0.74
1171	2.4	1.3
1172	2.7	5.5
1173	2.3	0.95
1174	3.6	1.3
1175	2.8	1.3
1176	3.7	1.4
1177	4.7	0.79
1178	2.2	1.8
1179	3.9	2.4
1180	2.3	1.1
1181	2.4	1.3
1182	214	139
1183	341	209
1184	50	23
1185	121	189
1186	32	36
1187	127	13
1188	76	86
1189	92	27
1190	77	12
1191	123	22
1192	183	98
1193	209	29
1194	267	166
1195	77	41
1196	360	336
1197	150	23
1198	81	67
1199	97	164
1200	54	20

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1201	62	15
1202	15,000	40
1203	3.0	25
1204	7.8	34
1205	11	46
1206	7.6	40
1207	2.8	24
1208	15	216
1209	72	241
1210	220	264
1211	575	116
1212	56	74
1213	107	20
1214	230	181
1215	87	76
1216	5.5	48
1217	6.3	67
1218	32	98
1219	117	270
1220	8.8	2.3
1221	5.6	3.9
1222	5.3	4.7
1223	13	41
1224	2.1	9.1
1225		8.8
1226	2.8	8.5
1227		2.9
1228	7.5	40
1229	3.8	1.3
1230	6.6	10
1231	35	18
1232	11	3.3
1233	7.2	2.4
1234	23	12
1235	34	7.7
1236	14	3.2
1237	4.8	0.90

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1238	6.2	13
1239	2.2	1.1
1240	4.2	1.3
1241	5.7	0.61
1242	2.2	0.44
1243	3.3	0.37
1244	6.1	2.9
1245	3.5	0.75
1246	6.0	0.72
1247	8.4	0.58
1248	6.1	3.1
1249	15	2.5
1250	6.6	1.5
1251	3.5	0.90
1252	2.0	0.73
1253	13	1.5
1254	5.0	1.5
1255	3.4	4.7
1256	3.0	2.1
1257	19	56
1258	4.4	0.53
1259	4.3	1.6
1260	5.4	0.55
1261	11	2.8
1262	7.3	1.1
1263	5.7	2.8
1264	9.4	3.9
1265	11	0.72
1266	7.6	0.87
1267	2.5	1.1
1268	4.4	1.5
1269	2.1	3.0
1270	3.3	0.79
1271	1.9	1.2
1272	3.6	0.38
1273	3.2	0.86
1274	2.3	0.42

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1275	2.4	0.98
1276	4.1	0.64
1277	2.6	1.1
1278	4.8	1.9
1279	2.7	0.27
1280	2.7	0.32
1281	2.6	0.43
1282	2.9	5.0
1283	2.0	2.4
1284	2.0	1.7
1285	2.2	0.60
1286	4.5	2.5
1287	2.7	0.75
1288	5.0	5.2
1289	5,646	0.49
1290	7.5	25
1291	2.9	2.8
1292	1.9	0.58
1293	16	3.8
1294	7.0	24
1295	2.7	0.61
1296	2.3	0.69
1297	5.7	9.1
1298	1.7	1.4
1299	4.0	0.58
1300	89	328
1301	175	298
1302	67	356
1303	91	291
1304	51	383
1305	866	480
1306	1.9	2.8
1307	3.3	0.89
1308	9.3	1.4
1309	4.4	0.62
1310	5.9	1.5
1311	2.4	0.81

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1312	2.0	1.9
1313	2.1	1.3
1314	4.8	11
1315	17	52
1316	15	6.8
1317	12	7.5
1318		3.6
1319		8.4
1320	44	1.8
1321		2.3
1322	12	23
1323	8.8	4.9
1324	5.8	8.1
1325	9.2	2.9
1326	5.0	4.3
1327	3.2	1.2
1328	82	71
1329	1.6	3.7
1330	5.0	3.3
1331	19	21
1332	5.3	0.81
1333	19	15
1334	332	8.7
1335	18	4.4
1336	30	15
1337	8.0	2.8
1338	5.0	4.7
1339		39
1340		3.3
1341		4.1
1342		30
1343	106	0.87
1344	5.8	8.3
1345		31
1346	55	35
1347	51	213
1348	10	29

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1349	21	41
1350	136	220
1351	4.4	29
1352	14	73
1353	19	288
1354	20	20
1355	19	28
1356	16	42
1357	42	39
1358	331	323
1359	167	342
1360	7.7	105
1361	43	30
1362		260
1363		26
1364		45
1365		253
1366		84
1367		64
1368		26
1369		47
1370		122
1371		255
1372		192
1373		20
1374		328
1375		39
1376		37
1377		375
1378		17
1379		134
1380	50	242
1381	87	71
1382	14	26
1383	187	364
1384	47	45
1385	9.7	16

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1386	30	50
1387		4.0
1388		4.9
1389		85
1390		13
1391		372
1392		3.3
1393		18
1394		300
1395		10
1396		33
1397		28
1398		28
1399		3.1
1400		4.1
1401		78
1402		17
1403		92
1404		93
1405		38
1406	136	153
1407	38	94
1408		30
1409		224
1410		271
1411		167
1412		433
1413		95
1414		85
1415	78	40
1416	53	209
1417		4.9
1418		132
1419	46	99
1420	2.3	2.2
1421	109	274
1422	17	16

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1423	3.5	25
1424	4.2	2.5
1425	2.1	1.5
1426	7.8	11
1427	30	18
1428	3.7	2.9
1429	16	28
1430	1.2	4.2
1431	2.4	5.5
1432	32	291
1433	4.1	11
1434	4.4	4.5
1435	5.6	7.6
1436	9.2	8.4
1437		3.0
1438		136
1439		1.9
1440		3.9
1441		7.5
1442		16
1443		2.9
1444		4.8
1445		7.6
1446		1.9
1447		7.5
1448		1.5
1449		131
1450	73	164
1451		99
1452		85
1453		318
1454	10	6.8
1455	61	64
1456		97
1457		7.3
1458		8.2
1459		2.9

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1460	9.5	42
1461	4.1	32
1462	3.1	3.2
1463	2.9	2.0
1464	2.8	4.7
1465	4.7	16
1466	4.5	3.3
1467	44	16
1468	125	278
1469	44	212
1470	76	287
1471	18	94
1472	1.3	3.2
1473	3.8	12
1474	13	14
1475	21	191
1476	26	77
1477	3.3	22
1478	23	221
1479	14	31
1480	2.0	12
1481	36	369
1482	2.7	17
1483	8.6	5.2
1484	0.63	1.9
1485	1.5	6.6
1486	2.2	4.2
1487	3.8	31
1488	4.2	15
1489	1.3	22
1490	1.2	12
1491	5.8	64
1492	3.2	7.6
1493	1.9	11
1494	5.9	143
1495	15	238
1496	12	85

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1497	2.7	9.4
1498		223
1499	1.4	0.77
1500	3.8	1.4
1501	2.7	2.6
1502	2.9	0.53
1503	4.4	2.9
1504		10
1505	11	2.4
1506	9.3	4.3
1507	8.9	0.37
1508	15,000	8.0
1509	7.0	2.1
1510	8.6	1.6
1511	66	6.0
1512	96	5.1
1513	21	2.9
1514	6.3	4.8
1515	9.7	1.5
1516	5.8	0.62
1517	5.5	1.1
1518	4.6	1.6
1519	9.8	3.7
1520	7.8	3.3
1521	12	3.2
1522	14	3.8
1523	61	59
1524	9.2	4.3
1525	10	2.6
1526	1,667	6.8
1527	87	10
1528	96	78
1529	66	3.8
1530	15,000	44
1531	128	39
1532	50	2.1
1533	27	1.9

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1534	47	1.9
1535	6.0	1.5
1536	66	7.9
1537	50	129
1538	64	71
1539	15,000	446
1540	19	11
1541	3.2	0.83
1542	4.1	2.5
1543		3.2
1544		2.3
1545	5.5	21
1546	11	17
1547	29	34
1548	3.0	0.60
1549	5.8	1.2
1550	4.8	2.9
1551	3.2	1.2
1552	6.6	9.7
1553	6.6	1.8
1554	9.2	1.4
1555	8.5	1.5
1556	28	3.5
1557	7.9	18
1558	4.3	8.8
1559	16	64
1560	2.9	0.93
1561	7.4	0.67
1562	3.8	0.55
1563	9.5	1.5
1564	3.3	1.0
1565	4.2	4.1
1566	15	8.9
1567	2.3	2.1
1568	10	46
1569	9.7	14
1570	6.7	2.0

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1571		1.4
1572		0.41
1573		2.7
1574	16	0.61
1575	4.7	0.55
1576	10	0.56
1577	4.6	0.45
1578	2.8	1.0
1579	38	233
1580	25	117
1581	3.0	0.95
1582	3.7	2.3
1583	2.6	1.3
1584	15	1.9
1585	5.4	1.6
1586	2.7	0.60
1587	8.3	1.4
1588	2.4	1.1
1589	1.0	0.29
1590	8.2	0.82
1591		1.1
1592	4.3	6.1
1593	5.9	10
1594	3.3	6.1
1595	5.3	13
1596	2.2	2.2
1597	6.3	8.6
1598	9.5	1.2
1599	4.2	5.1
1600	11	1.6
1601	26	4.3
1602	5.1	9.5
1603	5.9	9.9
1604	11	5.7
1605	6.0	8.4
1606	2.4	2.0
1607	2.9	1.2

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1608	2.8	0.59
1609	5.6	1.5
1610		0.51
1611	4.7	5.1
1612	1.5	8.4
1613	11	4.6
1614	12	11
1615	7.4	5.5
1616	1.6	0.24
1617	4.0	1.1
1618	4.2	0.68
1619	3.8	1.3
1620	13	0.96
1621	1.1	0.67
1622	3.0	1.1
1623	2.7	2.3
1624	21	1.4
1625	2.4	1.1
1626	3.9	0.91
1627		8.6
1628		61
1629		9.2
1630		24
1631		8.3
1632		4.1
1633	3.8	2.4
1634	5.3	3.3
1635	51	8.1
1636	2.9	2.8
1637	5.1	1.2
1638	7.3	1.7
1639	7.3	1.4
1640	10	3.8
1641		0.43
1642	19	0.81
1643		1.4
1644		0.92

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1645		2.5
1646		0.34
1647	9.0	0.86
1648		0.67
1649		1.8
1650	23	1.7
1651		0.68
1652		0.77
1653		1.1
1654		0.44
1655	3.1	1.3
1656	8.3	1.0
1657	12	1.1
1658	7.4	1.2
1659	1.6	0.48
1660	2.2	0.79
1661	36	31
1662	43	9.5
1663	3.3	6.3
1664	28	76
1665	92	33
1666	11	13
1667	20	73
1668	2.9	9.7
1669	427	231
1670	6.6	14
1671	4.9	8.0
1672		55
1673		36
1674		51
1675		134
1676		56
1677		10
1678	119	281
1679	56	156
1680		159
1681	40	121

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1682	59	200
1683		188
1684		235
1685	64	478
1686	26	15
1687	35	154
1688	20	86
1689	5.1	10
1690	28	70
1691	8.6	13
1692	12	59
1693	8.7	4.0
1694	46	94
1695	13	9.0
1696	12	9.3
1697	66	191
1698	12	26
1699	158	487
1700	17	456
1701	15	377
1702	67	294
1703		309
1704	20	272
1705	35	150
1706	4.8	7.5
1707	10	12
1708	34	63
1709	27	14
1710	6.6	49
1711		16
1712	28	75
1713	121	143
1714	15	7.8
1715	14	38
1716	6.4	14
1717	3.4	0.65
1718	3.8	0.28

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1719	4.7	1.1
1720	19	217
1721	37	42
1722	201	295
1723		3.1
1724		0.61
1725	17	20
1726	8.4	1.4
1727	4.7	4.3
1728	93	25
1729	75	25
1730	13	20
1731	60	28
1732	52	82
1733		234
1734		284
1735		251
1736		222
1737		36
1738		63
1739	62	46
1740		33
1741	26	101
1742	29	28
1743	9.8	36
1744	8.6	11
1745	11	4.2
1746	105	74
1747	126	274
1748	106	39
1749	207	204
1750	450	194
1751	53	48
1752	13	2.7
1753	9.6	4.1
1754	7.9	27
1755	177	197

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1756	7	3.2
1757	26	25
1758	9.0	18
1759	4.4	4.0
1760	2.9	8.7
1761	8.5	3.8
1762	3.3	3.6
1763	14	3.7
1764	8.6	7.4
1765	11	10
1766	228	375
1767		47
1768	16	34
1769	9.6	7.6
1770	376	352
1771	139	146
1772	20	26
1773	9.5	0.85
1774	8.7	2.7
1775	21	9.9
1776	2.2	0.74
1777	3.5	0.55
1778	4.7	12
1779	392	485
1780	20	39
1781	18	22
1782	283	239
1783	126	169
1784	31	49
1785	2.7	2.3
1786	7.2	9.6
1787	3.7	2.9
1788	102	131
1789	118	67
1790	112	95
1791	19	31
1792	4.9	0.37

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1793	1.8	2.9
1794	3.2	1.0
1795	7.3	10
1796		243
1797		8.4
1798	36	15
1799	9.9	4.6
1800	17	3.0
1801	27	7.9
1802	1.9	0.45
1803	6.4	0.86
1804	15,000	420
1805	5.5	2.0
1806	27	2.2
1807	21	16
1808	2.6	0.75
1809	5.4	1.0
1810	6.5	2.8
1811	9.1	3.2
1812	5.5	0.57
1813	13	2.3
1814	11	2.1
1815	24	2.9
1816	13	5.6
1817	20	19
1818	15	5.1
1819	9.1	2.2
1820	27	13

Пример	Анализ связывания методом HTRF (IC_{50}, мкМ)	Клеточный анализ HCS для pMLKL (IC_{50}, мкМ)
1821	6.5	14
1822	33	9.4
1823	47	24
1824	34	14
1825	19	3.3
1826		7.7
1827		6.0
1828	23	27
1829	3.9	9.4
1830	157	234
1831		242
1832	26	172
1833	13	46
1834	7.6	13
1835		110
1836	5.4	9.1
1837		130
1838		105
1839		288
1840		296
1841	41	86
1842	117	125
1843	58	76
1844	39	120
1845	15	126
1846	97	457
1847	728	29
1848		0.54

TNF-индуцированный синдром системного воспалительного ответа (SIRS)

Ингибиторы RIPK1 оценивали на эффективность в *vivo* с использованием модели TNF-зависимого системного «шока», также известного как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) (Duprez et al. 2011, Immunity 35 (6): 908-918). Внутривенное введение мышиного TNF вызывает системный воспалительный ответ, характеризующийся снижением температуры тела и увеличением циркулирующих цитокинов (IL-6, KC) в сыворотке крови. Добавление zVAD-fmk сильно сенситизирует мышей к TNF-индуцированному шоку посредством ингибирования каспаз (Cauwels et al., 2003). Комбинация предварительной обработки zVAD-fmk перед инъекцией mTNF составляет основу RIPK1-зависимого TNF-индуцированного воспалительного ответа в этой модели.

Самок мышей линии C57/BL/6 (в возрасте от 9 до 11 недель) получали от Jackson Labs (Bar Harbor, ME). Мышей содержали в виварии BMS с неограниченным доступом к еде и воде. Мышей оставляли акклиматизироваться в течение, по меньшей мере, 2 недель и как правило достигать веса, по меньшей мере, 21 грамм перед использованием в любых исследованиях. Размер группы составлял 6 мышей на каждый эксперимент. Все эксперименты были проведены с одобрения Институционального комитета по содержанию и использованию лабораторных животных (IACUC).

Исследуемые соединения дозировали через желудочный зонд за 2 часа перед внутривенным введением 20 мкг мышиного TNF (#CRT192C, Cell Sciences, Canton, MA). zVAD-fmk (16.7 мг/кг) вводили внутривенно за 15 мин до введения mTNF. Ингибитор киназы RIPK1, некростатин-1s (Nec-1s), использовали в качестве положительного контроля и дозировали в размере 6 мг/кг, внутривенно, за 30 минут до введения mTNF. mTNF разводили в PBS, не содержащем эндотоксин, и вводили 20 мкг/мышь в объеме 0.1 мл в ретроорбитальный синус. Все внутривенные инъекции выполнялись через ретроорбитальный синус, и места инъекции чередовались (левая и правая стороны).

Через три (3) часа после введения mTNF мышей оценивали на предмет гипотермии и летальности. Температура в прямой кишке регистрировалась с помощью электрического термометра.

Образцы крови для определения PK собирали в гепаринизированные пробирки для взятия крови Microtainer (Part #365965, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) и хорошо перемешивали. Сухие капли крови (DBS) готовили путем пипетирования 10 мкл цельной крови в двух экземплярах на карточки биоанализа (#GR2261004, Perkin Elmer, Greenville, SC). Образец сыворотки получали путем сбора крови в пробирку для отделения сыворотки (#450472, Greiner Bio-One, Austria) и центрифугировали (10 мин при 10000 об/мин) для

отделения сыворотки. Все образцы крови были взяты из ретроорбитального синуса во время анестезии изофлураном.

Уровни цитокинов в сыворотке крови оценивали методом ELISA. Уровни IL-6 измеряли с использованием набора OptEIA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), в то время как уровни KC измеряли с использованием набора R&D Duoset (R&D Systems Inc., минneapolis, MN).

Используя эти анализы, были определены защита температуры тела в процентах и снижение уровней цитокинов IL6 и KC в сыворотке крови в процентах для следующих соединений. См. Таблицу B.

Таблица B

Пример	Доза соединения	% защиты от снижения температуры тела	% снижения уровней цитокинов KC в сыворотке крови	% снижения уровней цитокинов IL6 в сыворотке крови
10	1.0 мг/кг	70	88	78
31-1	1.0 мг/кг	77	89	77
311	0.1 мг/кг	81	79	88
1224	1.0 мг/кг	72	65	88
1605	1.0 мг/кг	46	52	43
31-1	1.0 мг/кг	77	89	77

Анализ связывания PI3Kδ методом HTRF

Готовили раствор, содержащий 0.2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 40 нМ меченого флуоресцеином зонда и 1 нМ GST-меченного PIK3Cδ в комплексе с PIK3R1 (Invitrogen #PV5273) в буфере для FRET (20 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 0.015% Brij-35, 4 мМ DTT, 0.05 мг/мл BSA). Используя Formulatrix Tempest, раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мкл) распределяли в лунки 1536-луночного планшета (Black Low Binding Polystyrene 1536 Plate (Corning, 3724)), содержащие 10 нл исследуемых соединений при соответствующей концентрации в DMSO. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. FRET измеряли с использованием планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, эмиссия: 520 нМ/495 нМ). Общий сигнал (0% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим только 10 нл DMSO. Сигнал гашения (100% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим 10 нл смеси 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Процент ингибирования определяли для тестируемых соединений при 11 концентрациях. Значение IC_{50}, определяемое как концентрация альтернативного тестируемого соединения, необходимая для снижения специфического связывания зонда на 50%, рассчитывали с

использованием 4-параметрического логистического уравнения с подгонкой к данным. Кратную селективность по отношению к RIPK1 рассчитывали путем деления IC_{50} для PI3Kδ на IC_{50} RIPK1 HTRF. См. Таблицу C.

Таблица C

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
1	>1500			x
2	1192			x
3	>1500			x
8	>1500			x
9	>1500			x
10	>1500			x
17	>1500			x
26	232		x	
60	>1500			x
61	>1500			x
62	>1500			x
65	1419			x
69	>1500			x
71	>1500			x
73	165			x
74	121		x	
76	1155			x
77	260		x	
78	45	x		
81	565		x	
82	>1500			x
109	>1500			x
110	>1500			x
117	528		x	
119	154		x	
125	1100			x
129	211		x	
133	162		x	
140	>1500			x
153	>1500			x
160	>1500			x
165	735			x
166	140		x	
167	137		x	

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
168	247		x	
169	681			x
171	280			x
181	450		x	
184	1431			x
243	>1500			x
246	237		x	
247	236		x	
248	>1500			x
250	514		x	
269	434		x	
270	>1500			x
271	>1500			x
272	285		x	
276	693		x	
277	180		x	
311	608			x
386	367			x
426	1179			x
481	14966			x
487	>15000			x
489	4132			x
491	1937			x
502	3369			x
505	>15000			x
554	>15000			x
569	545			x
615	78		x	
625	100		x	
645	1319			x
646	617			x
650	>15000			x
652	>15000			x
653	1937			x
656	1670			x
658	103		x	
686	>15000			x
690	13214			x
702	1739			x

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
741	580		x	
781	2054			x
783	686		x	
790	1089			x
833	974			x
842	1180			x
885	529		x	
886	847			x
888	487		x	
906	443		x	
910	200		x	
911	35	x		
912	553		x	
918	44	x		
931	558			x
968	195		x	
986	1169			x
990	63		x	
994	553			x
1000	306		x	
1081	141		x	
1083	170		x	
1088	558		x	
1126	2238			x
1128	174		x	
1138	>15000			x
1140	>15000			x
1141	>15000			x
1142	>15000			x
1143	>15000			x
1144	>15000			x
1145	>15000			x
1146	>15000			x
1147	>15000			x
1148	>15000			x
1149	>5000			x
1150	>15000			x
1151	>15000			x
1152	>15000			x

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
1153	>15000			x
1154	>15000			x
1157	>15000			x
1158	>15000			x
1159	>15000			x
1160	>15000			x
1161	>15000			x
1162	>15000			x
1163	>15000			x
1174	928			x
1175	940			x
1220	>15000			x
1237	>15000			x
1238	>15000			x
1239	>15000			x
1240	>15000			x
1241	>15000			x
1242	>15000			x
1243	>15000			x
1244	>15000			x
1245	>15000			x
1246	>15000			x
1247	>15000			x
1248	>15000			x
1250	>15000			x
1251	>15000			x
1252	>15000			x
1254	>15000			x
1255	>15000			x
1256	>15000			x
1258	>15000			x
1259	>15000			x
1260	>15000			x
1262	>15000			x
1263	>15000			x
1264	>15000			x
1266	>15000			x
1267	>15000			x
1268	>15000			x

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
1269	>15000			x
1270	>15000			x
1275	4974			x
1278	>15000			x
1285	5209			x
1332	128		x	
1338	322		x	
1344	>15000			x
1462	>15000			x
1500	>15000			x
1502	>15000			x
1506	>15000			x
1509	>15000			x
1510	>15000			x
1514	>15000			x
1515	>15000			x
1516	>15000			x
1517	>15000			x
1518	>15000			x
1519	>15000			x
1520	>15000			x
1524	>15000			x
1535	>15000			x
1541	>15000			x
1542	>15000			x
1543	>15000			x
1544	>15000			x
1548	>15000			x
1553	>15000			x
1557	13283			x
1558	>15000			x
1560	>15000			x
1562	5185			x
1563	>15000			x
1564	>15000			x
1567	3166			x
1577	>15000			x
1578	>15000			x
1581	>15000			x

	PIK3Cδ	RIPK1 селективность (кратность x)		
Пример	IC_{50} (нМ)	< 10 x	Между 10 x и 100 x	> 100 x
1595	>15000			x
1596	>15000			x
1606	437			x
1616	14779			x
1617	11000			x
1626	6268			x
1633	5107			x
1638	7849			x
1639	>15000			x
1647	7944			x
1655	5571			x
1656	5261			x
1658	9148			x
1659	>15000			x
1660	>15000			x
1689	>5000			x
1693	>15000			x
1716	12742			x
1717	>15000			x
1718	>15000			x
1719	>15000			x
1810	53	x		
1811	148		x	
1812	261		x	
1819	1412			x
1836	>15000			x
31-1	335		x	

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения Формулы (I) и промежуточные продукты, используемые при получении соединений Формулы (I), могут быть получены с использованием способов, показанных в следующих примерах, и соответствующих методик. Методы и условия, используемые в этих примерах, и конкретные соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, но предназначены для демонстрации того, как соединения Формулы (I) могут быть получены. Исходные материалы и реагенты, используемые в этих примерах, когда они не получены с помощью способа, описанного в настоящем документе, как правило, либо являются коммерчески доступными, либо указаны в химической

литературе, либо могут быть получены с использованием способов, описанных в химической литературе.

Сокращения, используемые в настоящем документе, определены следующим образом: "1 x" для однократно, "2 x" для дважды, "3 x" для трижды, "aq" или "aq." для водного, "°C" для градусов по Цельсию, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "g" для грамма или граммов, "mg" для миллиграмма или миллиграммов, "L" для литра или литров, "mL" для миллилитра или миллилитров, "μL" для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "min" для минуты или минут, "h" для часа или часов, "rt" для комнатной температуры, "ON" для в течение ночи, "RT" для времени удерживания, "atm" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "conc." для концентрации, "sat" или "насыщенным" для насыщенности, "CVs" для объема колонок, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "ee" для энантиомерного избытка, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии с высоким разрешением, "LCMS" или “LC-MS” для жидкостной хроматомасс-спектрометрии, "HPLC" для высокоэффективной жидкостной хроматографии, "RP HPLC" для ВЭЖХ с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "SFC" для хроматографии со сверхкритической подвижной фазой, "NMR" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, "^{1}H" для протона, "δ" для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для уширенного, "MHz" для мегаГерц, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, общепринятыми в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
i-Pr	изопропил
Bu	бутил
i-Bu	изобутил
t-Bu	*трет*-бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	*трет*-бутилоксикарбонил

AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac_2O	уксусный ангидрид
Boc	(*трет*-бутокси)карбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
CBz	карбобензилокси
CH_2Cl_2	дихлорметан
CH_3CN или ACN	ацетонитрил
$CDCl_3$	дейтеро-хлороформ
$CHCl_3$	хлороформ
Cs_2CO_3	карбонат цезия
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DCE	1,2 дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA/DIPEA/основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	*N*-(3-диметиламинопропил)-*N′*-этилкарбодиимид
EDCI	*N*-(3-диметиламинопропил)-*N′*-этилкарбодиимид гидрохлорид
Et_3N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et_2O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N′,N′*-тетраметилуроний гексафторфосфат
Hex	гексан
HMDS	гексаметилдисилазан
HOBt или HOBT	1-гидроксибензотриазол

H_2SO_4	серная кислота
K_2CO_3	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K_3PO_4	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	иодометан
$MgSO_4$	сульфат магния
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
Na_2CO_3	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na_2SO_3	сульфит натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH_3	аммиак
NH_4Cl	хлорид аммония
NH_4OH	гидроксид аммония
NIS	N-иодосукцинимид
NMP	N-метилпирролидин
OAc	ацетат
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0
$Pd(OAc)_2$	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладий на углеродном носителе
$PdCl_2(dppf)$	[1,1′-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
PG	защитная группа

pin	пинакол
PMB	пара-метоксибензил
$POCl_3$	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	изопропанол
SiO_2	оксид кремния
TBAI	тетра-*n*-бутиламмония иодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
AIBN	азобисизобутиронитрил
ACN	ацетонитрил
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
IPA	изопропиловый спирт
TBAF	тетра-*n*-бутиламмония фторид

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы множеством способов, доступных специалистам в области органической химии (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области может использовать для получения соединений, раскрытых в данном документе. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности, чтобы получить целевое соединение или соединения.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, приведены в разделе промежуточных соединений и примеров, изложенном ниже. Примеры соединений как правило получают в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено способами, известными специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью препаративной ВЭЖХ с хиральной фазой. В качестве альтернативы, примеры соединений могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Они включают, но не ограничиваются ими, введение хиральных вспомогательных

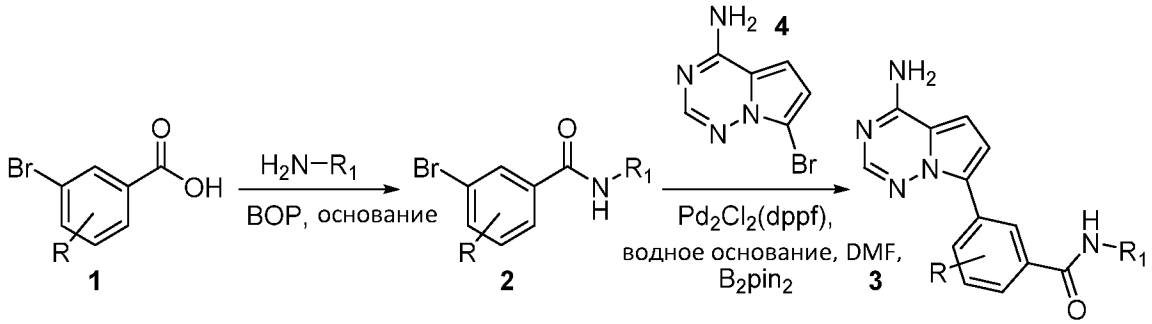
функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для контроля диастереоселективности превращений, с получением энантиообогащенных продуктов при расщеплении хирального вспомогательного элемента.

Спектры протонного магнитного резонанса (^{1}H ЯМР) регистрировали либо на спектрометре Bruker Avance 400, Bruker 500, либо JEOL Eclipse 500 и представляли в ppm (частях на миллион) относительно эталонного растворителя образца, в котором они проводились. Анализы ВЭЖХ и ЖХ-МС проводились с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu SCL-10A и УФ-детектора SPD UV−vis на длине волны 220 нм с МС детектированием, которое проводилось либо на спектрометре Micromass Platform LC, либо на спектрометре Waters Micromass ZQ. Всю колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле 60 EM Science (размер частиц 40−60 мкм). Все реагенты были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции проводили в инертной атмосфере. ВЭЖХ-анализы проводили с использованием нижеследующих условий. Все конечные соединения в ВЭЖХ-анализе имели чистоту ≥95%, если не указано иное.

Заместители, обозначенные на Схемах и в Примерах, например, как «R», R^1 или R^2 и т. д., не обязательно соответствуют обозначениям заместителей, указанных в формуле изобретения.

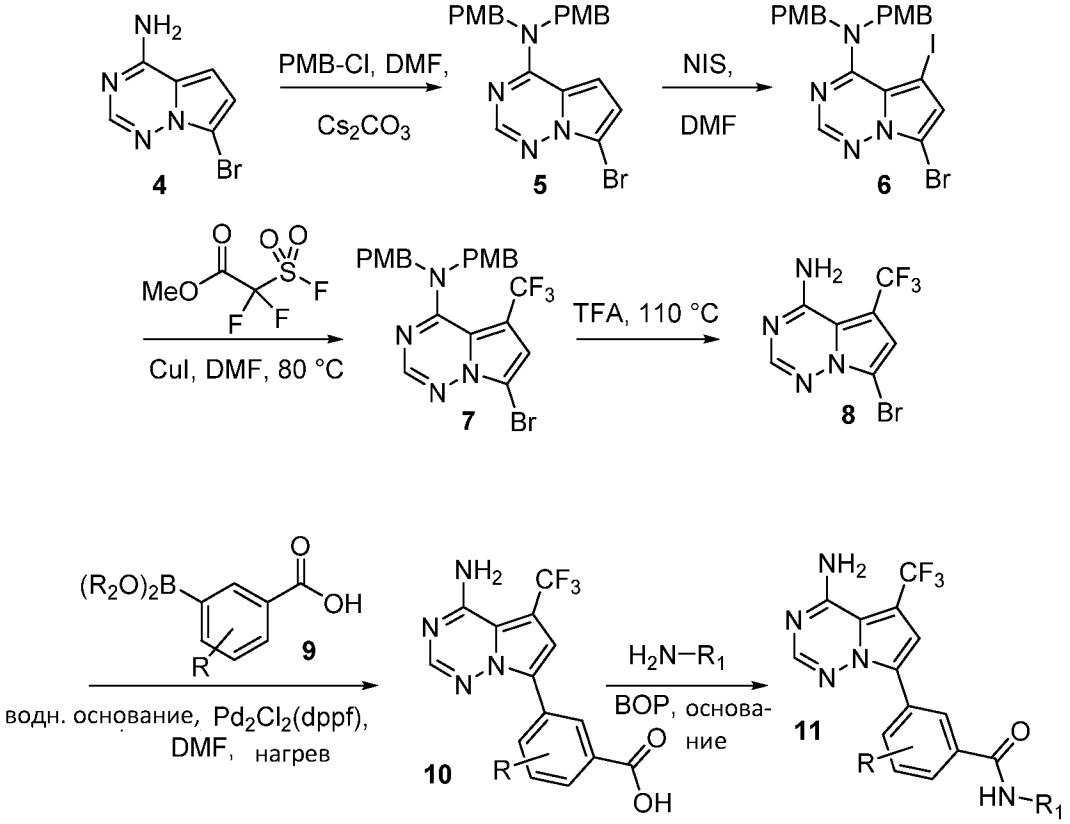
На Схеме 1 проиллюстрирован подход к синтезу соединений на примере соединения **3**. Функционализация исходного материала **1** может быть достигнута путем амидирования (Tetrahedron, 61:10827-10852, 2005) с получением бромида **2**. Амидирование **1** может быть осуществлено с помощью ангидрида или хлорангидрида в сочетании с основанием. Реакцией сочетания Сузуки (Miyaura, N. and Suzuki, A. Chemical Reviews, 95:2457-2483, 1995) **2** и **4** можно получить соединения, примером которых является **3**. Реакция Сузуки может быть осуществлена путем превращения *in situ* **2** в его соответствующий боронатный эфир или бороновую кислоту с последующим сочетанием с **4**. Первоначальное образование *in situ* боронатного эфира или бороновой кислоты, полученных из **4**, с последующим сочетанием с бромидом **2** также может быть эффективным для образования соединений, обозначенных как **3**. Кроме того, отдельное выделение бороната, полученного из **2** или **4**, также может быть использовано при преобразовании.

Схема 1



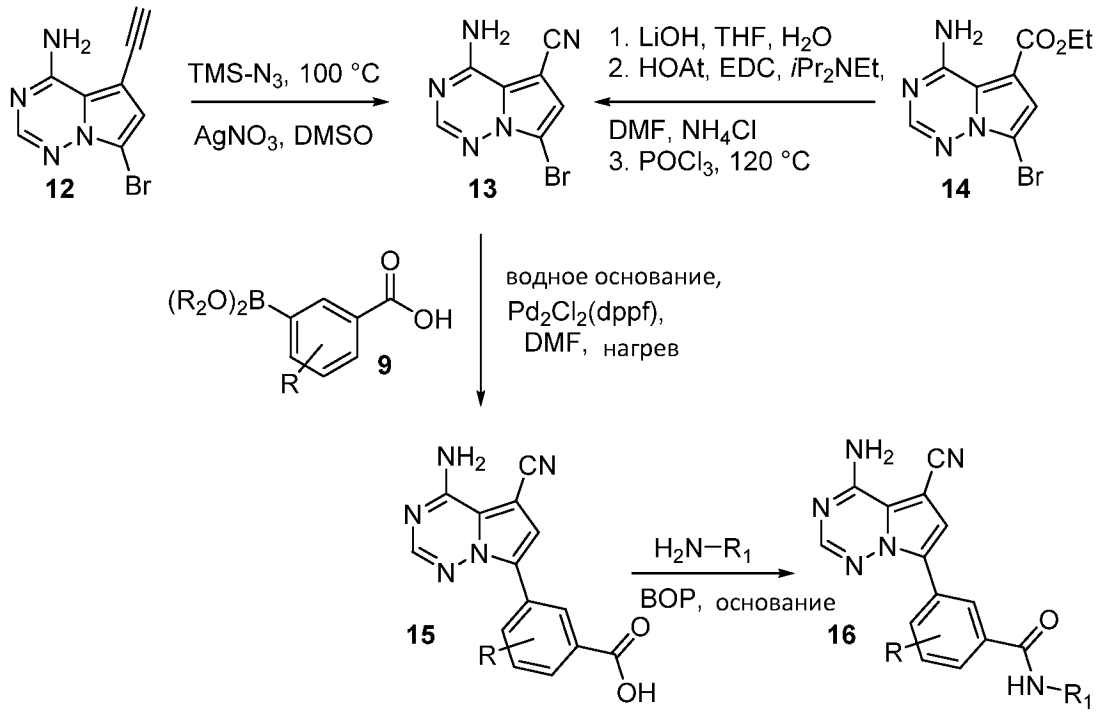
Трифторметильная группа может быть включена в гетероциклическую часть молекулы, как описано на Схеме 2. Защита аминогруппы в **4** предшествующем йодировании приводит к получению соединения **6**. Хотя пара-метоксибензильные группы изображены на Схеме 2, специалисты в данной области могут предусмотреть множество защитных групп, подходящих для этих преобразований. Трифторметилированим получают **7** с помощью хемоселективного способа. Снятие защиты в кислых условиях при повышенных температурах приводит к получению замещенного гетероциклического ядра **8**. Бромид **8** может быть подвергнут реакции сочетания Сузуки с фенилбороновой кислотой или боронатным эфиром, примером которого является **9**, с получением связанного соединения **10**. Как показано на Схеме 1, обратимость связывания может быть практически осуществлена и известна специалистам в данной области. Кроме того, хотя фенильные и замещенные аналоги, указанные в Схеме, все будут работать при преобразовании, также может быть использован шестичленный гетероарен. Если вместо карбоновой кислоты **9** представляет собой сложный эфир, после реакции Сузуки может быть проведена стадия гидролиза. Подходящие основания могут включать моногидрат гидроксида лития, гидроксид натрия или другие, известные специалистам в данной области. Соединения, представленные в качестве примера соединением **11**, могут быть образованы путем амидного связывания, опосредованного реагентом BOP, как показано на Схеме, или альтернативным реагентом амидного связывания. Использование ангидрида или хлорида карбоновой кислоты также может влиять на это преобразование.

Схема 2



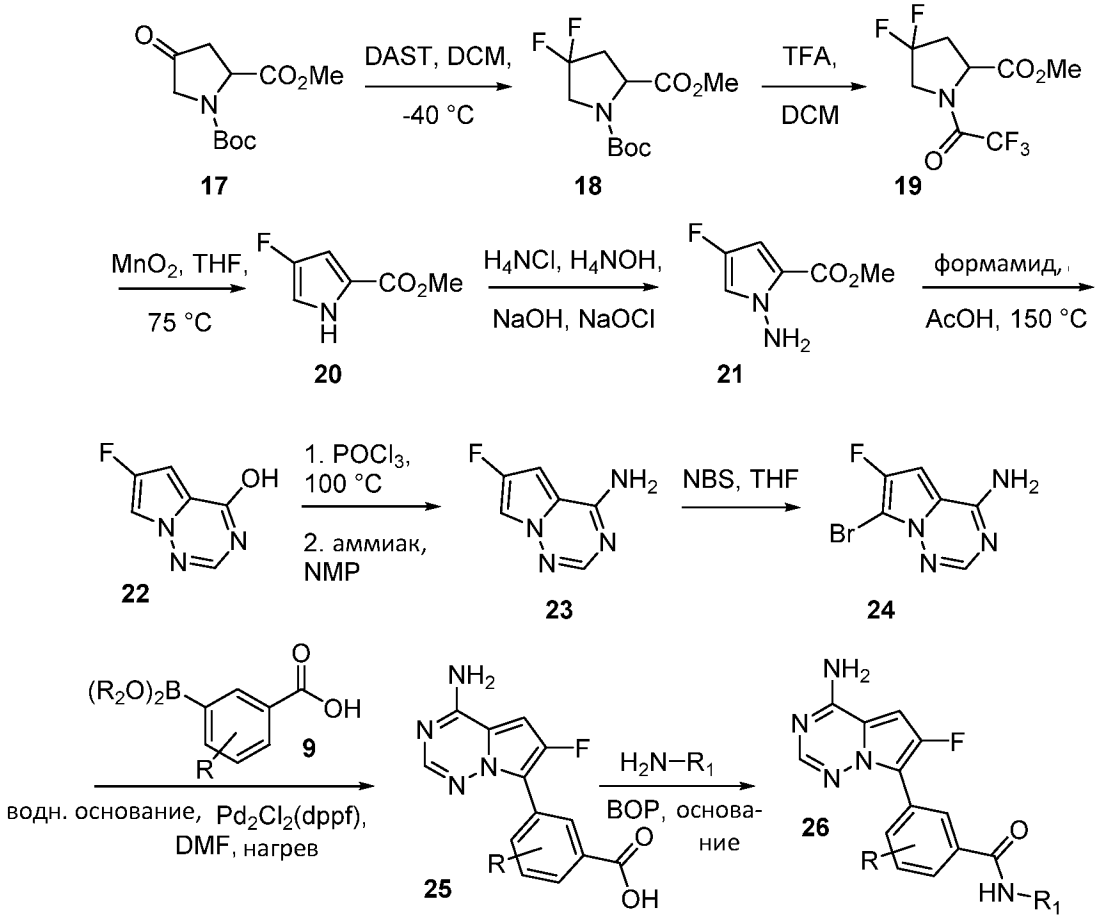
Альтернативное замещение на трифторметильную группу (Схема 2) в гетероциклическом ядре может быть проведено, как показано на Схеме 3. Из алкина **12** добавление азида, промотированное серебром, с последующей перегруппировкой может привести к образованию **13**. В качестве альтернативы, **13** может быть образован по трехстадийному протоколу, в котором сложный эфир **14** может подвергаться гидролизу, амидированию с образованием первичного амида и дегидратации с образованием нитрила в **13**. Как показано на Схеме 2, гетероциклическое ядро может подвергаться сочетанию Сузуки с арилборонатным эфиром или бороновой кислотой. Специалист-практик в данной области может экстраполировать это на включение гетероарилборонатных эфиров и гетероарилбороновых кислот. Это преобразование также может привести к обратному взаимодействию партнеров по сочетанию. Образование амидной связи в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, может привести к образованию аналогов, примерами которых является соединение **16**.

Схема 3



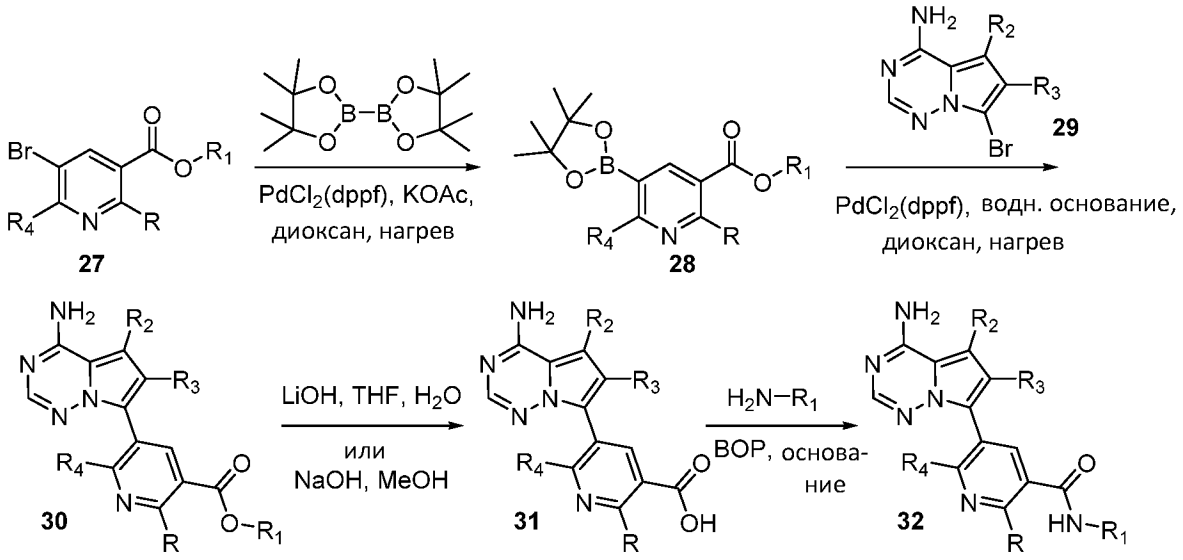
На Схеме 4 подробно описано образование гетероциклической системы, которая может быть замещена скорее в 6- и 7-положениях, чем в 5- и 7-положениях, описанных в предыдущих Схемах. Кетон **17** может быть преобразован в соответствующий дифторалкан **18** при низких температурах с помощью DAST. После снятия защиты с пирролидина окисление, опосредованное MnO_2, может привести к образованию пиррола **20**. *N*-Аминирование может предшествовать циклизации в ядро пирролотриазина **22**. Аминогруппа может быть присоединена путем превращения в хлорид и последующего вытеснения аммиаком. Бромированием в стандартных условиях может быть получено гетероциклическое ядро **24**. Как показано на Схеме 2, гетероциклическое ядро может подвергаться сочетанию Сузуки с арилборонатным эфиром или бороновой кислотой. Специалист-практик в данной области может перенести это на включение гетероарилборонатных эфиров и гетероарилбороновых кислот. Это преобразование также может привести к обратному взаимодействию партнеров по сочетанию. Образование амидной связи в стандартных условиях, известных специалистам-практикам в данной области, может привести к аналогам, примером которых является соединение **26**.

Схема 4



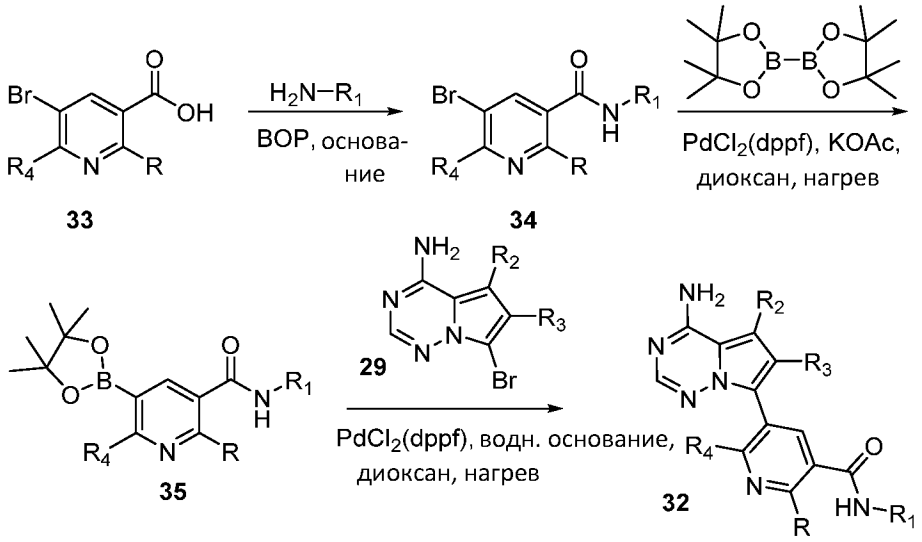
На Схеме 5 конкретно описан синтетический путь получения пиридинсодержащих аналогов, примером которых является **32**. 5-Бромпиридин, такой как **27**, может быть преобразован в соответствующий боронатный эфир **28** в безводных условиях сочетания Сузуки. Дополнительным сочетанием Сузуки с гетероарилбромидом **29** в водных условиях можно получить сложные эфиры, такие как **30**. Хотя на Схеме 5 промежуточное соединение **28** является выделяемым, последовательность может протекать как реакция в одном реакторе в условиях, известных специалистам в данной области. Как описано ранее, партнеры по сочетанию также могут быть изменены на противоположные для этих двух преобразований. С такими сложными эфирами, как **30**, гидролиз в различных условиях может привести к образованию свободной кислоты или соответствующей литиевой или натриевой соли **31**. Амидирование в стандартных условиях сочетания пептидов, известных специалистам в данной области, может привести к образованию соединений, аналогичных **32**.

Схема 5



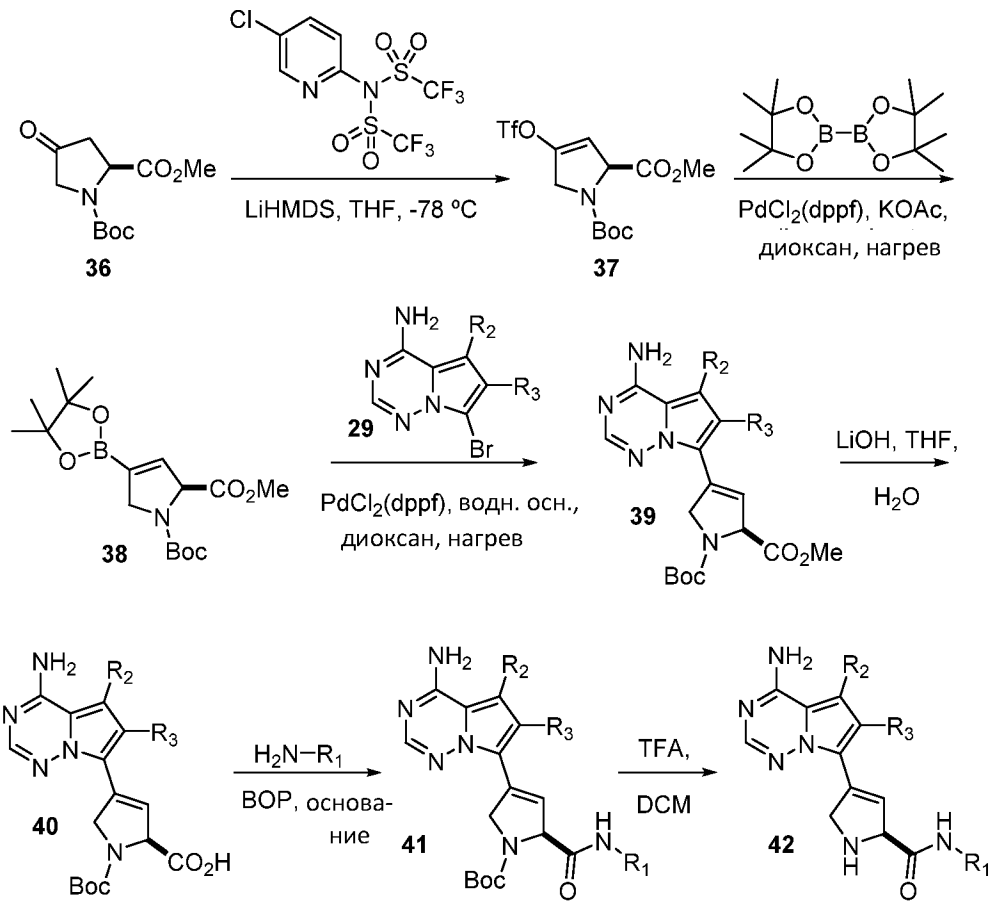
На Схеме 6 проиллюстрирован другой путь, доступный для получения соединений, примером которых является **32**. Производные никотиновой кислоты, такие как **33**, могут подвергаться амидированию с получением **34**. В дополнение к амидному сочетанию в различных условиях, **34** также может быть получен посредством сочетания ангидрида или хлорангидрида. Преобразование **34** в соответствующий боронатный эфир **35** может происходить в безводных условиях сочетания Сузуки. **35** может быть осторожно выделен или использован *in situ* в последующей реакции Сузуки с пирролотриазином **29**. Как и в предыдущих примерах, партнеры по сочетанию могут быть изменены на противоположные в реакциях Сузуки, где **29** может быть превращен в боронатный эфир (осторожно или *in situ*) и впоследствии связан с бромидом **34**.

Схема 6



В дополнение к партнерам по сочетанию арилу и пиридилу, описанным ниже, пятичленные кольца также могут быть использованы для получения соединений, подобных **42**. Преобразование кетона **36** в винилтрифлат **37** может происходить при низкой температуре с использованием реагента Комина в качестве источника трифлата. Преобразование в боронатный эфир в безводных условиях сочетания Сузуки может привести к получению **38**. Последующим сочетанием Сузуки с пирролотриазином, таким как **29**, можно получить связанный продукт, аналогичный **39**. Гидролиз, опосредованный гидроксидом лития, может привести к получению карбоновой кислоты или ее литиевых солей. В этом гидролизе могут быть использованы альтернативные основания, известные специалистам в данной области. Амидное сочетание может происходить с реагентом BOP, как изображено на Схеме, или с альтернативными реагентами пептидного сочетания, известными специалистам в данной области. Снятие защиты Boc может привести к получению конечных аналогов, сходных с **42**.

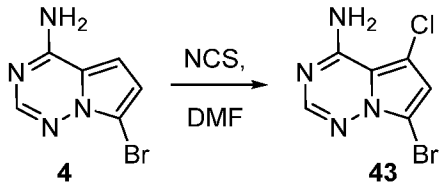
Схема 7



В дополнение к пирролотриазинам, приведенным в качестве примера выше, также можно получать множество других замещенных пирролотриазинов. Они описаны в

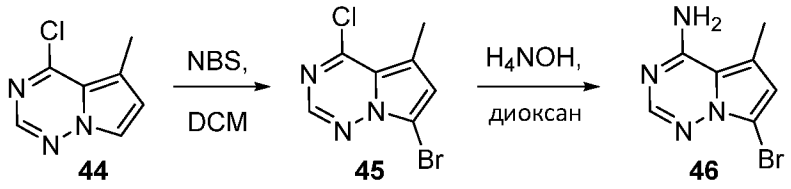
последующих Схемах. Обработкой пирролотриазина **4** с помощью NCS можно получить хлорированный пирролотриазин **43** (Схема 8). Этот промежуточный продукт может быть использован таким же образом, как **4, 8, 13, 24** или **29**, как описано в предыдущих Схемах.

Схема 8



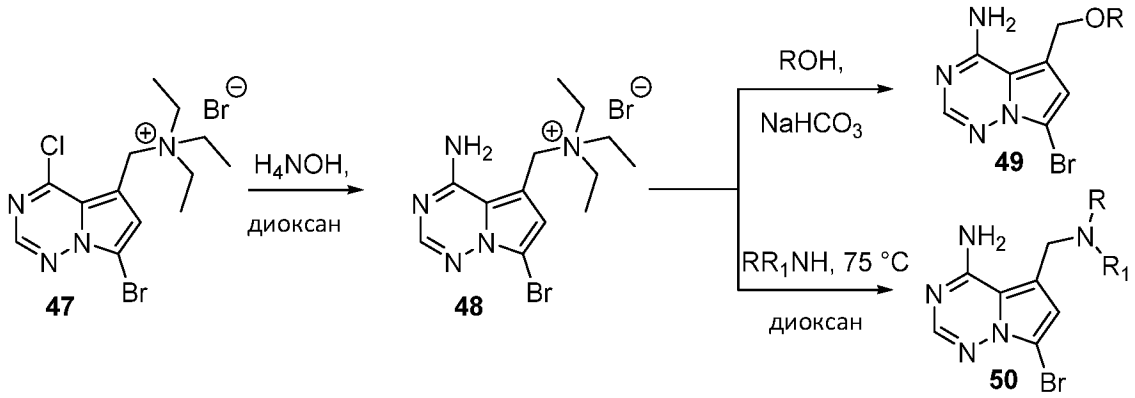
На Схеме 9 проиллюстрировано получение ядра 5-метилпирролотриазина **46**. Бромированием **44** в положении 7 в стандартных условиях можно получить **45**. Хлорид может быть замещен с применением гидроксида аммония с образованием **46**. Это промежуточное соединение может быть использовано таким же образом, как **4, 8, 13, 24** или **29**, как описано в предыдущих Схемах.

Схема 9



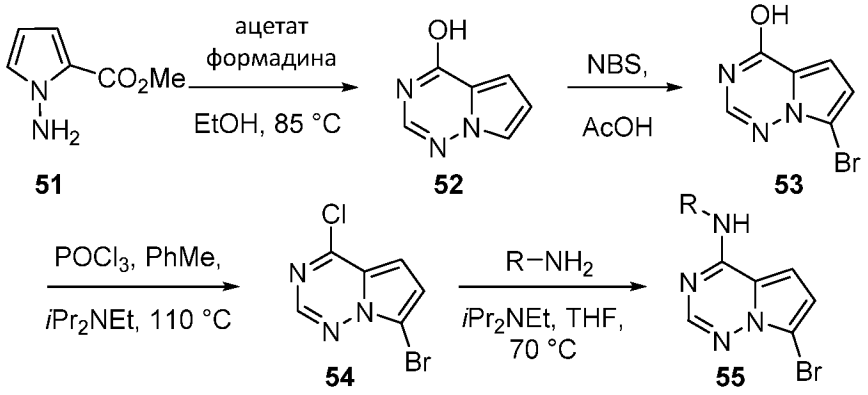
Более крупные группы также могут образовываться в положении 5 пирролотриазина, как показано на Схеме 10. Гидроксид аммония может быть использован для вытеснения хлорида из ядра в **47** и получения амина, показанного в **48**. Обработка **48** спиртом в присутствии основания может вызывать вытеснение аддуктов, образующих бромид триэтиламмония, примером которого является **49**. Аналогичным образом первичные или вторичные амины могут также вытеснять бромид триэтиламмония при повышенных температурах с образованием аналогов, подобных **50**. Эти промежуточные соединения могут использоваться таким же образом, как **4, 8, 13, 24** или **29**, как описано в предыдущих Схемах.

Схема 10



В качестве альтернативы замещению в пиррольной части гетероарена триазин также может быть замещен (Схема 11). Соединение **51** может подвергаться сочетанию и циклизации с образованием пирролотриазина **52** в присутствии ацетата формадина при повышенных температурах. Бромирование в стандартных условиях может привести к образованию **53**. Обработкой $POCl_3$ можно получить хлорид **54**. Хлорид может быть замещен первичными или вторичными аминами в присутствии основания и при повышенных температурах с получением соединений, представленных в качестве примера **55**. Эти промежуточные соединения могут быть использованы таким же образом, как **4, 8, 13, 24** или **29**, как описано в предыдущих Схемах.

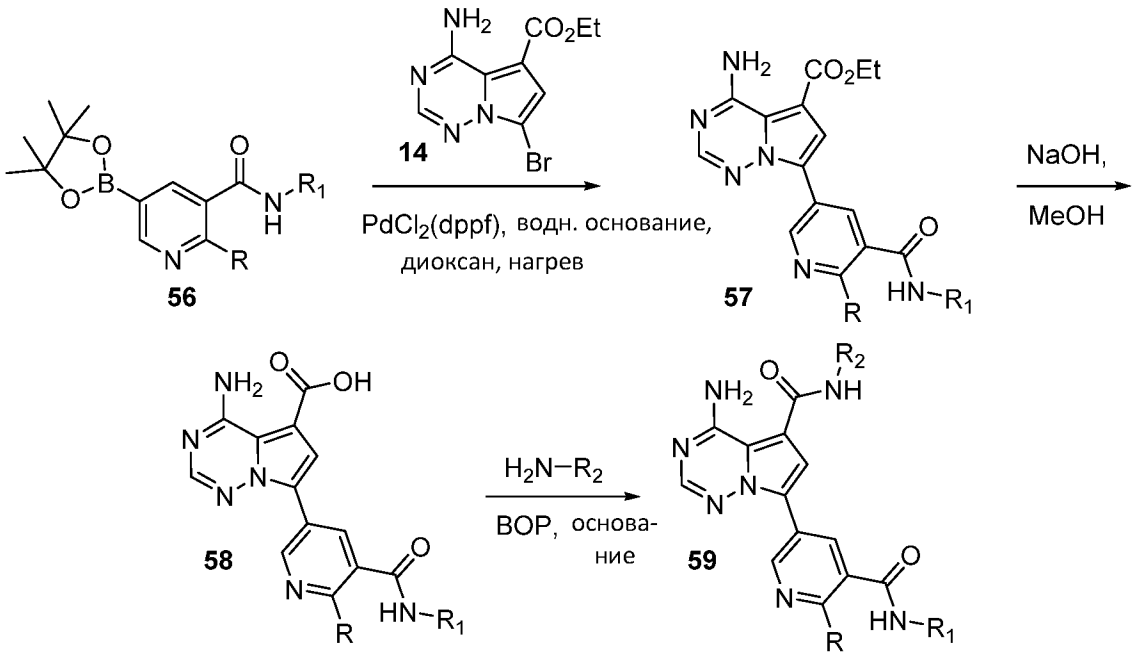
Схема 11



Модификации до пирролотриазина также могут быть выполнены на более поздней стадии в синтетической последовательности, как показано на Схеме 12. Пиридины, подобные **56**, могут подвергаться реакции сочетания Сузуки с **14** с получением аналогов, таких как **57**. Гидролиз сложного эфира может быть выполнен с гидроксидом натрия, однако другие основания, известные специалистам в данной области, также могут быть эффективными для гидролиза. Амидное сочетание в стандартных условиях пептидного сочетания может быть использовано для получения соединений, примером которых является **59**.

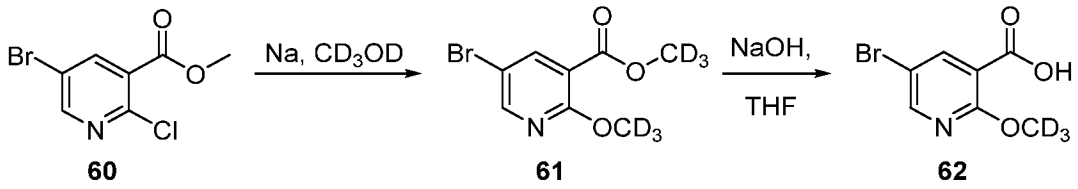
Альтернативное сочетание может происходить с использованием способов, известных специалистам в данной области, таких как использование хлорангидрида или ангидрида.

Схема 12



В случае производных никотиновой кислоты, которые могут быть коммерчески недоступными, 2-хлорпиридин **60** может вытесняться с получением **61** (Схема 13). Промежуточное соединение **61** может быть преобразовано в боронатный эфир или бороновую кислоту и быть использовано в реакциях сочетания Сузуки с любым из аналогов пирролотриазина, описанных в настоящем документе. Оно также может быть использовано аналогичным образом с боронатным эфиром пирролотриазина или бороновой кислотой. Как показано на Схеме 13, гидролиз сложного эфира в стандартных условиях может привести к образованию кислоты **62**. Она может подвергаться сочетанию с любыми первичными или вторичными аминами, как описано ранее. Затем амидное соединение может быть введено в реакцию Сузуки с использованием протоколов, описанных в предыдущих Схемах.

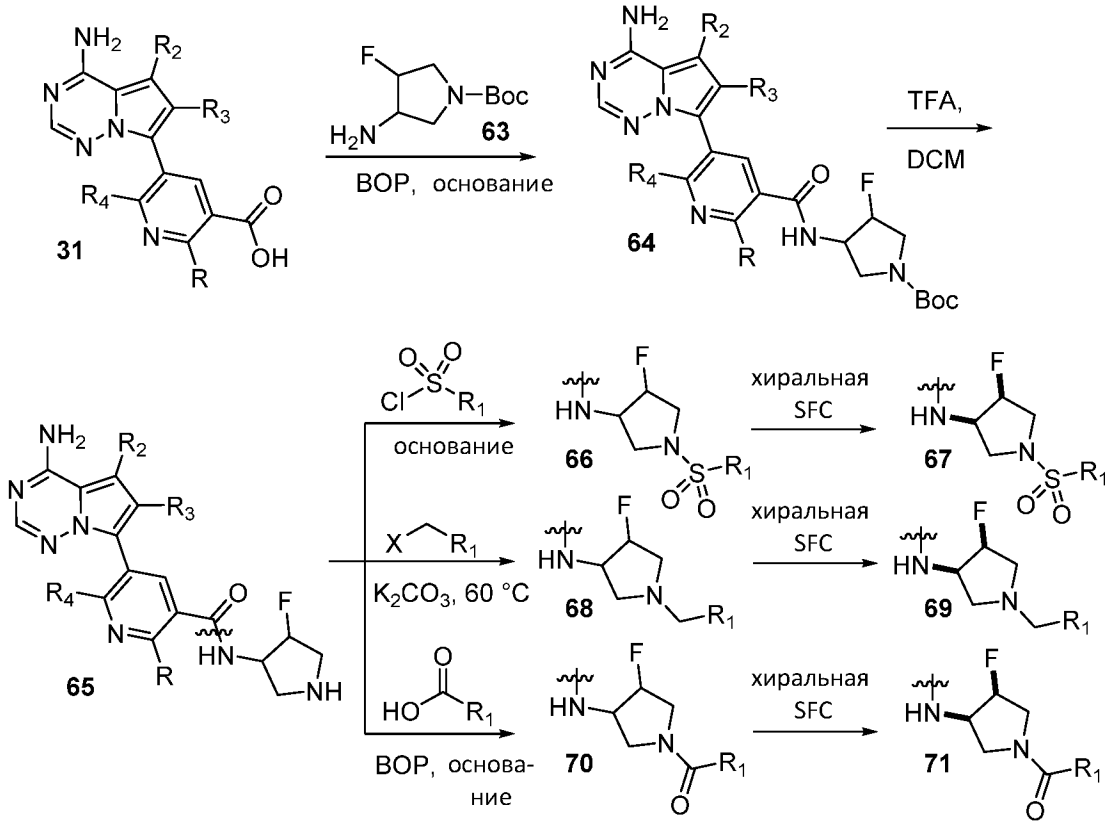
Схема 13



Следующий ряд Схем описывает различные способы, путем которых замещенный пирролидин может быть включен как ахиральным, так и хиральным образом. На Схеме 14

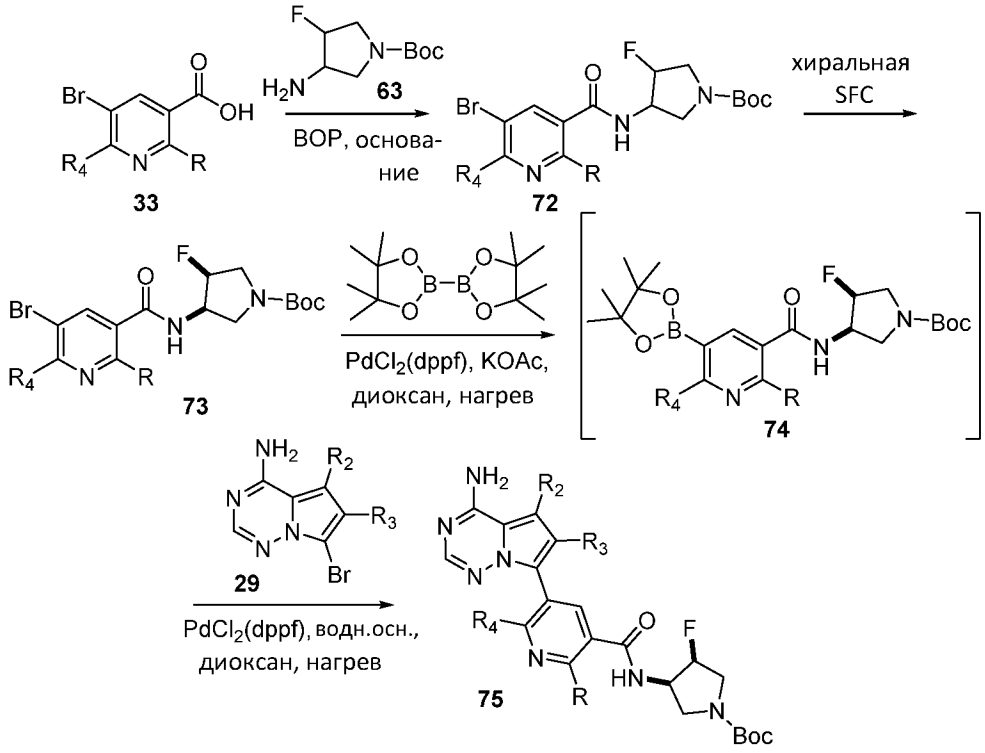
показано включение *цис*-рацемического или диастереомерно смешанного **63**. Карбоновая кислота **31** может подвергаться амидному сочетанию с **63** в присутствии основания и реагента BOP. Могут также использоваться альтернативные реагенты сочетания с амидной связью, известные специалистам в данной области. Снятие защиты группы Boc в кислых условиях может привести к получению вторичного амина **65** в качестве предпоследнего соединения. Это промежуточное соединение можно сочетать с сульфонилхлоридами с получением сульфонамида **66**. В качестве альтернативы, **65** может подвергаться алкилированию алкилгалогенидом в присутствии основания при повышенной температуре с получением соединений, подобных **68**. Специалист в данной области техники мог бы также использовать эпоксид вместо алкилгалогенида для получения гидроксилсодержащего аналога **68**. Сочетание амида **65** с карбоновой кислотой в присутствии реагента сочетания, такого как BOP-реагент или других, известных специалистам в данной области, может привести к получению аналогов, подобных **70**. Специалист в данной области также может использовать **65** в дополнительных преобразованиях для получения аналогов карбамата и мочевины. Использование хиральной очистки с помощью SFC сульфонамида, третичного амина или амида может дать показанные предпочтительные изомеры (**67, 69** и **71**). С помощью хиральной препаративной ВЭЖХ также можно разделять рацемическую или диастереомерную смесь.

Схема 14



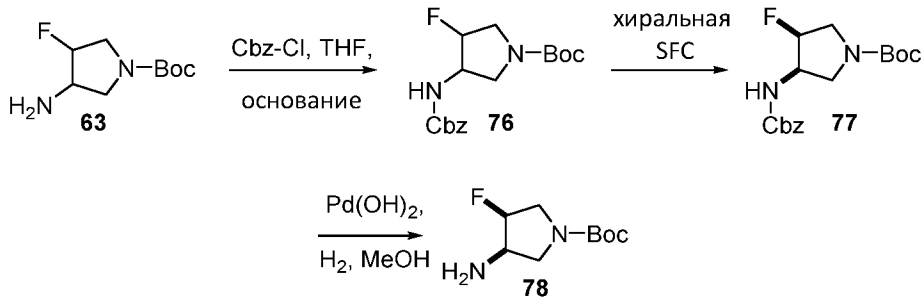
Получение предпочтительного хирального промежуточного соединения описано на Схеме 15. Карбоновая кислота **33** может быть связана с пирролидином **63** (*цис*-рацемическая или диастереомерная смесь) в стандартных условиях амидного сочетания с реагентом BOP. Также могут быть использованы другие реагенты для пептидного связывания, известные специалистам в данной области. Продукт **72** может подвергаться очистке с использованием хиральной SFC для выделения аналогов предпочтительного изомера, такого как **73**. Предпочтительные изомеры, такие как **73**, могут быть подтверждены с помощью рентгеновской кристаллографии с моносоединением. Препаративная хиральная ВЭЖХ также может быть использована для разделения изомеров. **73** может быть преобразован в его боронатный эфир **74** в условиях безводных реакций Сузуки. Боронатный эфир может быть осторожно выделен или использован *in situ* в реакции сочетания Сузуки с бромидом пирролотриазина, примером которого является **29**. Также может быть использован альтернативный способ, в котором **29** преобразуется в его соответствующий боронатный эфир или бороновую кислоту и затем связывается *in situ* или на отдельной стадии с бромидом **73**. Аналоги, представленные в качестве примера **75**, могут быть подвергнуты снятию защиты Boc и функционализированы на последующих стадиях, как описано для Схемы 14.

Схема 15



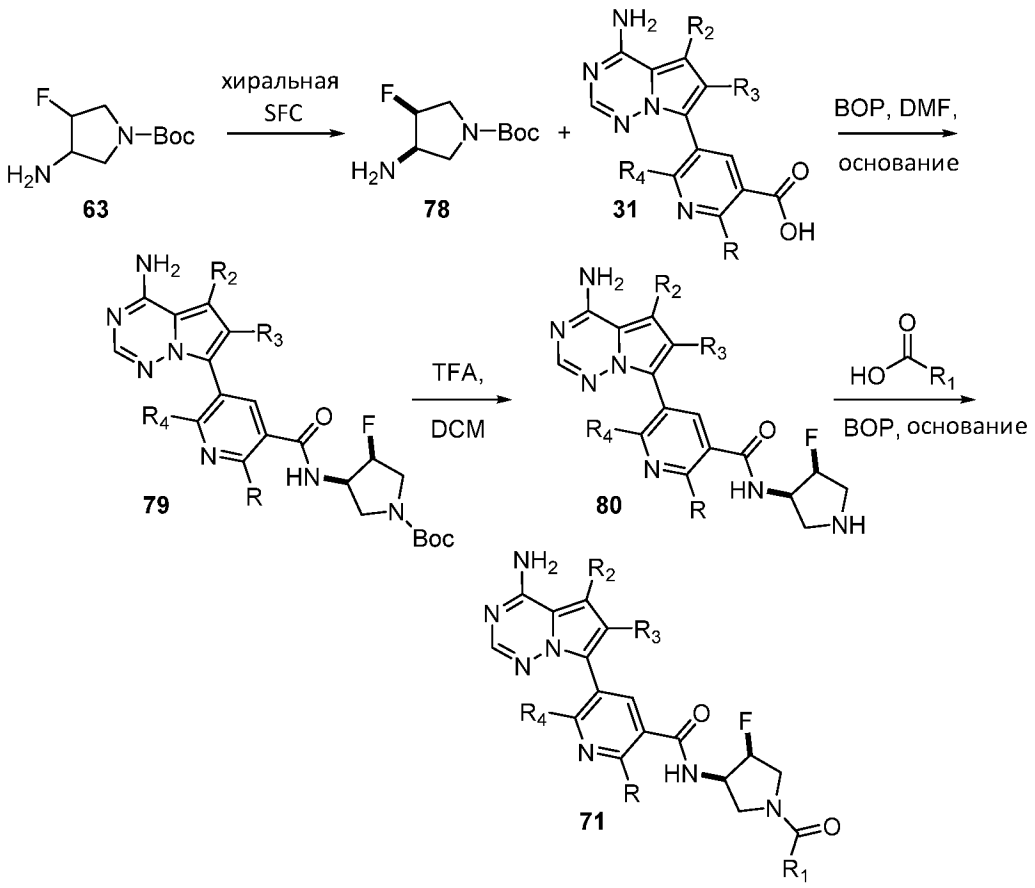
Хиральное разделение пирролидина **63** также может быть осуществлено до его сочетания с карбоновой кислотой, описанного в предыдущих Схемах. Защитой аминогруппы **63** с помощью Cbz-Cl можно получить **76** (Схема 16). Специалист в данной области мог бы предусмотреть использование множества защитных групп для амина вместо карбобензилокси, которые имели бы независимые условия снятия защиты по сравнению Boc-карбаматом. Пирролидин **76**, либо *цис*-рацемическая, либо диастереомерная смесь, может подвергаться разделению на предпочтительный энантиомерно чистый изомер **77** с использованием хиральной SFC. Хиральная препаративная ВЭЖХ может быть подходящей альтернативой для выделения целевого изомера. Хемоселективное снятие защиты группы Cbz может дать **78**. На основе синтеза и сравнения с аналогами, полученными из **73**, было установлено, что амин **78** является предпочтительным изомером, для которого была определена кристаллическая структура.

Схема 16



Как показано на Схеме 17, **78** также может быть выделен в энантиомерно чистой форме с помощью хиральной SFC из **63**. Специалист в данной области таким же образом может использовать хиральную препаративную ВЭЖХ. Путем использования реагента сочетания для амидной связи может быть образован амид, полученный из **78** и **31**, для получения аналогов, примером которых является **79**. В этом описании превращение в амиды, характеризуемые **71**, может быть выполнено путем снятия защиты Boc и последующего образования амидной связи. Альтернативные реагенты для пептидного связывания, известные специалистам в данной области, могут быть использованы для получения промежуточных соединений, подобных **79**, или конечных соединений, подобных **71**. Кроме того, промежуточные соединения, аналогичные **80**, могут подвергаться альтернативной функционализации, как представлено на Схеме 14.

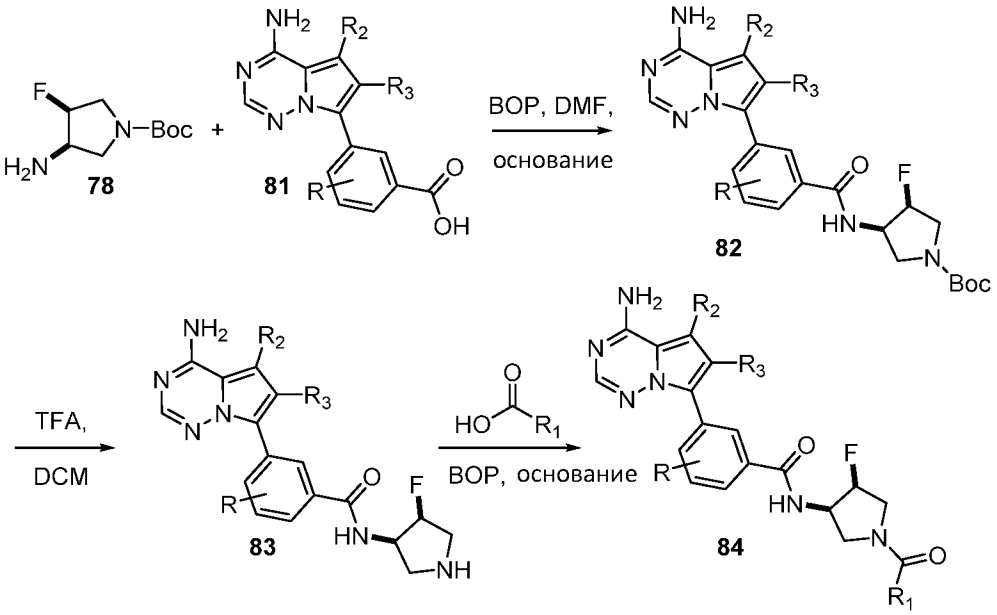
Схема 17



Хиральный пирролидин **78** также может быть связан с фенильными или замещенными фенильными аналогами, примером которых является **81** (Схема 18). Амид **82** может быть получен с использованием реагента BOP или других пептидных связывающих реагентов, известных специалистам в данной области. Последующее удаление защитной группы Boc в кислых условиях может привести к получению **83**. Вторичный амин может подвергаться

второму амидному связыванию, опосредованному реагентом BOP или альтернативным пептидным связующим реагентом, с получением соединений, аналогичных **84**. Промежуточные соединения, характеризуемые **83**, также могут быть преобразованы в третичный амин, сульфонамид, аналоги мочевины или карбамата способами, аналогичными изображенным на Схеме 14, или альтернативными, известными специалистам в данной области.

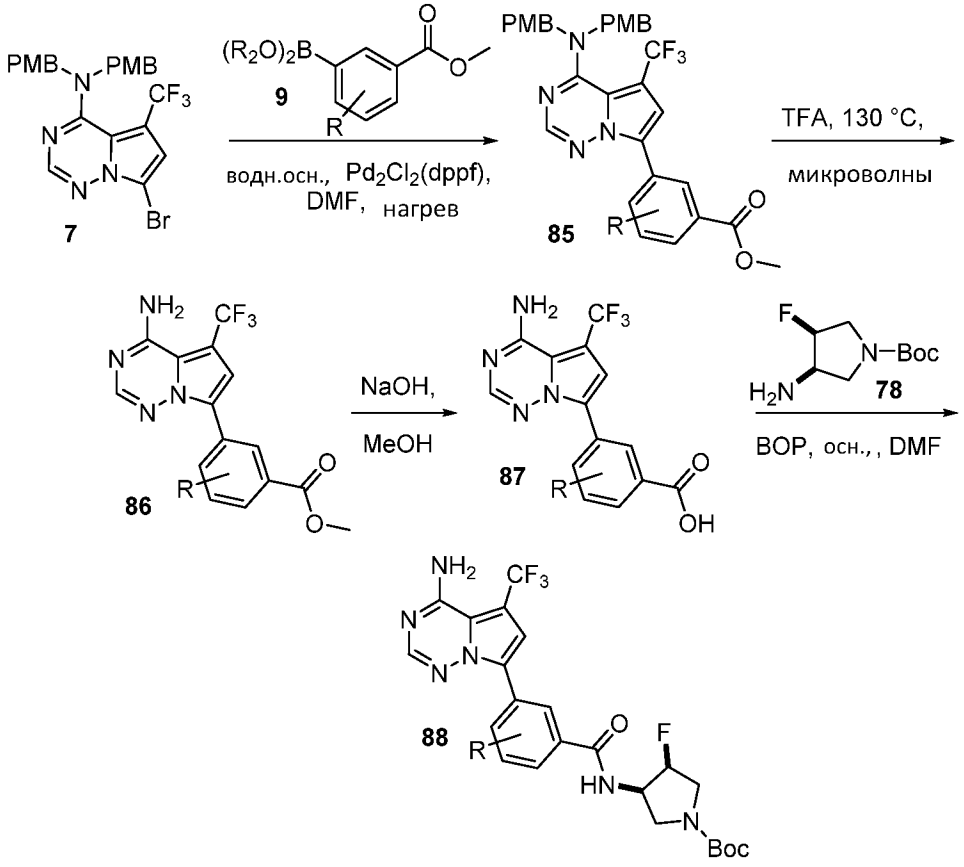
Схема 18



В некоторых случаях реакция Сузуки с замещенными фенилборонатными эфирами или бороновыми кислотами может протекать с более высоким выходом с меньшим образованием побочного продукта при сочетании с **7** (Схема 19). Альтернативные защитные группы в **7**, такие как Boc, будут доступны и известны специалистам-практикам в данной области. Специалист в данной области также может получить боронатный эфир или борную кислоту **7** и связать ее с бромидом, хлоридом или йодидом **9**. Сочетание Сузуки партнеров, относящихся к **7** и **9**, может быть выполнено с помощью выделяемых или образованных *in situ* боронатных эфиров или бороновых кислот. Удаление пара-метоксибензильных групп может происходить в присутствии трифторуксусной кислоты при высокой температуре в условиях микроволнового излучения. Другие условия снятия защиты для групп PMB доступны специалистам в данной области. Гидролиз сложных эфиров, подобных **86**, может протекать в основных условиях с получением карбоновой кислоты или карбоксилатной соли. Для этого превращения может быть использован гидроксид натрия или гидроксид лития. Карбоновые кислоты или карбоксилаты, примером которых является **87**, могут подвергаться сочетанию с **78** в стандартных

условиях сочетания амидов, известных специалистам в данной области. Амиды, подобные **88**, могут быть преобразованы во вторичный амин и связаны с различными функциональными группами, используя методы, аналогичные представленным на Схеме 14.

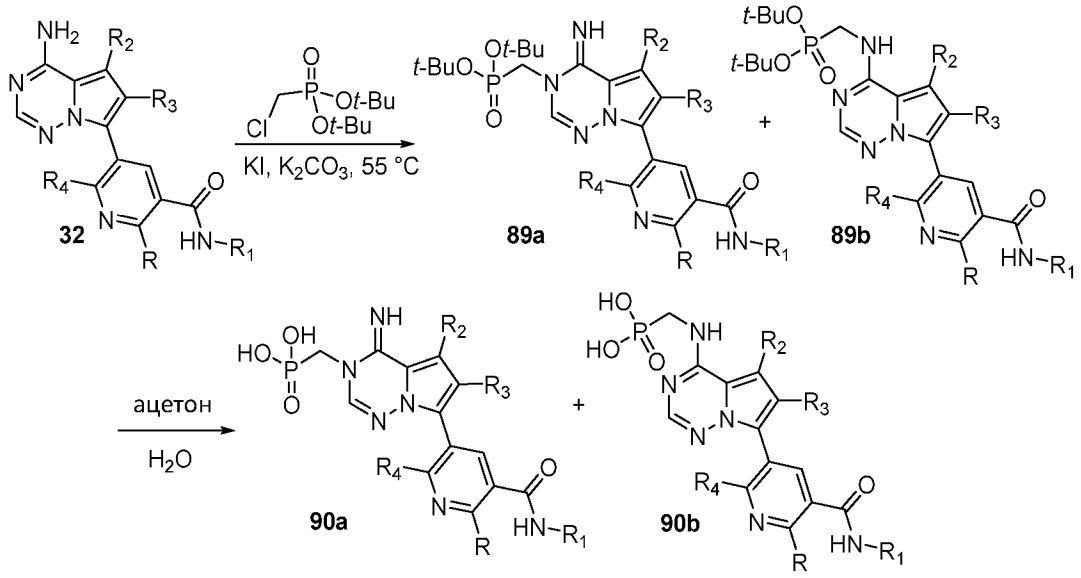
Схема 19



Дальнейшая функционализация описанных здесь конечных продуктов, содержащих солюбилизированные пролекарства, описана на Схеме 20. Соединения, представленные в качестве примера **32**, могут быть алкилированы по пирролотриазину с использованием подходящих электрофилов, таких как ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат, с образованием промежуточных соединений, характеризующихся **89**. Вместо ди-трет-бутил(хлорметил)фосфата могут быть использованы альтернативные электрофилы, которые могут обеспечить дополнительную растворимость в незащищенном состоянии и будут известны специалистам в данной области. Когда это необходимо для использования электрофила, вместо конкретных условий, перечисленных для превращения **32** в **89**, могут использоваться альтернативные условия сочетания, известные специалистам в данной области. Снятие защиты с трет-бутильных групп может привести к образованию конечного пролекарства **90**. Эти условия могут быть модифицированы способами,

известными специалистам в данной области, таким образом, чтобы быть подходящими для солюбилизирующей группы, добавленной на первой стадии.

Схема 20



Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов осуществляли с помощью хроматографии либо с нормальной, либо с обращенной фазой. Хроматографию с нормальной фазой на системе ISCO проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с SiO_2, элюируя градиентами или гексанов и этилацетата, или дихлорметана и метанола, если не указано иное. Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой или ЖХ-МС проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя A (90% вода, 10% метанол, 0.1% TFA) и растворителя B (10% вода, 90% метанол, 0.1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя A (95% вода, 5% ацетонитрил, 0.1% TFA) и растворителя B (5% вода, 95% ацетонитрил, 0.1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя A (98% вода, 2% ацетонитрил, 0.05% TFA) и растворителя B (98% ацетонитрил, 2% вода, 0.05% TFA, УФ 254 нм), или градиентами растворителя A (95% вода, 5% ацетонитрил с 10 мМ ацетата аммония) и растворителя B (95% ацетонитрил, 5% вода с 10 мМ ацетата аммония).

В большинстве примеров были использованы две аналитические пробы ЖХ-МС для определения конечной чистоты.

Метод A: колонка: Waters Acuity CBЭЖХ BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод B: колонка: Waters Acquity СВЭЖХ BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

В меньшем числе примеров для определения конечной чистоты были использованы аналитические пробы ВЭЖХ.

Метод C: колонка: XBridge C18, 3.0 x 150 мм, частицы 3.5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; градиент: 0-100% B за 15 минут; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 и 254 нм.

Метод D: колонка: XBridge Phenyl, 3.0 x 150 мм, частицы 3.5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; градиент: 0-100% B за 15 минут; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 и 254 нм.

Большая часть масс-спектральных анализов проводились при условиях: ЖХ-МС (ЭРИ) m/z: $[M+H]^+$ BEH C18, 2.11 x 50 мм, 1.7 мкм; подвижная фаза A: 2:98 вода:ацетонитрил с 0.1% TFA; подвижная фаза B: 98:2 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; градиент: 0-100% B за 2 минуты; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методики ЖХ-МС для определения значений времени удерживания:

Метод 1: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 2: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 3: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 минуты, затем 0.50-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 4: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 минуты, затем 0.50-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 5: колонка = Waters Acquity СВЭЖХ BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура = 50°C; градиент = 0-100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод 6: колонка = Waters Acquity СВЭЖХ BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура = 50°C; градиент = 0-100% B за 3 минуты, затем 0.75-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: = 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методики ВЭЖХ:

Исследования с помощью аналитической ВЭЖХ проводились по методам A и B, а предварительную очистку с обращенной фазой проводили с использованием методов C и D.

ВЭЖХ, Метод A: линейный градиент с использованием 5% ацетонитрила, 95% воды и 0.05% TFA (растворитель A) и 95% ацетонитрила, 5% воды и 0.05% TFA (растворитель B; время = 0 мин, 10% B; время = 15 мин, 100% B) применяли на колонке SunFire C18, частицы 3.5 мкм, 3.5 мм x 150 мм, скорость потока составляла 0.5 мл/мин, и УФ детектирование было установлено при 220 нм. ЖХ колонка поддерживалась при температуре окружающей среды.

ВЭЖХ, Метод B: линейный градиент с использованием 5% ацетонитрила, 95% воды и 0.05% TFA (растворитель A) и 95% ацетонитрила, 95% воды и 0.05% TFA (растворитель B; время = 0 мин, 10% B; время = 15 мин, 100% B (20 мин)) применяли на колонке XBridge Ph, частицы 3.5 мкм, 3.0 мм x 150 мм, скорость потока составляла 0.5 мл/мин, и УФ детектирование было установлено при 220 нм. ЖХ колонка поддерживалась при температуре окружающей среды.

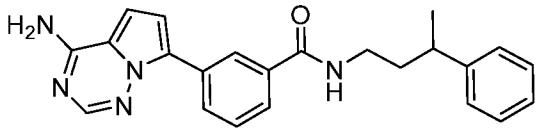
ВЭЖХ, Метод C: колонка Waters XBridge C18, 19 мм x 200 мм, частицы 5 мкм; предколонка Waters XBridge C18, 19 мм x 10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 20 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол/вода с 20 мМ ацетата аммония;

градиент: 25−65% B на протяжении 40 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин.

ВЭЖХ, Метод D: колонка Waters Sunfire C18 OBD, 50 мм x 300 мм, частицы 10 мкм; предколонка Waters Sunfire C18 OBD, 50 мм x 50 мм, частицы 10 мкм; подвижная фаза A: 10:90 метанол/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 90:10 метанол/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0−100% B за 30 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 150 мл/мин.

Записи спектров ЯМР выполняли с подавлением сигнала воды, если не указано иное. Когда подавление сигнала воды оказывало влияние на определение характеристик соединений с помощью ЯМР, это отмечалось в тексте.

Пример 1: 3-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-*N*-(3-фенилбутил)бензамид



1A: *N*-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид: к раствору пинаколового эфира 3-карбоксифенилбороновой кислоты (1.0 г, 4.03 ммоль), 3-фенилбутан-1-амина (0.602 г, 4.03 ммоль) и основания Хунига (1.478 мл, 8.46 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли BOP (1.783 г, 4.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), затем промывали 10% раствором LiCl (50 мл x 2), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на системе ISCO (80 г, 0-20% EtOAc/CH_2Cl_2) с получением *N*-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (0.818 г, 2.157 ммоль, 53.5% выход) в виде прозрачного вязкого масла.

МС (ЭРИ) (m/z) 380.0 (M+H).

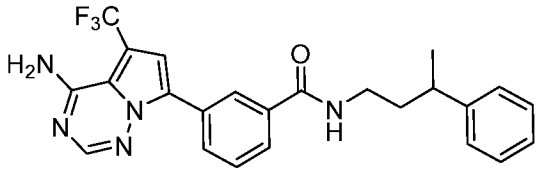
1: В шейкере Bohdan miniblock N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (15 мг, 0.040 ммоль) и 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (16.9 мг, 0.079 ммоль) растворяли в DMF (400 мкл). В виалу добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (3.23 мг, 3.95 мкмоль) с последующим добавлением трифосфата калия (59.3 мкл, 0.119 ммоль). Реакционную смесь закрывали, дегазировали и продували N_2. После перемешивания в течение 1 ч при 100°C смесь охлаждали до комнатной температуры. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при

следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.8 мг, 17.6 мкмоль, 44%).

МС (ЭРИ) m/z 386.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 7.04 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 3.23 (dq, *J*=13.2, 6.5 Гц, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 1.84 (q, *J*=7.3 Гц, 2H), 1.24 (br d, *J*=6.8 Гц, 3H).

Пример 2: 3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-фенилбутил)бензамид



2A: 7-Бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин: раствор 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (120 мг, 0.563 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2.5 мл) обрабатывали 4-метоксибензил хлоридом (0.168 мл, 1.239 ммоль), затем добавляли одной порцией карбонат цезия (459 мг, 1.408 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого полутвердого вещества. Вещество хроматографировали на 4 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали градиентом EtOAc/гексан (5-30%). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали с получением 7-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амина (147.8 мг, 0.316 ммоль, 56% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 453, 455 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.6 Гц, 4H), 6.93-6.88 (m, 4H), 6.61 (d, *J*=1.3 Гц, 2H), 4.94 (s, 4H), 3.83 (s, 6H).

(В качестве альтернативы вместо гидрида натрия может быть использован карбонат цезия).

2B: 7-Бром-5-иодо-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин: к раствору 7-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4.3 г, 9.49 ммоль) и NIS (2.134 г, 9.49 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 10 капель TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительный NIS (130 мг, 0.05 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь ледяной воды и 1.5 M K_2HPO_4 (~1:1) с получением желтого осадка. Осадок фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали водой. Осадок на фильтре растирали с этилацетатом с получением 2.98 г белого твердого вещества в виде чистого продукта. Остаточный раствор концентрировали и растирали с MeOH с получением еще 1.43 г кристаллического белого твердого вещества в виде чистого продукта. Две порции объединяли с получением 7-бром-5-иодо-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4.41 г, 7.60 ммоль, 80% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 579, 581 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 4H), 4.64 (s, 4H), 3.83 (s, 6H).

2C: 7-Бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь 7-бром-5-иодо-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.2 г, 0.345 ммоль) и иодида меди (I) (0.072 г, 0.380 ммоль) в реакционной виале с обжимной крышкой помещали под вакуум, затем заполняли азотом. Процесс дегазации повторяли дважды. К вышеуказанной твердой смеси добавляли DMF (3 мл). Полученную в результате суспензию дегазировали три раза. К вышеуказанной суспензии добавляли метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0.265 г, 1.381 ммоль). Реакционную виалу помещали в нагретый до 80°C термостат и нагревали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом три раза. Объединенный фильтрат промывали 5% аммиаком (2 x), 10% LiCl, водой и рассоломом, затем концентрировали с получением 7-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (211 мг, 0.291 ммоль, 84% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 521, 523 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 4H), 6.84-6.82 (m, 4H), 4.58 (s, 4H), 3.81-3.79 (m, 6H).

2D: 7-Бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: 7-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1.2 г, 2.302 ммоль) в TFA (10 мл) в реакционной виале с обжимной крышкой помещали в нагретый до

110°C термостат и нагревали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем ISCO Companion, элюируя градиентом EtOAc/гексан (0-100%). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали. Желтый маслянистый остаток растирали с метанолом с получением 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (502 мг, 1.79 ммоль, 78% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 281, 283 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

2E: 3-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойная кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0.534 ммоль) и 3-боронобензойной кислоты (106 мг, 0.640 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.801 мл, 1.601 ммоль) (2 М в H_2O). Через реакционную смесь барботировали азот в течение 5 мин, и затем добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43.6 мг, 0.053 ммоль). Барботирование продолжали в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метанол, чтобы вызвать осаждение. Путем выделения осадка получали 3-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойную кислоту (100 мг, 0.310 ммоль, 58.1% выход) в виде белого твердого вещества.

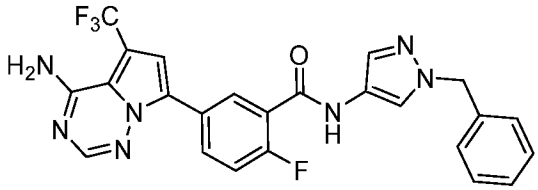
МС (ЭРИ) (m/z) 323.1 (M+H).

2: к раствору 3-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (20 мг, 0.062 ммоль) и 3-фенилбутан-1-амина (13.89 мг, 0.093 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (0.033 мл, 0.186 ммоль) и BOP (30.2 мг, 0.068 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (3.3 мг, 7.3 мкмоль, 12%).

МС (ЭРИ) m/z 454.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 1.83 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 4H).

Пример 3: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензамид



3A: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторбензойная кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (500 мг, 1.779 ммоль)и 5-бороно-2-фторбензойной кислоты (360 мг, 1.957 ммоль)1,4-диоксане (13 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (2.67 мл, 5.34 ммоль)(2 М в H_2O). После барботирования азота через смесь в течение 5 мин, добавляли $PdCl_2$(dppf) (130 мг, 0.178 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Сырую смесь фильтровали для удаления катализатора и концентрировали. Неочищенный остаток очищали перекристаллизацией с MeOH с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторбензойной кислоты (500 мг, 1.396 ммоль, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

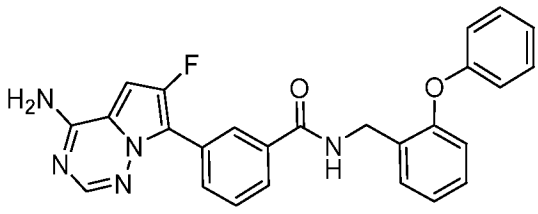
МС (ЭРИ) m/z 587.0 (M+H).

3: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторбензойной кислоты (20 мг, 0.059 ммоль) и 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (15.27 мг, 0.088 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (0.031 мл, 0.176 ммоль) и BOP (28.6 мг, 0.065 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.4 мг, 13 мкмоль, 22%).

МС (ЭРИ) m/z 495.8 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6), δ 10.62 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 5.32 (s, 2H).

Пример 4: 3-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(2-феноксифенил)метил]бензамид



4A: 1-(*трет*-Бутил) 2-метил 4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат: к раствору 1-*трет*-бутил 2-метил 4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (2 г, 8.22 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденному на бане сухой лед-ацетонитрил, добавляли DAST (1.63 мл, 12.3 ммоль) сначала по каплям, затем порциями. Реакционную смесь перемешивали при от -40°C до комнатной температуры на протяжении выходных. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, охлажденный на ледяной бане. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x), и объединенные органические фазы промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (0-100% этилацетат/гексан, 40 г колонка с силикагелем) с получением 1.40 г 1-(*трет*-бутил) 2-метил 4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде светло-коричневого масла.

4B: Метил 4,4-дифтор-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-карбоксилат: светло-коричневый раствор 1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1.4 г, 5.28 ммоль) в TFA (10 мл) и DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и несколько раз выпаривали на роторном испарителе с дихлорметаном с получением 2.01 г метил 4,4-дифтор-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-карбоксилата в виде коричневого масла. Использовали без дополнительной очистки.

4C: Метил 4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат: к раствору метил 4,4-дифтор-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-карбоксилата (1.4 г, 5.36 ммоль) в THF (15 мл) добавляли диоксид марганца (2.33 г, 26.8 ммоль). Черную реакционную смесь нагревали в 75°C термостате в течение 3.5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (0-70% этилацетат/гексан, 24 г колонка с силикагелем) с получением 605 мг метил 4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.74 (td, *J*=3.4, 1.8 Гц, 1H), 6.63 (t, *J*=2.0 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H).

4D: Метил 1-амино-4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат: к раствору метил 4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (600 мг, 4.19 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) добавляли хлорид аммония (1.57 г, 29.3 ммоль), гидроксид аммония (3.5 мл, 27.0 ммоль) и 1 н. гидроксид натрия (14 мл, 4.19 ммоль). Гипохлорит натрия (36 мл, 35.0 ммоль) (коммерческий отбеливатель) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси на протяжении 20 мин.

При добавлении отбеливателя отмечалось выделение пузырей. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли 0.5 мл Bu_4NOAc (1 М водный раствор). Через 1 ч добавляли метилтриоктилхлорид аммония (50.8 мг, 0.126 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои реакционной смеси разделяли, и водную фазу реакционной смеси экстрагировали простым эфиром (2 х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бисульфита натрия и затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Концентрированием под пониженным давлением с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (0-80% этилацетат/гексан, 24 г колонка с силикагелем) получали 320 мг метил 1-амино-4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.51 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H).

4E: 6-Фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: раствор метил 1-амино-4-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (597 мг, 3.78 ммоль), формамида (6462 мг, 143 ммоль) и уксусной кислоты (432 мкл, 7.55 ммоль) нагревали при 150°C в течение 1.5 ч. В виале нарастало давление. Реакционную смесь разделяли пополам и нагревали при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали и высушивали с получением 6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она в виде коричневого твердого вещества.

4F: 6-Фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: суспензию 6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (410 мг, 2.68 ммоль) в оксихлориде фосфора (1.25 мл, 13.4 ммоль) нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в дихлорметане, охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли воду. Органическую фазу отделяли и промывали водой. Концентрированием под пониженным давлением получали остаток, который растворяли в NMP (5 мл) и обрабатывали аммиаком (5 мл). Через 2 ч реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (0-100% этилацетат/гексан, 40 г колонка с силикагелем) с получением 180 мг 6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина в виде белого твердого вещества.

4G: 7-Бром-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: к раствору 6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (800 мг, 5.26 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NBS (234 мг, 1.32 ммоль). Добавляли еще 6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (400 мг, 2.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакция не была завершена, поэтому добавляли дополнительный NBS (70 мг, 0.39 ммоль, 0.15 экв.). Через 0.5 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1.5 М водным фосфатом натрия

двухосновным, промывали водой и концентрировали с получением 810 мг 7-бром-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 6.91 (s, 1H).

4H: 3-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойная кислота: смесь 7-бром-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.200 г, 0.866 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (0.258 г, 1.039 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (1.299 мл, 2.60 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (4.0 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 х). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.071 г, 0.087 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2 х). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (2 мл) с последующим добавлением 1 н. водной соляной кислоты (2 мл), что привело к выпадению осадка. Твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и высушивали под пониженным давлением с получением 3-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.236 г, 0.867 ммоль, 100%) в виде рыжеватого твердого вещества.

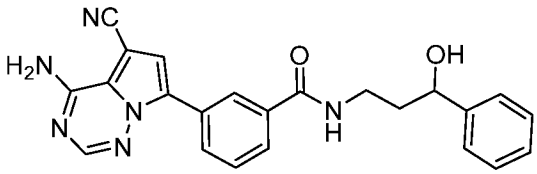
МС (ЭРИ) (m/z) 273.1 (M+H).

4: к раствору 3-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (15 мг, 0.055 ммоль) и (2-феноксифенил)метанамина (16.47 мг, 0.083 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (0.029 мл, 0.165 ммоль) и BOP (26.8 мг, 0.061 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (18.3 мг, 32.2 мкмоль, 59%).

МС (ЭРИ) m/z 453.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6), δ 9.03 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.08 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Гц, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.2 Гц, 2H).

Пример 5: 3-{4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)бензамид



5A: 4-Амино-7-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонитрил: 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбонитрил получали азотированием 7-бром-5-этинилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, используя способ, описанный в *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52:6677-6680 (2013). Смесь 7-бром-5-этинилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (470 мг, 1.98 ммоль), азидотриметилсилана (457 мг, 3.97 ммоль), карбоната серебра (54.7 мг, 0.198 ммоль) и DMSO (10 мл) помещали в реакционную виалу с обжимной крышкой, виалу продували азотом, и смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл) при энергичном перемешивании. Смесь фильтровали, чтобы собрать продукт, который промывали водой и простым эфиром, и высушивали с отсасыванием с получением неочищенного 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбонитрила (400 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

Альтернативный способ получения 5A:

5A-1: 4-Амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид: суспензию этил 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (5.3 г, 18.59 ммоль), THF (40 мл), MeOH (20 мл) и гидроксида лития моногидрата (4.68 г, 112 ммоль), растворенную в воде (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли (pH = 2) путем добавления по каплям концентрированной HCl, разбавляли водой (200 мл), и белый осадок собирали фильтрованием. Продукт промывали водой, высушивали отсасыванием и затем дополнительно высушивали концентрированием суспензии до твердого вещества в 20% MeOH/толуоле (2 x 100 мл) под пониженным давлением.

5A-2: Продукт, полученный выше, обрабатывали DMF (40 мл) и DIPEA (19.48 мл, 112 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин до тех пор, пока большая часть твердого вещества не растворилась. К смеси добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (3.80 г, 27.9 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (5.35 г, 27.9 ммоль), полученную в результате желтую смесь перемешивали в течение 5 мин, затем обрабатывали хлоридом аммония (3.98 г, 74.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), перемешивали в течение 5 мин и фильтровали, чтобы собрать осадок. Собранное твердое вещество промывали насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл) и водой (200 мл), высушивали с отсасыванием, и затем

высушивали под вакуумом с получением 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (4.5 г, 95%).

МС (ЭРИ) (m/z) 255.8 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.48 (s, 1H). LC-MS: *m/z* =255.8, $(M+H)^+$.

5A: 4-Амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид (1.0 г, 3.91 ммоль) помещали в 20 мл реакционную виалу Biotage® и обрабатывали оксихлоридом фосфора (7.28 мл, 78 ммоль). Виалу закрывали и нагревали в течение 20 ч в термостате при 120°C. Полученную в результате коричневую смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в 2 M NaOH (75 мл), охлажденный до 0°C, поддерживая температуру ниже 35°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 10 мин и затем подщелачивали до pH 7.5 с помощью 5 M NaOH. Смесь фильтровали, чтобы собрать желтое твердое вещество, которое промывали водой, высушивали с отсасыванием и высушивали под вакуумом. Фильтрат выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, после чего большая часть вещества кристаллизовалась. Вторую порцию собирали, промывали водой, высушивали и объединяли с первой порцией с получением 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-карбонитрила (0.68 г, 73% выход).

МС (ЭРИ) m/z 237.8 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 2H).

5B: 3-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойная кислота: смесь 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбонитрила (0.200 г, 0.840 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (0.250 г, 1.008 ммоль), трифосфата калия (2 M в воде) (1.260 мл, 2.52 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (4.0 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 x). Добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)_2$-CH_2Cl_2 (0.069 г, 0.084 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2 x). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли воду (4 мл) с перемешиванием. Добавляли по каплям концентрированную соляную кислоту, пока не образовывался осадок. Твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и высушивали под пониженным давлением с получением 3-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.212 г, 0.759 ммоль, 90% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

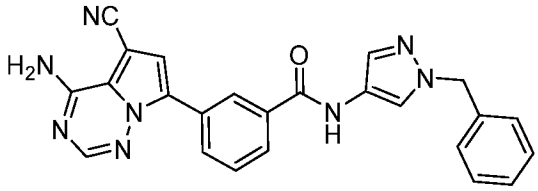
МС (ЭРИ) (m/z) 280.1 (M+H).

5: смесь 3-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.025 г, 0.090 ммоль), 3-амино-1-фенилпропан-1-ола (0.020 г, 0.134 ммоль), основания Хунига (0.047 мл, 0.269 ммоль) и BOP (0.044 г, 0.098 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (14.0 мг, 33.9 мкмоль, 38%). МС (ЭРИ) m/z 413.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (br t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.38 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 4.64 (br d, *J*=5.0 Гц, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.36 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H).

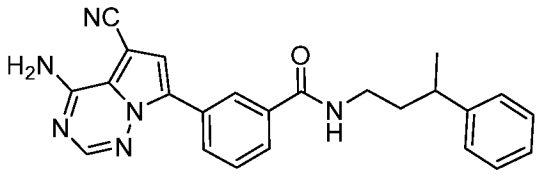
Пример 6: 3-{4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)бензамид



Смесь 3-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.025 г, 0.090 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (0.023 г, 0.134 ммоль), основания Хунига (0.047 мл, 0.269 ммоль) и BOP (0.044 г, 0.098 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (37.0 мг, 85.2 мкмоль, 95%). МС (ЭРИ) m/z 434.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 3H), 7.95 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 5.33 (s, 2H).

Пример 7: 3-{4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)бензамид

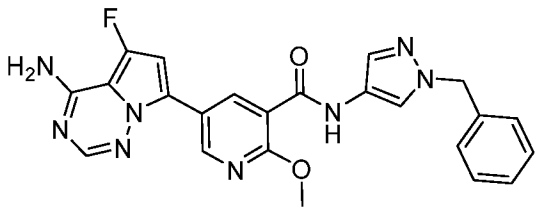


Смесь 3-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.025 г, 0.090 ммоль), 3-фенилбутан-1-амина (0.020 г, 0.134 ммоль), основания Хунига (0.047 мл, 0.269 ммоль) и BOP (0.044 г, 0.098 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-65% B за 25 мин, затем 2-минутное удерживание при 65% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-60% B за 25 мин, затем 2-минутное удерживание при 60% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (8.0 мг, 12.5 мкмоль, 14%).

МС (ЭРИ) m/z 411.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.53 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.81 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.82 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.23 (br d, *J*=6.9 Гц, 3H).

Пример 8: 5-{4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



8A: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамид: смесь 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (0.500 г, 2.155 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (0.560 г, 3.23 ммоль), основания Хунига (1.129 мл, 6.46 ммоль) и BOP (1.048 г, 2.370 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, промывали рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия. Концентрированием под пониженным давлением с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (24 г колонка; 0% - 100% этилацетат в гексане) получали N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамид (0.689 г, 1.779 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

8B: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (0.689 г, 1.779 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.542 г, 2.135 ммоль) и ацетата калия (0.262 г, 2.67 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали (3 х) вакуумом/азотом. Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.145 г, 0.178 ммоль), и смесь дегазировали (2 х). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 80°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очисткой с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (40 г колонка; 0% - 100% этилацетат в гексане) получали N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид (0.501 г, 1.154 ммоль, 64.8% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 435.2 (M+H).

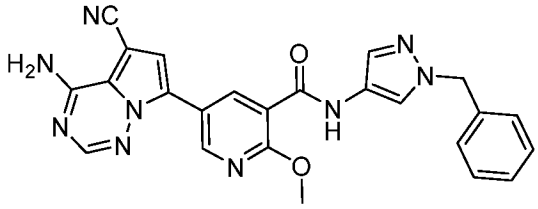
8: смесь 7-бром-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.035 г, 0.151 ммоль), N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (0.079 г, 0.182 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.227 мл, 0.454 ммоль) и диоксана (2 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 х). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид-CH_2Cl_2 (0.012 г, 0.015 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2х). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 25 мин, затем 5-минутное удерживание

при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (67.0 мг, 146.1 мкмоль, 97%).

МС (ЭРИ) m/z 459.2 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.73 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

Пример 9: 5-{4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

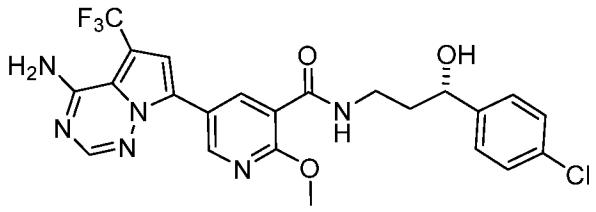


Смесь 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбонитрила (0.050 г, 0.210 ммоль), N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (0.091 г, 0.210 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.315 мл, 0.630 ммоль) и диоксана (2 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3x). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид-CH_2Cl_2 (0.017 г, 0.021 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2x). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4.0 мг, 8.6 мкмоль, 4%).

МС (ЭРИ) m/z 466.2 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

Пример 10: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



10A: метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат: смесь 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1.774 г, 6.31 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (2.22 г, 7.57 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (9.47 мл, 18.93 ммоль) и диоксана (35 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 х). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.515 г, 0.631 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2 х). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 70°С и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (40 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Полученный в результате осадок собирали вакуумным фильтрованием и хорошо промывали этилацетатом, водой и этилацетатом. Соединение высушивали с получением метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (1.34 г, 3.65 ммоль, 57.8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Дополнительный продукт был в фильтрате. МС (ЭРИ) (m/z) 300.1 (M+H).

10B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: смесь метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (1.34 г, 3.65 ммоль) и гидроксида лития, H_2O (0.153 г, 3.65 ммоль) в смеси метанола (10 мл), тетрагидрофурана (10.00 мл) и воды (5.00 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Гетерогенную реакционную смесь фильтровали под пониженным давлением, и полученное в результате твердое вещество высушивали на протяжении ночи с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (1.05 г, 2.97 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества.

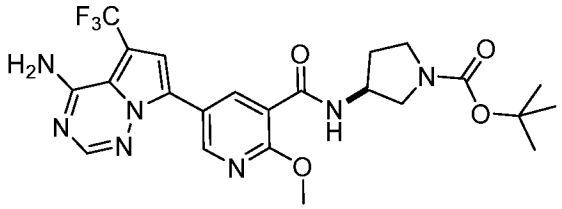
МС (ЭРИ) (m/z) 354.1 (M+H).

10: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0.023 г, 0.064 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (0.021 г, 0.096 ммоль), основания Хунига (0.033 мл, 0.192 ммоль) и BOP (0.031 г, 0.070 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм,

частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В за 22 мин, затем 2-минутное удерживание при 70% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (27.1 мг, 36.2 мкмоль, 57%). МС (ЭРИ) m/z 521.2 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.51 (br t, *J*=5.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (d, *J*=4.3 Гц, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H).

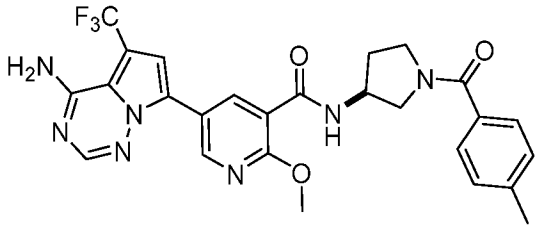
Пример 11: трет-бутил (3S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (500 мг, 1.415 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (264 мг, 1.415 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли основание Хунига (0.742 мл, 4.25 ммоль) и BOP (689 мг, 1.557 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (18.3 мг, 32.2 мкмоль, 59%). МС (ЭРИ) m/z 522.3 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.81 (m, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.43 - 3.15 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 9H).

Пример 12: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(3S)-1-(4-метилбензоил)пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид



12A: (S)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(пирролидин-3-ил)никотинамид: раствор (S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 0.959 ммоль)чистой TFA (3 мл, 38.9 ммоль)перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали для удаления TFA и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса с получением (S)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(пирролидин-3-ил)никотинамида(13.0 мг, 0.023 ммоль, 65%).

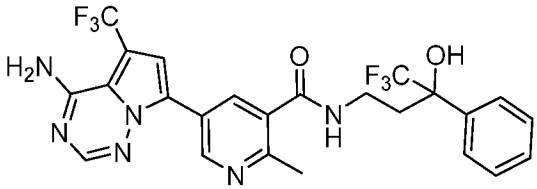
МС (ЭРИ) m/z 422.1 (M+H).

12: к раствору (S)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(пирролидин-3-ил)никотинамида (15 мг, 0.036 ммоль) в THF (1.5 мл) добавляли основание Хунига (0.031 мл, 0.178 ммоль) и 4-метилбензойную кислоту (5.33 мг, 0.039 ммоль) и затем добавляли BOP (18.89 мг, 0.043 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (13.0 мг, 24.1 мкмоль, 67%).

МС (ЭРИ) m/z 540.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J=16.0 Гц, 1H), 8.68 - 8.56 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.14 (d, J=13.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J=15.4 Гц, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 4.36 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.38 (d, J=7.0 Гц, 1H), 2.32 (br. s., 3H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H).

Пример 13: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



13A: этил 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: в высушенную в термошкафу 10 мл виалу добавляли этил 5-бром-2-метилникотинат (1 г, 4.10 ммоль), бис(пинаколато)диборон (217 мг, 0.854 ммоль) и ацетат калия (1.206 г, 12.29 ммоль). В виалу вносили 1,4-диоксан (15 мл), и через смесь продували газообразный азот в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли $PdCl_2$(dppf) (0.150 г, 0.205 ммоль), и через смесь продували газообразный азот в течение 10 мин. Полученную в результате смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (20%-80% EtOAc/гексаны) с получением этил 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (0.9 г, 3.09 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 209.9 (масса соответствующей бороновой кислоты).

13B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)2-метилникотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (300 мг, 1.067 ммоль)этил 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (373 мг, 1.281 ммоль)(8 мл)добавляли фосфат калия трехосновный (1.601 мл, 3.20 ммоль)(2 М в H_2O). Через смесь барботировали азот в течение 5 мин и затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (78 мг, 0.107 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1 н. NaOH (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали перекристаллизацией с MeOH с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)2-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (300 мг, 0.890 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 366.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.27 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 9.06 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.93 (s, 3H).

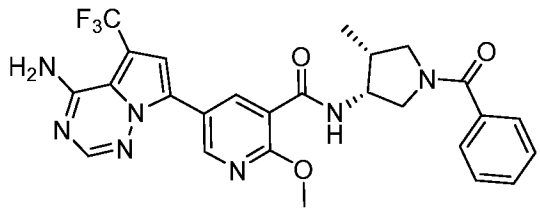
13: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (25 мг, 0.074 ммоль) и 4-амино-1,1,1-трифтор-2-фенилбутан-2-ола (17.06 мг, 0.078 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли

основание Хунига (0.039 мл, 0.222 ммоль) и BOP (39.3 мг, 0.089 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (7.6 мг, 14.1 мкмоль, 19%).

МС (ЭРИ) m/z 539.4 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.24 - 9.10 (m, 1H), 8.45 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 1H).

Пример 14: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензоил-4-метилпирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



14A: (3R,4R)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (100 мг, 0.283 ммоль) и (3R,4R)-бензил 3-амино-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (73.0 мг, 0.311 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.148 мл, 0.849 ммоль) и BOP (150 мг, 0.340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3R,4R)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0.211 ммоль, 74.4% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 570.3 (M+H).

14B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((3R,4R)-4-метилпирролидин-3-ил)никотинамид, TFA: раствор (3R,4R)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.176 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль)

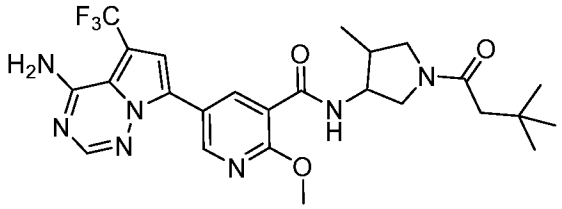
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса. Сырое вещество использовали на следующей стадии без очистки.

14: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида, TFA (20 мг, 0.046 ммоль) в THF (1 мл) добавляли бензойную кислоту (6.73 мг, 0.055 ммоль), основание Хунига (0.024 мл, 0.138 ммоль) и BOP (24.38 мг, 0.055 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (10.2 мг, 18 мкмоль, 40%).

МС (ЭРИ) m/z 540.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=15.9 Гц, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.46 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 8.16 (d, *J*=17.1 Гц, 1H), 7.60 (d, *J*=18.3 Гц, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (br. s., 3H), 4.61 (br. s., 1H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 1.09 (d, *J*=6.4 Гц, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 2H).

Пример 15: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-диметилбутаноил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



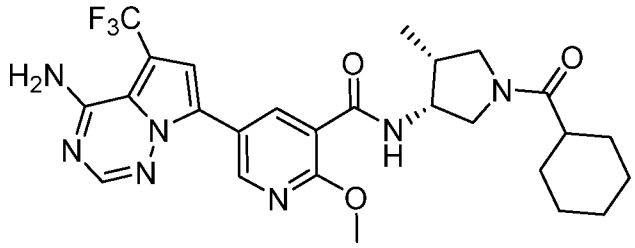
К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида (15 мг, 0.034 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 3,3-диметилбутановую кислоту (4.00 мг, 0.034 ммоль), основание Хунига (0.018 мл, 0.103 ммоль) и BOP (18.28 мг, 0.041 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;

градиент: 25-65% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (8.5 мг, 11.2 мкмоль, 33%).

МС (ЭРИ) m/z 534 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.42 - 8.25 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, J=3.7 Гц, 1H), 4.51 (d, J=17.4 Гц, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 13H).

Пример 16: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-циклогексанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

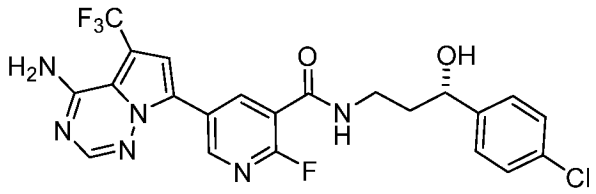


5-[4-Амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-циклогексанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида (20 мг, 0.046 ммоль) в THF (1 мл) добавляли циклогексанкарбоновую кислоту (11.78 мг, 0.092 ммоль), основание Хунига (0.024 мл, 0.138 ммоль) и BOP (24.38 мг, 0.055 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-100% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.9 мг, 13 мкмоль, 28%).

МС (ЭРИ) m/z 546.3 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J=11.9 Гц, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.23 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.37 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.70 - 1.54 (m, 5H), 1.26 (br. s., 3H), 1.21 (br. s., 1H), 1.13 (br. s., 1H), 1.05 - 0.91 (m, 3H).

Пример 17: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид



17A: метил 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: в высушенную в термошкафу 10 мл виалу добавляли метил 5-бром-2-фторникотинат (1 г, 4.27 ммоль), бис(пинаколато)диборон (217 мг, 0.854 ммоль) и ацетат калия (1.258 г, 12.82 ммоль). В виалу вносили 1,4-диоксан (20 мл) и продували газообразным азотом в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли $PdCl_2$(dppf) (0.156 г, 0.214 ммоль), и дегазацию продолжали в течение 10 мин. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора, и осадок на фильтре дважды промывали EtOAc. Полученные органические растворы концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, 80 г колонка с силикагелем, 20-50% EtOAc/гексаны) с получением метил 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (1 г, 3.56 ммоль, 83%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 200.0 (M+H для бороновой кислоты).

17B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторникотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (300 мг, 1.067 ммоль) и метил 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (330 мг, 1.174 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (1.601 мл, 3.20 ммоль) (2 М в H_2O). Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли $PdCl_2$(dppf) (78 мг, 0.107 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Добавляли 1 н. NaOH (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора и концентрировали. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторникотиновую кислоту (260 мг, 0.762 ммоль, 71.4% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 342.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.03 (dd, *J*=8.8, 2.6 Гц, 1H), 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

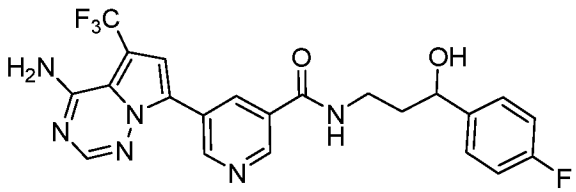
17: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-фторникотиновой кислоты (15 мг, 0.044 ммоль) и (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-

ола (8.57 мг, 0.046 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.023 мл, 0.132 ммоль) и BOP (23.33 мг, 0.053 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4.8 мг, 9.4 мкмоль, 21%).

МС (ЭРИ) m/z 508.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 4.67 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.35 (d, J=5.8 Гц, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H).

Пример 18: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]пиридин-3-карбоксамид



18A: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновая кислота, натриевая соль: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (300 мг, 1.067 ммоль)метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (337 мг, 1.281 ммоль)(8 мл)добавляли фосфат калия трехосновный (1.601 мл, 3.20 ммоль)(2 M в H_2O). Через смесь барботировали азот в течение 5 мин, и добавляли $PdCl_2$(dppf) (78 мг, 0.107 ммоль). Азот продолжали барботировать в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н. NaOH (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали перекристаллизацией с MeOH с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (260 мг, 0.804 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 587.0 (M+H).

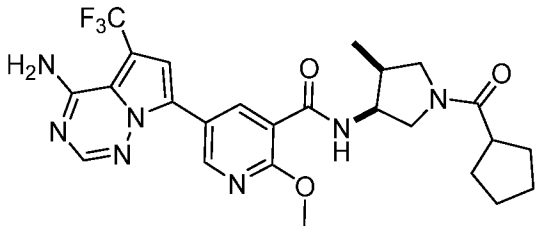
^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.35 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 9.14 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 9.02 (t, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

18: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты, натриевой соли (20 мг, 0.062 ммоль) и 3-амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (11.52 мг, 0.068 ммоль) в THF (1.5 мл) добавляли BOP (32.8 мг, 0.074 ммоль) и основание Хунига (0.032 мл, 0.186 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4.7 мг, 9.9 мкмоль, 16%).

МС (ЭРИ) m/z 475.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.34 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.6 Гц, 2H), 5.43 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=5.0 Гц, 1H), 3.37 (d, J=6.6 Гц, 1H), 1.88 (q, J=6.8 Гц, 2H).

Пример 19: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-циклопентанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

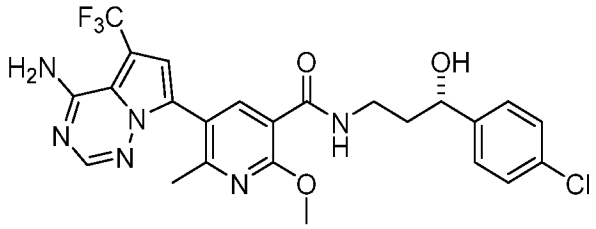


К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида (20 мг, 0.046 ммоль) в THF (1 мл) добавляли основание Хунига (0.024 мл, 0.138 ммоль) и циклопентанкарбонил хлорид (6.09 мг, 0.046 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (19.2 мг, 36.1 мкмоль, 79%).

МС (ЭРИ) m/z 532.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.40 (dd, J=18.8, 7.7 Гц, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 1.75 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 4H), 1.50 (br. s., 2H), 1.00 (t, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 20: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



20A: метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: в высушенную в термошкафу 10 мл виалу добавляли метил 5-бром-2-метокси-6-метилникотинат (200 мг, 0.769 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (234 мг, 0.923 ммоль)(бис(пинаколато)диборон) и ацетат калия (226 мг, 2.307 ммоль). В виалу вносили 1,4-диоксан (5 мл),и через смесь продували газообразный азот в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли $PdCl_2$(dppf) (28.1 мг, 0.038 ммоль),и продолжали барботирование в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 65°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (20%-50% EtOAc/гексаны) с получением метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (230 мг, 0.599 ммоль, 78% выход)в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 308.2 (масса соответствующей бороновой кислоты).

20B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0.712 ммоль)метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (230 мг, 0.747 ммоль)(30 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (1.067 мл, 2.135 ммоль)(2 М в H_2O). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин и затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (41.7 мг, 0.057 ммоль). Продолжали барботирование азота в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 12 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора. К фильтрату добавляли гидроксид натрия (0.356 мл, 3.56 ммоль)(10 М в воде), и полученную в результате смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали перекристаллизацией с MeOH с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (120 мг, 0.327 ммоль, 45.9% выход)в виде белого твердого вещества.

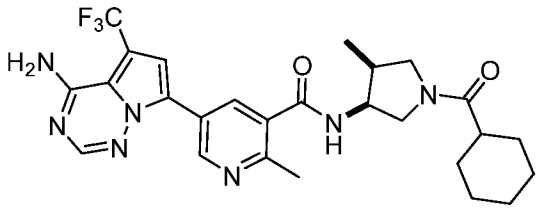
МС (ЭРИ) m/z 368.1 (M+H).

20: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (20 мг, 0.054 ммоль) и (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (10.61 мг, 0.057 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.029 мл, 0.163 ммоль) и BOP (28.9 мг, 0.065 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (7.5 мг, 9.8 мкмоль, 18%).

МС (ЭРИ) m/z 534.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.53 - 8.41 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 4.68 (dd, J=7.5, 4.4 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 2H).

Пример 21: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-циклогексанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид



21A: (3S,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (80 мг, 0.237 ммоль) и бензил (3S,4S)-3-амино-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (61.1 мг, 0.261 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.124 мл, 0.712 ммоль) и BOP (126 мг, 0.285 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной

ВЭЖХ с получением бензил (3S,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.137 ммоль, 57.9% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 554.3 (M+H).

21B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)никотинамид: раствор (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0.090 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида (30 мг, 0.072 ммоль, 79%).

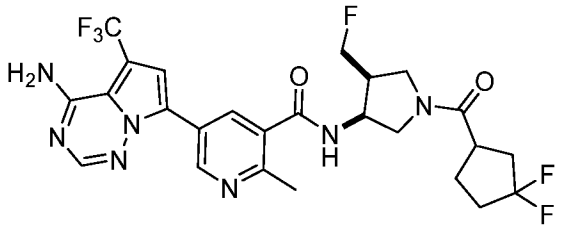
МС (ЭРИ) m/z 420.2 (M+H).

21: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)никотинамида (15 мг, 0.036 ммоль) в THF (1 мл) добавляли BOP (18.98 мг, 0.043 ммоль), основание Хунига (0.019 мл, 0.107 ммоль) и циклогексанкарбоновую кислоту (5.04 мг, 0.039 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% B за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (3.8 мг, 5.0 мкмоль, 14%).

МС (ЭРИ) m/z 530.4 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.51 (br. s., 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H), 1.58 (br. s., 1H), 1.38 - 1.19 (m, 4H), 1.13 (d, J=14.7 Гц, 1H), 0.99 (t, J=7.9 Гц, 3H).

Пример 22: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид



22A: (3S,4S)-бензил 3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилат, TFA: к раствору (3S,4S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.284 ммоль) в THF (3 мл) добавляли TFA (0.219 мл, 2.84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали, и полученное сырое вещество использовали на следующей стадии без очистки.

МС (ЭРИ) m/z 253.3 (M+H).

22B: (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (80 мг, 0.237 ммоль) и (3S,4S)-бензил 3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилата, TFA (65.8 мг, 0.261 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.124 мл, 0.712 ммоль) и BOP (126 мг, 0.285 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0.175 ммоль, 73.8% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 571.8 (M+H).

22C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-(фторметил)пирролидин-3-ил)-2-метилникотинамид, TFA: раствор (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.140 ммоль) в TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) (чистая) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали и дополнительно концентрировали с помощью вакуум-насоса с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-(фторметил)пирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида, TFA (60 мг, 0.137 ммоль, 98%). Полученное сырое вещество использовали на следующей стадии без очистки.

МС (ЭРИ) m/z 437.8 (M+H).

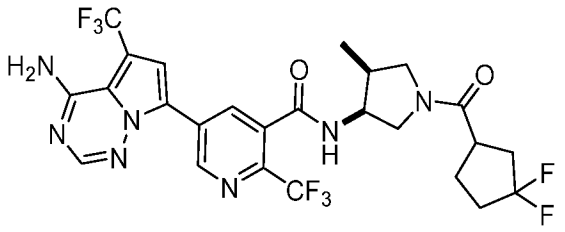
22: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-(фторметил)пирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида, TFA (15 мг, 0.034 ммоль)

и 3,3-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (6.18 мг, 0.041 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.018 мл, 0.103 ммоль) и BOP (18.20 мг, 0.041 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (5.1 мг, 9.0 мкмоль, 26%).

МС (ЭРИ) m/z 570.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.15 (dd, J=6.0, 1.7 Гц, 1H), 8.87 - 8.69 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.55 (d, J=3.4 Гц, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H).

Пример 23: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



23A: этил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)никотинат: смесь этил 5-бром-2-(трифторметил)никотината (0.500 г, 1.678 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.511 г, 2.013 ммоль) и ацетата калия (0.247 г, 2.52 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) дегазировали (3 x) вакуумом/азотом. Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.137 г, 0.168 ммоль), и смесь дегазировали (2 x). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 80°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали под пониженным давлением. Органический слой промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очисткой с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (40 г колонка; 0% - 100% этилацетат в гексане) получали этил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)никотинат (0.342 г, 0.991 ммоль, 59.1% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 264.1 (M+H бороновой кислоты).

23B: этил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотинат: смесь 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.232 г, 0.826 ммоль), этил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)никотината (0.342 г, 0.991 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (1.239 мл, 2.477 ммоль) и 1,4-диоксана (6 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 х). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.067 г, 0.083 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2 х). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 70°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растирали с дихлорметаном и высушивали с получением этил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотината (0.218 г, 0.520 ммоль, 63.0% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 420.2 (M+H).

23C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотиновая кислота, литиевая соль: смесь этил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотината (0.218 г, 0.520 ммоль) и гидроксида лития, H_2O (0.022 г, 0.520 ммоль) в смеси метанола (1 мл), тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0.500 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Гетерогенную реакционную смесь фильтровали под пониженным давлением, и полученное в результате твердое вещество высушивали на протяжении ночи с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотиновой кислоты, литиевой соли (0.203 г, 0.519 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 392.1 (M+H).

23D: (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат: к суспензии 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотиновой кислоты, литиевой соли (50 мг, 0.128 ммоль) и (3S,4S)-бензил 3-амино-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (32.9 мг, 0.141 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.067 мл, 0.383 ммоль) и BOP (67.8 мг, 0.153 ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (45 мг, 0.074 ммоль, 58.0% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 607.8 (M+H).

23E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)никотинамид, TFA: раствор (3S,4S)-бензил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(трифторметил)никотинамидо)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0.082 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)никотинамида, TFA (30 мг, 0.063 ммоль, 77%). Сырой продукт сразу использовали на следующей стадии без очистки.

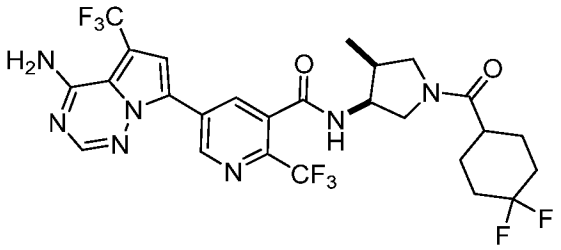
МС (ЭРИ) m/z 473.8 (M+H).

23: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)никотинамида, TFA (15 мг, 0.032 ммоль) и 3,3-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (5.71 мг, 0.038 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.017 мл, 0.095 ммоль) и BOP (16.82 мг, 0.038 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4.5 мг, 7.4 мкмоль, 23%).

МС (ЭРИ) m/z 606 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.44 (br. s., 1H), 8.95 (t, J=9.8 Гц, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.53 (d, J=19.9 Гц, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 0.99 (t, J=5.9 Гц, 3H).

Пример 24: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид

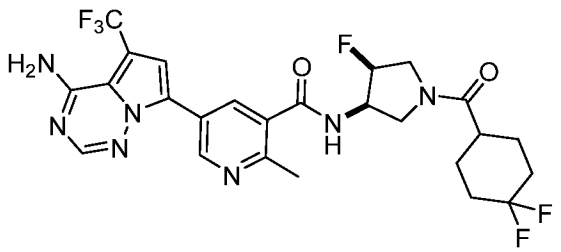


К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)никотинамида (15 мг, 0.032 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (6.24 мг, 0.038 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.017 мл, 0.095 ммоль) и BOP (16.82 мг, 0.038 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-70% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4.9 мг, 7.9 мкмоль, 25%).

МС (ЭРИ) m/z 620.1 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.47 (br. s., 1H), 8.95 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.85 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.94 - 1.70 (m, 5H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Гц, 4H).

Пример 25: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид



25A: трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-

(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (500 мг, 1.483 ммоль) трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (333 мг, 1.631 ммоль)(10 мл)и DMF (2 мл)добавляли DIEA (0.777 мл, 4.45 ммоль)BOP (787 мг, 1.779 ммоль)Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (силикагель, 40 г, 5% MeOH/DCM) с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1.0 г, 1.433 ммоль, 97% выход)в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 524.3 (M+H).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.21 - 9.02 (m, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.52 - 8.31 (m, 1H), 8.24 - 7.99 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 2H), 2.83 - 2.58 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 9H).

Рацемический материал разделяли на соответствующие гомохиральные энантиомеры, используя следующие условия препаративной SFC: препаративная колонка Lux Cellulose-4 (5x25 см, 5 мкм); давление BPR 100 бар; температура 40°C; скорость потока 300 мл/мин; подвижная фаза CO_2/MeOH с 0.1% NH_4OH (80/20); длина волны детектора 263 нм; последовательность введения программы разделения; проба 0.60 мл с временем цикла 5.2 мин; приготовление образца 1.1 г/18 мл DCM + 18 мл MeOH, 30.6 мг/мл. Чистоту выделенных фракций (пик 1; время удерживания 10.91 мин и пик 2; время удерживания 12.27 мин) определяли при следующих условиях аналитической SFC: аналитическая колонка Lux Cellose-4 (0.46x25 см, 5 мкм); BPR давление 100 бар; температура 40°C; скорость потока 3.0 мл/мин; подвижная фаза CO_2/MeOH с 0.1% NH_4OH (80/20); длина волны УФ детектора 200-400 нм, МС режим определения положительно заряженных ионов, спектрограмма, мВ, 200-900. Абсолютная стереохимия была определена путем сравнения конечных аналогов с аналогами, полученными из материала, для которого была доступна рентгеновская кристаллографическая информация.

25B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилникотинамид, TFA: раствор трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-(3R,4S)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0.382 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль) (1 мл, чистая) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выпаривали TFA и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-

метилникотинамида, TFA (162 мг, 0.383 ммоль, 100% выход) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующей стадии без очистки.

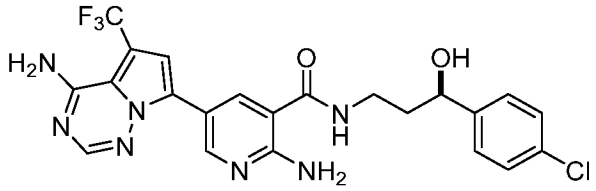
МС (ЭРИ) m/z 424.3 (M+H).

25: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида, TFA (15 мг, 0.035 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (6.98 мг, 0.043 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.019 мл, 0.106 ммоль) и BOP (18.80 мг, 0.043 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (7.1 мг, 12.5 мкмоль, 36%).

МС (ЭРИ) m/z 569.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 9.00 - 8.81 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.31 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 4.07 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.25 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 2.58 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.05 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.76 (br d, J=15.3 Гц, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 2H).

Пример 26: 2-амино-5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]пиридин-3-карбоксамид



26A: Метил 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: смесь метил 2-амино-5-бромникотината (1 г, 4.33 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.319 г, 5.19 ммоль), ацетата калия (1.274 г, 12.98 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали (3 x) вакуумом/азотом. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (0.353 г, 0.433 ммоль), и смесь дегазировали (2 x) и заполняли N_2. Реакционную смесь погружали в масляную баню при 80°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои

высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на системе Biotage (40 г колонка; 0% - 100% этилацетат в гексане), полученный продукт растирали с простым эфиром с получением метил 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (0.6 г, 2.157 ммоль, 49.8% выход) в виде светло-рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 279.18 (M+H).

26B: 2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (50 мг, 0.178 ммоль) и метил 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (54.4 мг, 0.196 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.267 мл, 0.534 ммоль) (2 М в H_2O). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (14.53 мг, 0.018 ммоль). Барботирование продолжали в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора. Гидроксид натрия (0.089 мл, 0.890 ммоль) (10 М в воде) добавляли к фильтрату, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. MeOH добавляли к выделившемуся продукту, который отделяли путем фильтрования с получением 2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (56 мг, 0.166 ммоль, 93% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 338.97 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.69 (m, 2H), 8.31 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H).

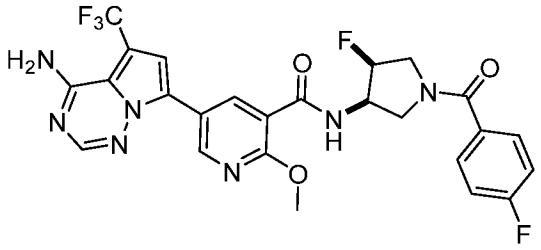
26: смесь 2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (15 мг, 0.044 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (9.06 мг, 0.049 ммоль), BOP (23.54 мг, 0.053 ммоль), основания Хунига (0.023 мл, 0.133 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и подвергали препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 22-62% B за 22 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-

гидроксипропил)никотинамида (8.8 мг, 0.017 ммоль, 39.2% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 506 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H).

Пример 27: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



27A: (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (100 мг, 0.283 ммоль)(3R,4S)-трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (63.6 мг, 0.311 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл)DMF (1 мл)добавляли DIEA (0.148 мл, 0.849 ммоль)BOP (150 мг, 0.340 ммоль)Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.148 ммоль, 52.4% выход)в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 540.3 (M+H).

27B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA: раствор (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.148 ммоль)в TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль)(чистая) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и дополнительно высушивали с помощью вакуум-насоса. Полученный в результате неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки.

МС (ЭРИ) m/z 440.3 (M+H).

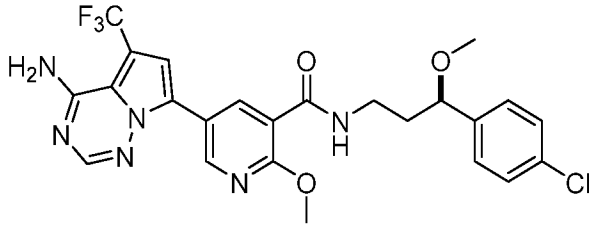
27: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, TFA (15 мг, 0.034 ммоль) и 4-фторбензойной кислоты (5.74 мг, 0.041 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание

Хунига (0.018 мл, 0.102 ммоль) и BOP (18.12 мг, 0.041 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (1.1 мг, 2.0 мкмоль, 6%).

МС (ЭРИ) m/z 562.4 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.84 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.58 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.44 - 7.24 (m, 2H), 4.60- 4.83 (m, 1H), 4.04 (br d, J=4.9 Гц, 3H), 3.98 (br s, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Гц, 1H).

Пример 28: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



28A: (R)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амин, TFA: к раствору (R)-трет-бутил (3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамата (50 мг, 0.175 ммоль) в THF (2 мл) добавляли гидрид натрия (14.00 мг, 0.350 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли иодометан (0.012 мл, 0.192 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 1 н. HCl (1 мл), чтобы остановить реакцию, и смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (R)-трет-бутил (3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил)карбамата (45 мг, 0.150 ммоль, 86% выход). Неочищенный остаток обрабатывали TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) (чистая). Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом с получением (R)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амина (30 мг, 0.150 ммоль, 86% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 200.1 (M+H).

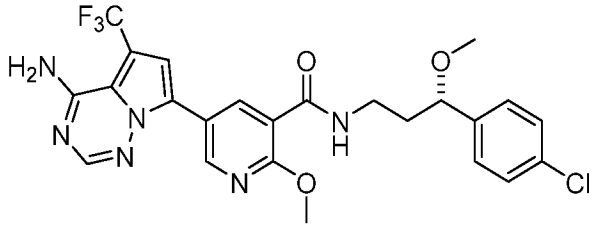
28: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0.028 ммоль) и (R)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амина (6.22 мг, 0.031 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание

Хунига (0.015 мл, 0.085 ммоль) и BOP (15.02 мг, 0.034 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Очисткой с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-90% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; получали (R)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил)-2-метоксиникотинамид (8.4 мг, 0.015 ммоль, 53.8% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 535.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.42 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.34 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.30 (dd, J=7.6, 5.2 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.34 (dt, J=14.6, 7.2 Гц, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 2H).

Пример 29: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



29A: (S)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амин, TFA: к раствору (S)-трет-бутил (3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамата (100 мг, 0.350 ммоль) в THF (3 мл) добавляли гидрид натрия (28.0 мг, 0.700 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли иодометан (0.024 мл, 0.385 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 1 н. HCl (2 мл), чтобы остановить реакцию, и реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-трет-бутил (3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил)карбамата (90 мг, 0.300 ммоль, 86% выход). Неочищенный остаток обрабатывали TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) (чистая). Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом с получением (S)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амина, TFA (60 мг, 0.300 ммоль, 86% выход).

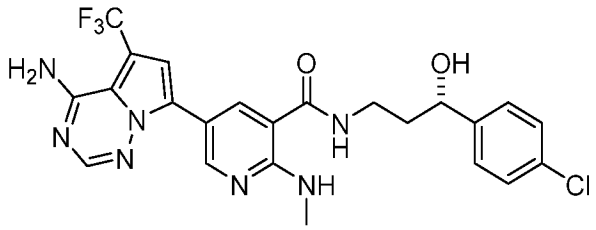
29: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0.028 ммоль) и (S)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропан-1-амина (6.22 мг, 0.031 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.015 мл, 0.085 ммоль) и BOP (15.02 мг, 0.034 ммоль). Полученную в результате

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Очисткой с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-90% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин, получали (S)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил)-2-метоксиникотинамид (8.4 мг, 0.016 ммоль, 55.5% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 535 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.40 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.31 (dd, J=7.8, 5.0 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H).

Пример 30: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-(метиламино)пиридин-3-карбоксамид



30A: метил 2-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: в высушенную в термошкафу 10 мл виалу добавляли метил 5-бром-2-(метиламино)никотинат (0.6 г, 2.448 ммоль), бис(пинаколато)диборон (217 мг, 0.854 ммоль) и ацетат калия (0.721 г, 7.34 ммоль). В виалу вносили 1,4-диоксан (20 мл) и продували газообразным азотом в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли $PdCl_2$(dppf) (0.090 г, 0.122 ммоль), и через смесь продували газообразный азот в течение 10 мин. Полученную в результате смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (40 г силикагель, 10%~60% EtOAc/гексаны) с получением метил 2-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (500 мг, 1.712 ммоль, 69.9% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 211.1 (M+H для бороновой кислоты).

30B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0.356 ммоль) и метил 2-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (114 мг, 0.391 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.534 мл, 1.067 ммоль) (2 М в H_2O). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли $PdCl_2$(dppf) (20.83 мг, 0.028 ммоль). Барботирование азота продолжали в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 12 ч. Добавляли воду (2 мл), и измельченное твердое вещество (метиловый эфир) получали фильтрованием. Полученное твердое вещество затем повторно растворяли в MeOH (2 мл) и THF (2 мл), затем добавляли гидроксид натрия (0.178 мл, 1.779 ммоль) (1 М в воде). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновой кислоты (50 мг, 0.142 ммоль, 39.9% выход) в виде белого твердого вещества. Побочный метокси продукт (образовавшийся в процессе гидролиза) также был получен как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновая кислота (30 мг, 0.085 ммоль, 23.87% выход) в виде белого твердого вещества.

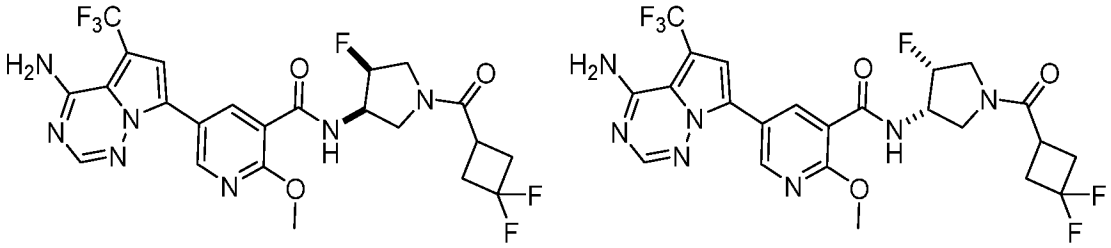
МС (ЭРИ) (m/z) 353.1 (M+H).

30: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновой кислоты (15 мг, 0.043 ммоль) и (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (8.70 мг, 0.047 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.022 мл, 0.128 ммоль) и BOP (22.60 мг, 0.051 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Очистку осуществляли с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-(метиламино)никотинамида (3.8 мг, 7.24 мкмоль, 16.99% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 520.4 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.42 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.65 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 3.31 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 2.95 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Гц, 1H).

Пример 31-1 и 31-2: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид и 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-(3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



31A: *трет*-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: гетерогенную смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (2.04 г, 5.66 ммоль), трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (смесь *цис*- энантиомеров) (1.39 г, 6.80 ммоль), основания Хунига (2.97 мл, 17.0 ммоль) и BOP (2.76 г, 6.23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин (гомогенная). Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 10% водным гидроксидом лития (2 x) и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток растирали с метанолом с обработкой ультразвуком и фильтровали с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1.31 г, 2.43 ммоль, 43% выход) в виде светло-рыжеватого твердого вещества. Вторую порцию трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.273 г, 0.506 ммоль, 9% выход) отделяли. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (40 г колонка; 0% - 10% метанол в дихлорметане) с получением (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.273 г, 0.506 ммоль, 9% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 540.3 (M+H).

31B: *трет*-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: промежуточное соединение 31A отделяли с помощью хиральной SFC, используя следующие препаративные условия: колонка: Cellulose-4 (3x25 см, 5 мкм), давление BPR 100 бар, температура: 35°C, скорость потока: 200 мл/мин, подвижная фаза: CO_2/MeOH (60/40), длина волны детектора: 220 нм, программа разделения: последовательный ввод проб, ввод пробы: 3.5 мл с временем цикла 3.65 мин, приготовление образца: 1.21 г/100 мл MeOH:DCM (1:1), 13.1 мг/мл, пропускная способность: 753 мг/ч. Пик 1 элюировался за 4.15 мин, и пик 2 элюировался за 6.56 мин. Пик 2 концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-(3R,4S)-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.480 г, 0.890 ммоль, 73.3% выход) в виде белого твердого вещества. Пик 1 был определен в конфигурации (3S,4R), и пик 2 был определен в конфигурации (3R,4S). Определение хиральности основывалось на сравнении с конечными соединениями, полученными в результате ортогонального синтеза, в процессе которого была получена кристаллическая структура.

31C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (гомохиральный - пик 2; *цис*- стереохимия) (0.480 г, 0.890 ммоль) и трифторуксусной кислоты (16.79 мл, 218 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разбавляли дихлорметаном и промывали 1.5 М водным раствором фосфата калия двухосновного. Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x), доводили до pH ~10 с помощью 2.0 М водного раствора фосфата калия двухосновного, и затем экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.355 г, 0.808 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 440.2 (M+H).

31-1: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.020 г, 0.046 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (6.20 мг, 0.046 ммоль), основания Хунига (0.024

мл, 0.137 ммоль) и BOP (0.022 г, 0.050 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (20.0 мг, 25.5 мкмоль, 55%). Это вещество было позже охарактеризовано как (3R,4S) изомер.

МС (ЭРИ) m/z 558.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=4.9 Гц, 3H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 4H).

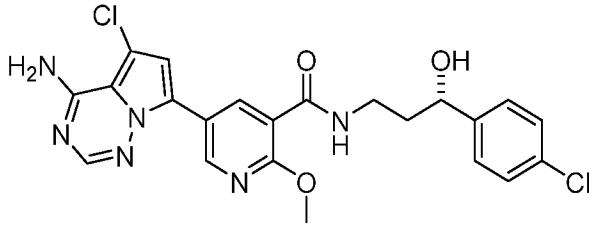
31-2: Следуя протоколу, аналогичному для 31C и 31-1, пик 1 от 31B переносили далее с получением:

5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-(3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.019 г, 0.043 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (5.89 мг, 0.043 ммоль), основания Хунига (0.023 мл, 0.130 ммоль) и BOP (0.021 г, 0.048 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (16.4 мг, 0.029 ммоль, 67%).

МС (ЭРИ) m/z 558.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (dd, *J*=17.7, 2.1 Гц, 1H), 8.52 (br dd, *J*=10.2, 7.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=6.1 Гц, 3H), 4.00 - 3.57 (m, 3H), 3.46 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H).

Пример 32: 5-{4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



32A: 7-бром-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0.469 ммоль) и NCS (62.7 мг, 0.469 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем разбавляли водой, фильтровали, промывали водой, высушивали с получением 7-бром-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0.404 ммоль, 86% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 248.88 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H).

32B: 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, натриевая соль: к раствору 7-бром-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0.404 ммоль) и метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (130 мг, 0.444 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.606 мл, 1.212 ммоль) (2 М в H_2O). После барботирования азота через смесь в течение 5 мин, добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (33.0 мг, 0.040 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора. К раствору добавляли гидроксид натрия (2.020 мл, 2.020 ммоль) (10 М в воде), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Продукт выделяли путем кристаллизации в MeOH и фильтрования с получением 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, натриевой соли, в виде рыжеватого твердого вещества.

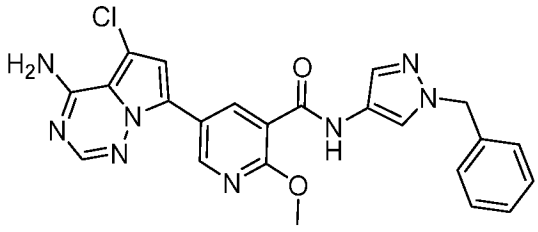
МС (ЭРИ) m/z 319.95 (M+H).

32: смесь 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, натриевой соли (20 мг, 0.063 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (15.28 мг, 0.069 ммоль), BOP (33.2 мг, 0.075 ммоль) и основания Хунига (0.033 мл, 0.188 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 32-72% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 14-54% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (7.1 мг, 0.015 ммоль, 23.29% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 487.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.79 (m, 1H), 8.85 - 8.54 (m, 1H), 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.07 - 7.83 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 6.97 (m, 1H), 4.89 - 4.66 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.54 - 3.30 (m, 1H), 2.09 - 1.68 (m, 2H).

Пример 33: 5-{4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



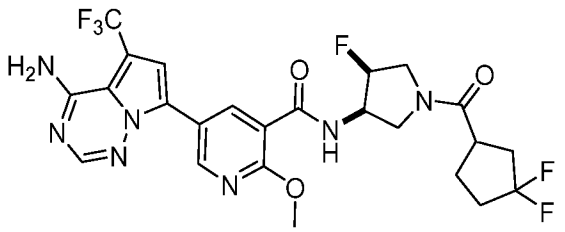
Смесь 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.063 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (10.84 мг, 0.063 ммоль), BOP (33.2 мг, 0.075 ммоль) и основания Хунига (0.033 мл, 0.188 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих

условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 32-72% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (6.2 мг, 0.013 ммоль, 20.87% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 475.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.29 - 10.05 (m, 1H), 8.95 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.56 (m, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 3H).

Пример 34: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-(3R,4S)4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



34A: трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: гетерогенную смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (2.04 г, 5.66 ммоль), трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (смесь *цис*- энантиомеров) (1.39 г, 6.80 ммоль), основания Хунига (2.97 мл, 17.0 ммоль) и BOP (2.76 г, 6.23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин (гомогенная). Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 10% водным гидроксидом лития (2 x) и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток растирали с метанолом с обработкой ультразвуком и фильтровали с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1.31 г, 2.43 ммоль, 43% выход) в виде светло-рыжеватого твердого вещества. Вторая порция (3R,4S)-трет-бутил

3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.273 г, 0.506 ммоль, 9% выход) была отделена. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на системе ISCO (40 г колонка; 0% - 10% метанол в дихлорметане) с получением (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.273 г, 0.506 ммоль, 9% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 540.3 (M+H).

34B: трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: промежуточное соединение 34A отделяли с помощью хиральной SFC, используя следующие препаративные условия: колонка: Cellulose-4 (3 x 25 см, 5 мкм), давление BPR 100 бар, температура: 35°C, скорость потока: 200 мл/мин, подвижная фаза: CO_2/MeOH (60/40), длина волны детектора: 220 нм, программа разделения: последовательный ввод пробы, ввод пробы: 3.5 мл с временем цикла 3.65 мин, приготовление образца: 1.21 г/100 мл MeOH:DCM (1:1), 13.1 мг/мл, пропускная способность: 753 мг/ч. Пик 2 концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-(3R,4S)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.480 г, 0.890 ммоль, 73.3% выход) в виде белого твердого вещества. Чистота продукта составляла >99% по данным СВЭЖХ с временем удерживания = 1.22 мин, колонка: Phenomenex Kinetex C18, 2.1 x 50 мм (1.5 мин. градиент); растворитель A = 10% MeCN, 90% H_2O, 0.1% TFA; растворитель B = 90% MeCN, 10% H_2O, 0.1% TFA. ЖХ-МС M+1 = 540.3. Хиральная чистота: 99.5% ее.

34C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-(3R,4S)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (гомохиральный - пик 2; *цис*- стереохимия) (0.480 г, 0.890 ммоль) и трифторуксусной кислоты (16.79 мл, 218 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разбавляли дихлорметаном и промывали 1.5 М водным раствором фосфата калия двухосновного. Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x), доводили до pH ~10 с помощью 2.0 М водного раствора фосфата калия трехосновного, и затем экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-(4-амино-5-

(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.355 г, 0.808 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

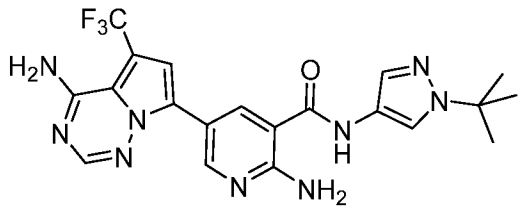
МС (ЭРИ) (m/z) 440.2 (M+H).

34: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.020 г, 0.046 ммоль), 3,3-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (8.88 мг, 0.059 ммоль), основания Хунига (0.024 мл, 0.137 ммоль) и BOP (0.022 г, 0.050 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-80% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (15.0 мг, 26.2 мкмоль, 57%).

МС (ЭРИ) m/z 572.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (br d, *J*=18.3 Гц, 1H), 8.56 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=6.7 Гц, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 3H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.31 (br dd, *J*=16.3, 9.0 Гц, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 1H).

Пример 35: 2-амино-5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид



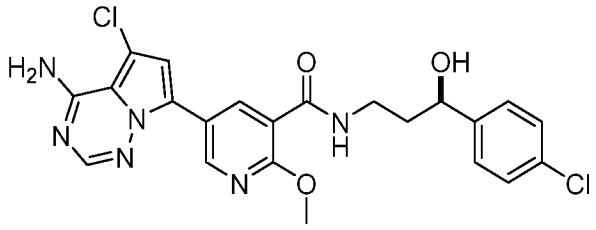
Смесь 2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (20 мг, 0.059 ммоль), 1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-амина (9.88 мг, 0.071 ммоль), BOP (31.4 мг, 0.071 ммоль) и основания Хунига (0.031 мл, 0.177 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-амино-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамида (11.9 мг, 0.026 ммоль, 43.8% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 460.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.43 - 10.12 (m, 1H), 8.96 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.37 (m, 1H), 8.19 - 7.94 (m, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 3.89(s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Пример 36: 5-{4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

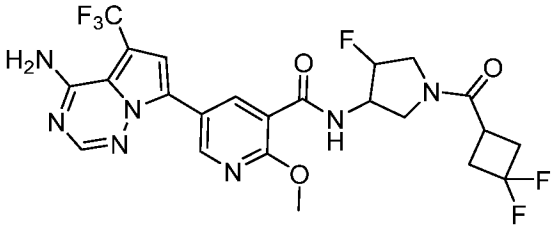


Смесь 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.063 ммоль), (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (15.28 мг, 0.069 ммоль), BOP (33.2 мг, 0.075 ммоль) и основания Хунига (0.033 мл, 0.188 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C-18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 32-72% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (4.8 мг, 9.85 мкмоль, 15.74% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 487 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.66 (m, 2H), 8.49 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 7.82 (m, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 5.50 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 1H), 2.14 - 1.75 (m, 2H).

Пример 37: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (гомохиральный, *транс*-)



37A: трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0.254 г, 0.705 ммоль), трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (смесь *транс*- энантиомеров) (0.173 г, 0.846 ммоль), основания Хунига (0.369 мл, 2.12 ммоль) и BOP (0.343 г, 0.776 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Продукт растирали с метанолом с обработкой ультразвуком и собирали вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрировали, и остаток суспендировали в метаноле с обработкой ультразвуком. Твердое вещество собирали, и объединенные вещества высушивали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.289 г, 0.536 ммоль, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 540.3 (M+H).

37B: промежуточное соединение 37A разделяли с помощью хиральной SFC, используя следующие препаративные условия: колонка: Cellulose-4 (3 x 25 см, 5 мкм), давление BPR 100 бар, температура: 35°C, скорость потока: 200 мл/мин, подвижная фаза: CO_2/MeOH (60/40), длина волны детектора: 220 нм, программа разделения: последовательный ввод пробы, ввод пробы: 1.0 мл с временем цикла 2.9 мин, приготовление образца: 0.289 г/18 мл MeOH:DCM (1:1), 16.1 мг/мл, пропускная способность: 332 мг/ч. Пик 1 элюировался за 4.35 мин, и пик 2 элюировался за 4.96 мин. Пик 1 концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (гомохиральный, *транс*-, абсолютная стереохимия не определена) (0.135 г, 0.248 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), и 1.43 (s, 9H).

37C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (гомохиральный, *транс*-, абсолютная стереохимия не определена): смесь трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.132 г, 0.245 ммоль) и трифторуксусной кислоты (3.00 мл, 38.9 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (гомохиральный, *транс*-, абсолютная стереохимия не определена) (0.101 г, 0.230 ммоль, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

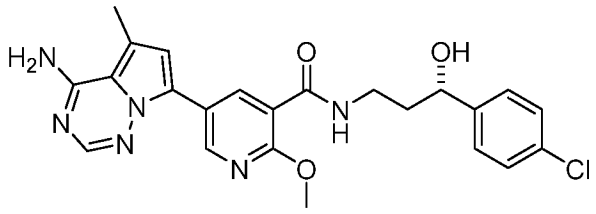
МС (ЭРИ) (m/z) 440.3 (M+H).

37: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (гомохиральный, *транс*-, абсолютная стереохимия не определена) (0.020 г, 0.046 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (8.05 мг, 0.059 ммоль), основания Хунига (0.024 мл, 0.137 ммоль) и BOP (0.022 г, 0.050 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-80% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (15.0 мг, 26.9 мкмоль, 59%).

МС (ЭРИ) m/z 558 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.17 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 4H).

Пример 38: 5-{4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



38A: 7-бром-4-хлор-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин: смесь 4-хлор-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (110 мг, 0.656 ммоль) и NBS (117 мг, 0.656 ммоль) в DCM (2 мл) и TFA (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой, и осадок отфильтровывали, промывали водой с получением 7-бром-4-хлор-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (150 мг, 0.609 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 247.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

38B: 7-бром-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: к смеси 7-бром-4-хлор-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (120 мг, 0.487 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли гидроксид аммония (0.677 мл, 4.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали с получением 7-бром-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (110 мг, 0.484 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 228.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.97 - 7.64 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

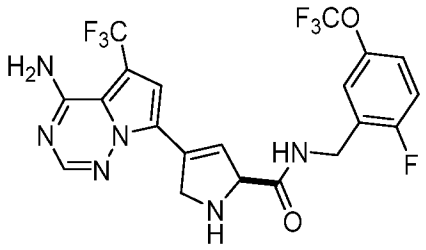
38C: 5-(4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновая кислота: к раствору 7-бром-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (80 мг, 0.352 ммоль) и метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (114 мг, 0.388 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.528 мл, 1.057 ммоль) (2 М в H_2O). Смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин, и затем добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (28.8 мг, 0.035 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора. Добавляли гидроксид натрия (0.176 мл, 1.762 ммоль) (10 М в воде), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Метанол добавляли, и твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 5-(4-

амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, натриевой соли (60 мг, 0.200 ммоль, 56.9% выход) в виде коричневого твердого вещества. 38: смесь 5-(4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.067 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (16.33 мг, 0.074 ммоль), BOP (35.5 мг, 0.080 ммоль) и основания Хунига (0.035 мл, 0.200 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (10.1 мг, 0.022 ммоль, 32.4% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 467.1 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.76 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.38 (br t, *J*=5.3 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.08 (br s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.40 (d, *J*=4.4 Гц, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 2H).

Пример 39: (2S)-4-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид



39A: 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат: к смеси (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (4.45 г, 18.29 ммоль) в THF (48.8 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (21.95 мл, 21.95 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 2-[*N,N*-бис(трифторметансульфонил)амино]-5-хлорпиридина (7.18 г, 18.29 ммоль) в THF (12.20 мл), который перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч. Смесь оставляли нагреваться до -20°C и продолжали перемешивать при этой температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали добавлением воды. Полученную в результате смесь экстрагировали диэтиловым эфиром

(3 х). Объединенные экстракты промывали 1 н. водным гидроксидом натрия, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, 0-100% EtOAc/гексаны) получали (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилат (1.18 г, 2.99 ммоль, 16% выход).

Ион-предшественник не наблюдался по данным ЖХ-МС.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.85 - 5.65 (m, 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 9H).

39B: 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат: смесь бис(пинаколато)диборона (3.18 г, 12.51 ммоль), (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилата (4.27 г, 11.38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0.416 г, 0.569 ммоль) и ацетата калия (3.35 г, 34.1 ммоль) в диоксане (65.0 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь фильтровали и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, EtOAc/гексаны) получали (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилат (3.85 г, 10.90 ммоль, 96% выход).

Ион-предшественник не наблюдался по данным ЖХ-МС.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.39 - 6.28 (m, 1H), 5.17 - 4.98 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.76 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (d, J=6.4 Гц, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 9H), 1.30 - 1.28 (m, 13H).

39C: 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат: смесь 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (250 мг, 1.174 ммоль), (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилата (912 мг, 2.58 ммоль) и фосфата калия трехосновного (2 М в воде) (1760 мкл, 3.52 ммоль) в DMF (6593 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (96 мг, 0.117 ммоль), и барботировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, 40 - 70% EtOAc/гексаны) получали (S)-1-трет-бутил 2-

метил 4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилат (165 мг, 0.459 ммоль, 39.1% выход).

МС (ЭРИ) (m/z) 360.1 (M+H).

39D: (S)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, литиевая соль: к смеси (S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1H-пиррол-1,2(2H,5H)-дикарбоксилата (165 мг, 0.459 ммоль) в THF (2952 мкл), MeOH (1312 мкл) и воде (328 мкл) добавляли LiOH (12.09 мг, 0.505 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь концентрировали под вакуумом и высушивали под высоким вакуумом. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (ЭРИ) (m/z) 346.1 (M+H).

39E: трет-бутил (S)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат: к смеси (S)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0.043 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметокси)бензиламина (9.08 мг, 0.043 ммоль) и BOP (23.05 мг, 0.052 ммоль) в диоксане (2172 мкл) добавляли основание Хунига (22.76 мкл, 0.130 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

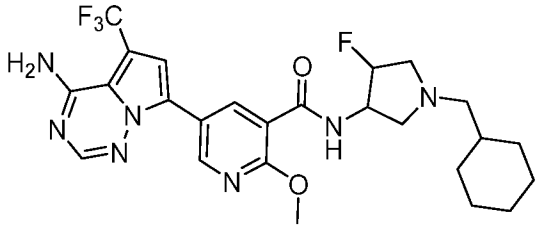
МС (ЭРИ) (m/z) 537.3 (M+H).

39: к смеси (S)-трет-бутил 4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (23.07 мг, 0.043 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (400 мкл, 5.19 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 18-58% B за 19 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (3.3 мг, 7.6 мкмоль, 18%).

МС (ЭРИ) m/z 437.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, *J*=6.6 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=4.8 Гц, 1H), 6.83 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 6.64 (d, *J*=4.8 Гц, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.09 (m, 2H), два способных к обмену протона не видны.

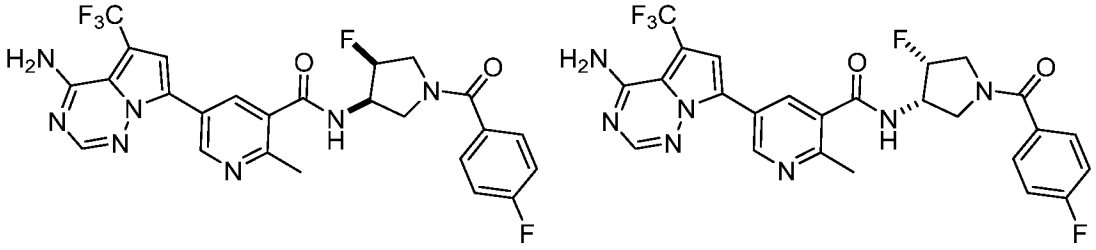
Пример 40: *цис*-рацемический 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклогексилметил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь (бромметил)циклогексана (5.91 мкл, 0.043 ммоль), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-цис-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, TFA (15 мг, 0.034 ммоль) и K_2CO_3 (28.3 мг, 0.205 ммоль) в DMF (60 мкл) нагревали до 60°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли 0.5 мл DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-90% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (1.9 мг, 3.5 мкмоль, 10%).

МС (ЭРИ) m/z 536.2 (M+H).

Пример 41-1 и 41-2: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид и 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4R)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид



41-1: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-(3R,4S)-фторпирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида (Пример 25) (17 мг, 0.040 ммоль) и

4-фторбензойной кислоты (6.75 мг, 0.048 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.021 мл, 0.120 ммоль) и BOP (21.31 мг, 0.048 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.3 мг, 11.5 мкмоль, 29%).

МС (ЭРИ) m/z 546.2 (M+H).

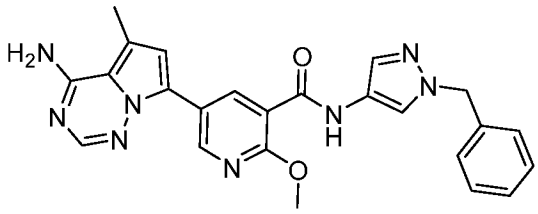
^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.23 - 9.11 (m, 1H), 8.99 - 8.81 (m, 1H), 8.48 - 8.31 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.52 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.75 (m, 3H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 1.07 - 0.91 (m, 1H).

41-2: используя противоположный энантиомер 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида, аналогичная последовательность может быть выполнена с получением 41-2: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилникотинамида (15 мг, 0.035 ммоль) и 4-фторбензойной кислоты (5.96 мг, 0.043 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли основание Хунига (0.019 мл, 0.106 ммоль) и BOP (18.80 мг, 0.043 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (7.5 мг, 9.7 мкмоль, 28%).

МС (ЭРИ) m/z 546.1 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.27 - 9.10 (m, 1H), 9.06 - 8.79 (m, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 3H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 5.52 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.55 (m, 1H), 4.15 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 1.32 - 1.10 (m, 4H).

Пример 42: 5-{4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

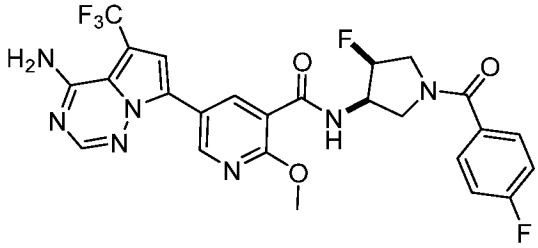


Смесь 5-(4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.067 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (12.73 мг, 0.074 ммоль), BOP (35.5 мг, 0.080 ммоль) и основания Хунига (0.035 мл, 0.200 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (6.1 мг, 0.013 ммоль, 20.08% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 455.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.27 - 10.00 (m, 1H), 8.98 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.33 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 5H), 7.17 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.73 (m, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H).

Пример 43: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



43A: трет-бутил (рацемический) 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (смесь *цис*- изомеров): к раствору трет-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.490 ммоль, смесь *цис*- изомеров) и *N*-метилморфолина (0.108 мл, 0.979 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли Cbz-Cl (0.084 мл, 0.588 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревали до 23°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную

смесь разбавляли водой (30 мл), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество. Сырое вещество очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 60/40), с получением трет-бутил (рацемического)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (165.6 мг, 0.489 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 339.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.19 - 5.08 (m, 3H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.49 (m, 2H), 3.17 (td, *J*=10.3, 2.8 Гц, 1H), 1.48 (s, 9H).

43B: трет-бутил (3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: трет-бутил (рацемический)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (165.6 мг, 0.489 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: препаративная колонка: AD-H (3×25 см, 5 мкм, #переупакованная); давление BPR: 100 бар; температура: 35°C; скорость потока: 180 мл/мин; подвижная фаза: CO_2/MeOH (80/20); длина волны детектора: 220 нм. Фракции пика 1 собирали с получением трет-бутил (3S,4R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (61 мг, 0.180 ммоль, 37% выход, хиральная чистота: >99.75%). Фракции пика 2 собирали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (61.5 мг, 0.182 ммоль, 37.0% выход, хиральная чистота: >99.75%) в виде целевого соединения.

Хиральные аналитические условия: аналитическая колонка: AD-H (0.46×25 см, 5 мкм); давление BPR: 140 бар; температура: 35°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; подвижная фаза: CO_2/MeOH (85/15); длина волны детектора: УФ 200-400 нм. Абсолютную стереохимию определяли, взяв оба изомера и сравнив их с конечными соединениями, полученными из материала, для которого была доступна кристаллографическая информация.

МС (ЭРИ) m/z 339.1 (M+H).

43C: трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: суспензию раствора трет-бутил (3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (61 мг, 0.180 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (12.66 мг, 0.018 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при 23°C в атмосфере баллонного H_2 (0.363 мг, 0.180 ммоль) в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (32 мг, 0.157 ммоль, 87% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.97 (t, *J*=3.4 Гц, 1H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 5.10 - 4.76 (m, 1H), 3.87 - 3.42 (m, 4H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

43D: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (50 мг, 0.142 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (28.9 мг, 0.142 ммоль) и DIPEA (0.074 мл, 0.425 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли BOP (75 мг, 0.170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (73 мг, 0.135 ммоль, 96% выход).

МС (ЭРИ) m/z 540.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.99 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

43E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: к раствору трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (73 мг, 0.135 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (0.261 мл, 3.38 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с простым эфиром (3 мл). Твердое вещество собирали как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA (74 мг, 0.133 ммоль, 98% выход).

МС (ЭРИ) m/z 440.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9.05 - 8.94 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.57 - 5.38 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.90 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 1H).

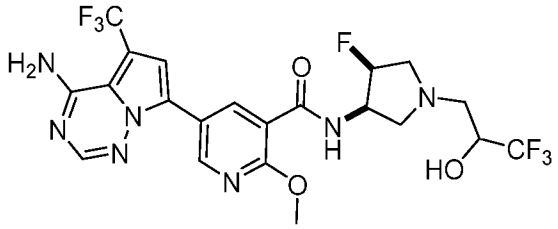
43: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 1.0 TFA (15 мг, 0.027 ммоль), 4-фторбензойной кислоты (3.80 мг, 0.027 ммоль) и основания Хунига (0.017 мл, 0.095 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (14.39 мг, 0.033 ммоль), и смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 24-64% B за 20 мин, затем

4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (10.4 мг, 15.4 мкмоль, 57%).

МС (ЭРИ) m/z 562.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.19 (br d, *J*=13.1 Гц, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=4.9 Гц, 6H), 3.70 - 3.38 (m, 1H).

Пример 44: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ола (14.46 мг, 0.075 ммоль), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, TFA (15 мг, 0.027 ммоль) и K_2CO_3 (22.48 мг, 0.163 ммоль) в DMF (60 мкл) нагревали до 60°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода/ацетат аммония) получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (выделение 01, пик, элюированный первым, рацемический).

МС (ЭРИ) m/z 552.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.97 (q, *J*=2.4 Гц, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.29 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H).

Рацемическое вещество (при спиртовом центре) разделяли с помощью хиральной SFC (Chiralpak AS, 5 мкм, 30 x 250 мм, 10% MeOH (0.1% DEA) в CO_2, 150 бар, 35°C) с получением гомохирального указанного в заголовке соединения: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (пик, элюированный первым (24.10 мин), абсолютная стереохимия при спиртовом центре не определена).

44-1: МС (ЭРИ) m/z 552.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.99 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.87 (br s, 2H), 5.35 - 5.08 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.04 (ddd, *J*=9.8, 6.5, 3.6 Гц, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 2H), 3.10 - 2.72 (m, 4H).

44-2: и его энантиомер (пик, элюированный вторым (25.51 мин), абсолютная стереохимия при спиртовом центре не определена).

МС (ЭРИ) m/z 552.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 9.00 - 8.97 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.97 (br s, 2H), 5.33 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H).

Два других энантиомера, полученных из противоположного энантиомера пирролидина, могут быть получены аналогичным способом для образования двух дополнительных энантиомеров:

44-3: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4$)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (пик, элюированный первым, абсолютная стереохимия при спиртовом центре не определена).

МС (ЭРИ) m/z 552.2 (M+H).

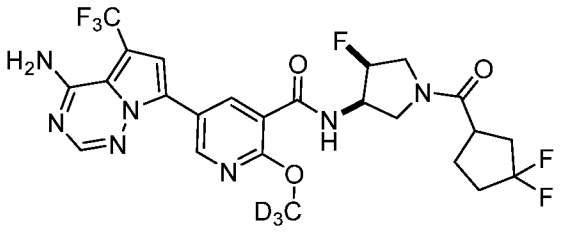
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.94 (q, *J*=2.5 Гц, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.89 (dd, *J*=13.0, 2.7 Гц, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H).

44-4: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4$)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (пик, элюированный вторым, абсолютная стереохимия при спиртовом центре не определена).

МС (ЭРИ) m/z 552.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.96 (q, *J*=2.4 Гц, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 4H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 3H).

Пример 45: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид



45A: метил d_3 5-бром-2-метокси d_3-никотинат: натрий (0.514 г, 22.36 ммоль) добавляли к CD_3OD (10 мл) и перемешивали, пока реакция не завершилась. Добавляли метил 5-бром-2-хлорникотинат (2.0 г, 7.98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли концентрированным раствором HCl до pH 7, разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил d_3 5-бром-2-метокси d_3-никотината (1.67 г, 6.62 ммоль, 83% выход).

МС (ЭРИ) m/z 251.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.42 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.30 (d, *J*=2.6 Гц, 1H).

45B: 5-бром-2-метокси d_3-никотиновая кислота: раствор метил d_3 5-бром-2-метокси d_3-никотината (800 мг, 3.17 ммоль) и NaOH (4.76 мл, 4.76 ммоль) в MeOH (15 мл) нагревали до 100°C в течение 30 мин под воздействием микроволн. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-бром-2-метокси d_3-никотиновой кислоты для следующей реакции.

МС (ЭРИ) m/z 235.1 (M+H).

45C: (рацемический)-трет-бутил 3-(5-бром-2-метокси d_3-уникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (смесь *цис*- изомеров): к раствору 5-бром-2-метокси d3-никотиновой кислоты (750 мг, 3.19 ммоль), (рацемического)-цис-1-boc-3-амино-4-фторпирролидина (652 мг, 3.19 ммоль) и DIPEA (0.669 мл, 3.83 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли BOP (1693 мг, 3.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли EtOAc (150 мл), и смесь промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество, которое растирали с водой (50 мл). Твердое вещество собирали как (рацемический)-трет-бутил 3-(5-бром-2-метокси d_3-уникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (1.23 г, 2.92 ммоль, 92% выход) в виде смеси *цис*- изомеров.

МС (ЭРИ) m/z 421.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.44 - 8.36 (m, 2H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (td, *J*=10.3, 4.8 Гц, 1H), 1.50 (s, 9H).

45D: (3R,4S)-трет-бутил 3-(5-бром-2-метокси d3-никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (пик 2 хирального разделения): (рацемический)-трет-бутил 3-(5-бром-2-метокси d3-уникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (1.23 г, 2.92 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: препаративная колонка: OJH (5 x 25 см, 805211), давление BPR: 100 бар; температура: 35°C; скорость

потока: 280 мл/мин; подвижная фаза: CO_2/MeOH (90/10); длина волны детектора: 220 нм. Фракции пика 1 собирали с получением трет-бутил (3S,4R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (414.6 мг, 0.984 ммоль, 34% выход, хиральная чистота: >99%). Фракции пика 2 собирали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (426 мг, 1.0117 ммоль, 34.6% выход, хиральная чистота: >99%) в виде целевого соединения. Хиральные аналитические условия: аналитическая колонка: OJH (0.46×25 см, 5 мкм); давление BPR: 140 бар; температура: 35°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; подвижная фаза: CO_2/MeOH (90/10); длина волны детектора: УФ 220 нм. Абсолютная стереохимия определялась на основе кристаллографической информации от близкородственного субстрата.

МС (ЭРИ) m/z 421.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.44 - 8.37 (m, 2H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (td, *J*=10.4, 5.0 Гц, 1H), 1.50 (s, 9H).

45E: (5-(((3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамоил)-6-(метокси-d3)пиридин-3-ил)бороновая кислота: дегазированный раствор трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-(метокси-d3)никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0.475 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (157 мг, 0.617 ммоль), ацетата калия (74.5 мг, 0.760 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (31.0 мг, 0.038 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Раствор концентрировали с получением вещества, которое использовали как есть.

МС (ЭРИ) m/z 387.1 (M+H).

45F: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d_3)никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: дегазированный раствор 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (130 мг, 0.463 ммоль), (5-(((3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамоил)-6-(метокси-d3)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (184 мг, 0.476 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.694 мл, 1.388 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (37.8 мг, 0.046 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали 10% раствором LiCl (20 х 2 мл) и рассолом (20 мл). Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое растирали в MeOH (2 мл). Твердое вещество собирали в виде целевого соединения. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с помощью

гексанов/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением второй порции вещества, которую объединяли с вышеуказанным веществом с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (208 мг, 0.382 ммоль, 83% выход).

МС (ЭРИ) m/z 543.1 (M+H).

45G: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамид: к раствору трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (208 мг, 0.383 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли TFA (0.886 мл, 11.50 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с простым эфиром (3 мл). Твердое вещество собирали как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамид, TFA (203 мг, 0.365 ммоль, 95% выход).

МС (ЭРИ) m/z 443.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.99 (q, *J*=2.4 Гц, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.58 - 5.38 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H).

45: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамида, TFA (120 мг, 0.216 ммоль), 3,3-дифторциклопентанкарбоновой кислоты (32.4 мг, 0.216 ммоль) и основания Хунига (0.132 мл, 0.755 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (114 мг, 0.259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной SFC при следующих условиях: препаративная колонка: Chiralpak AD (30x250 мм, 5 мкм); давление BPR: 120 бар; температура колонки: 40°C; скорость потока: 100 мл/мин; подвижная фаза: CO_2/IPA (0.1% DEA) (65/35); длина волны детектора: 220 нм. Фракции собирали с получением:

45-1: пик 1, изомер, элюированный первым, 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид (9.3 мг, 0.016 ммоль, 13.9%). Абсолютная стереохимия при циклопентане неизвестна.

МС (ЭРИ) m/z 575.4 (M+H).

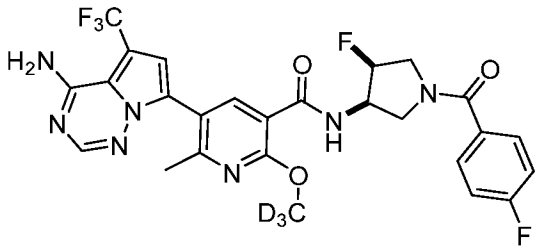
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (dd, *J*=18.3, 2.1 Гц, 1H), 8.55 (br dd, *J*=10.7, 7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.14 - 3.42 (m, 3H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 1H).

45-2: пик 2, изомер, элюированный вторым, 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид (9.7 мг, 0.016 ммоль, 14.5% выход, хиральная чистота: >99%). Абсолютная стереохимия при циклопентане неизвестна.

МС (ЭРИ) m/z 575.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.79 (dd, *J*=19.5, 2.1 Гц, 1H), 8.54 (br dd, *J*=11.4, 7.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.10 - 3.45 (m, 3H), 3.36 - 3.05 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 1H).

Пример 46: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



46A: метил-d3 5-бром-2-(метокси-d3)-6-метилникотинат: к быстро перемешиваемой смеси 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты (1.20 г, 5.17 ммоль) и иодометана-d3 (1.931 мл, 31.0 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли карбонат серебра (7.13 г, 25.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в темноте [закрыта алюминиевой фольгой] в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали до масла. Это вещество загружали на 40 г колонку системы ISCO и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-75% EtOAc в гексанах. Получали метил-d3 5-бром-2-(метокси-d3)-6-метилникотинат (732 мг, 2.64 ммоль, 51.1% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 268.0 (M+H).

46B: (6-(метокси-d3)-5-((метокси-d3)карбонил)-2-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота: дегазированный раствор метил-d3 5-бром-2-(метокси-d3)-6-метилникотината (100 мг, 0.376 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (124 мг, 0.488 ммоль), ацетата калия (59.0 мг, 0.601 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (24.55 мг, 0.030 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Раствор концентрировали с получением вещества, которое использовали как есть.

МС (ЭРИ) m/z 232.1 (M+H).

46C: метил-d3 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинат: дегазированный раствор 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0.356 ммоль), (6-(метокси-d3)-5-((метокси-d3)карбонил)-2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (86 мг, 0.374 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.534 мл, 1.067 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (29.1 мг, 0.036 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением метил-d3 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотината (38.4 мг, 0.099 ммоль, 27.9% выход).

МС (ЭРИ) m/z 388.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

46D: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотиновая кислота, натриевая соль: раствор метил-d3 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотината (38 мг, 0.098 ммоль) и 1 н. раствор NaOH (0.123 мл, 0.123 ммоль) в MeOH (1 мл) нагревали до 100°C в течение 10 мин под воздействием микроволн. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (40 мг, 0.108 ммоль, 110% выход).

МС (ЭРИ) m/z 371.1 (M+H).

46E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотиновой кислоты, натриевой соли (40 мг, 0.108 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (22.06 мг, 0.108 ммоль) и DIPEA (0.057 мл, 0.324 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (57.3 мг, 0.130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали 10% раствором LiCl (2 x 20 мл) и рассолом (20 мл). Органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамида (58.8 мг, 0.106 ммоль, 98%).

МС (ЭРИ) m/z 557.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

46F: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид, TFA: к раствору трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (58 мг, 0.104 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (0.201 мл, 2.61 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с простым эфиром (2 мл). Твердое вещество собирали как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид, TFA (65.5 мг, 0.115 ммоль, 110% выход).

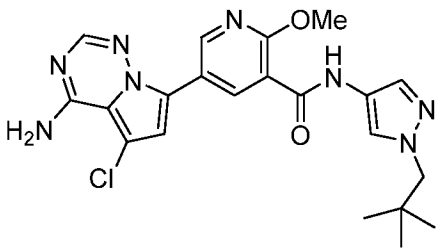
МС (ЭРИ) m/z 457.1 (M+H).

46: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамида, 1.0 TFA (15 мг, 0.026 ммоль), 4-фторбензойной кислоты (3.68 мг, 0.026 ммоль) и основания Хунига (0.016 мл, 0.092 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (13.96 мг, 0.032 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 5 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 28-68% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.2 мг, 9.0 мкмоль, 34%).

МС (ЭРИ) m/z 579.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.36 (m, 1H), 8.15 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 3H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.34 (br d, *J*=5.2 Гц, 3H).

Пример 47: 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-неопентил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



47A: 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразол: смесь 1-иодо-2,2-диметилпропана (0.705 мл, 5.31 ммоль), 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4.42 ммоль) и K_2CO_3 (1222 мг, 8.84 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 70°C в течение 48 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 н. NaOH, водой и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразола (800 мг, 4.37 ммоль, 99% выход) в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

47B: 1-неопентил-1H-пиразол-4-амин: смесь 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 2.73 ммоль) и Pd/C (100 мг, 0.094 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 5 ч. Смесь затем фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением 1-неопентил-1H-пиразол-4-амин (400 мг, 2.61 ммоль, 96% выход) в виде масла.

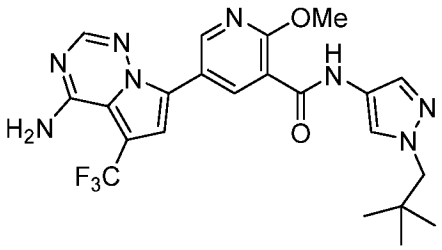
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).

47: смесь 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.063 ммоль), 1-неопентил-1H-пиразол-4-амина (11.50 мг, 0.075 ммоль), BOP (33.2 мг, 0.075 ммоль) и основания Хунига (0.033 мл, 0.188 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и подвергали препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 22-62% B за 22 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-неопентил-1H-пиразол-4-ил)никотинамида (5.9 мг, 0.013 ммоль, 20.73% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 455.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.19 - 10.12 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.79 - 8.66 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 0.92 (s, 9H).

Пример 48: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-неопентил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



48A: 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразол: смесь 1-иодо-2,2-диметилпропана (0.705 мл, 5.31 ммоль), 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4.42 ммоль) и K_2CO_3 (1222 мг, 8.84 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 70°C в течение 48 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 н. NaOH, водой и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразола (800 мг, 4.37 ммоль, 99% выход) в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

48B: 1-неопентил-1H-пиразол-4-амин: смесь 1-неопентил-4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 2.73 ммоль) и Pd/C (100 мг, 0.094 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 5 ч. Смесь затем фильтровали и концентрировали с получением 1-неопентил-1H-пиразол-4-амина (400 мг, 2.61 ммоль, 96% выход) в виде масла.

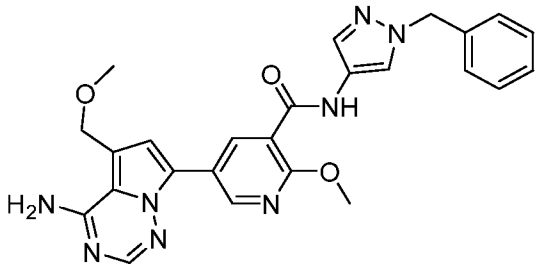
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).

48: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-неопентил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0.057 ммоль), 1-неопентил-1H-пиразол-4-амина (10.41 мг, 0.068 ммоль), BOP (30.0 мг, 0.068 ммоль) и основания Хунига (0.030 мл, 0.170 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 32-72% B за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-неопентил-1H-пиразол-4-ил)никотинамида (12.6 мг, 0.026 ммоль, 45.6% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 489.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.21 - 10.06 (m, 1H), 9.01 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.58 (m, 1H), 8.22 - 8.05 (m, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 0.93 (s, 9H).

Пример 49: 5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



49A: N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминий, бромидная соль: смесь N-((7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия, бромидной соли (3.5 г, 8.20 ммоль) (см. WO 2015054358) и концентрированного гидроксида аммония (11.41 мл, 82 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь затем концентрировали с получением N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N- диэтилэтанаминия, бромидной соли (3.3 г, 7.74 ммоль, 94% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 326.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.00 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.95 - 4.75 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 6H), 1.35 - 1.18 (m, 9H).

49B: 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-*N,N*-диэтилэтанаминия, бромидной соли (40 мг, 0.122 ммоль) и бикарбоната натрия (51.3 мг, 0.611 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (30 мг, 0.117 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 258.9. (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

49C: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамид: смесь 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (500 мг, 2.155 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина, HCl (452 мг, 2.155 ммоль), основания Хунига (1.129 мл, 6.46 ммоль) и BOP (1144 мг, 2.59

ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (750 мг, 1.937 ммоль, 90% выход) в виде масла.

МС (ЭРИ) m/z 388.76 (M+H).

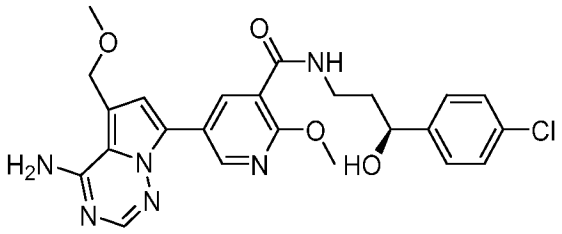
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.76 - 9.34 (m, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 3H).

49: 5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.065 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (19.67 мг, 0.077 ммоль) и ацетата калия (19.01 мг, 0.194 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и смесь три раза дегазировали и снова заполняли N_2, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (16.60 мг, 0.065 ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.097 мл, 0.194 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение еще 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 26-66% B за 20 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (3.4 мг, 7.02 мкмоль, 10.87% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 485.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.27 - 9.99 (m, 1H), 9.07 - 8.84 (m, 1H), 8.85 - 8.59 (m, 1H), 8.27 - 8.02 (m, 1H), 8.09 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.18 - 6.76 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Пример 50: (S)-5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид



50A: 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия (40 мг, 0.122 ммоль) и бикарбоната натрия (51.3 мг, 0.611 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали при 75°C в течение 3 ч. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические вещества промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (30 мг, 0.117 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 258.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

50B: (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (200 мг, 0.862 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (191 мг, 0.862 ммоль), основания Хунига (0.452 мл, 2.59 ммоль) и BOP (457 мг, 1.034 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (300 мг, 0.751 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 400.75 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H).

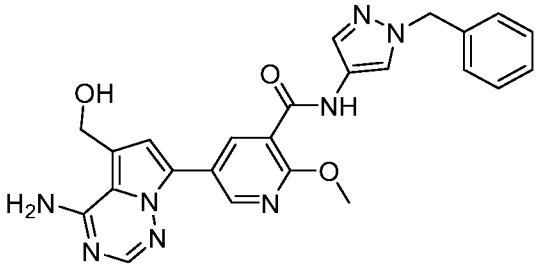
50: (S)-5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид: смесь (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0.075 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (22.87 мг, 0.090 ммоль), ацетата калия (22.10 мг, 0.225 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.13 мг, 7.51 мкмоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2 три раза, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли 7-бром-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (19.30 мг, 0.075

ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.113 мл, 0.225ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.13 мг, 7.51 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение еще 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 24-64% B за 22 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (5.7 мг, 0.011 ммоль, 15.28% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 497.0 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 - 8.70 (m, 2H), 8.58 - 8.24 (m, 1H), 8.11 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.14 - 6.93 (m, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.53 (m, 3H), 4.12 - 3.89 (m, 3H), 3.47 - 3.29 (m, 5H), 2.04 - 1.76 (m, 2H).

Пример 51: 5-(4-амино-5-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



51A: (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол: смесь 7-бром-5-(бромметил)-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (50 мг, 0.154 ммоль) (см. WO 2015054358), бикарбоната натрия (32.3 мг, 0.384 ммоль) в ацетонитриле (3 мл)/воде (0.3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое затем очищали с помощью флэш-хроматографии на системе Biotage, элюируя 40% EtOAc/гексаны, с получением (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (34 мг, 0.130 ммоль, 84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 263.8 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H).

51B: (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол: смесь (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (130 мг, 0.495 ммоль) и гидроксида аммония (0.19 мл, 4.95 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем концентрировали с получением (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (120 мг, 0.494 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 245.0 (M+H).

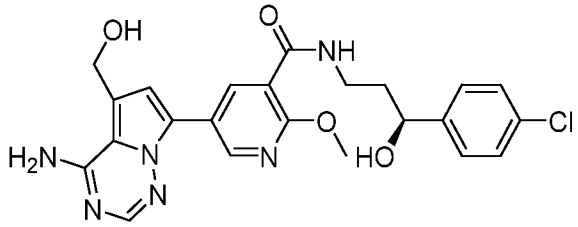
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.01 - 7.84 (m, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 2H).

51: смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0.077 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (23.61 мг, 0.093 ммоль) и ацетата калия (22.81 мг, 0.232 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.33 мг, 7.75 мкмоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2 три раза, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол (22.60 мг, 0.093 ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.116 мл, 0.232 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.33 мг, 7.75 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 18-58% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 4-43% B за 26 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (3.0 мг, 8.24%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 471.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.28 - 10.09 (m, 1H), 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 5H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 2H), 4.91 - 4.57 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).

Пример 52: (S)-5-(4-амино-5-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид



52A: (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол: смесь 7-бром-5-(бромметил)-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (50 мг, 0.154 ммоль) и бикарбоната натрия (32.3 мг, 0.384 ммоль) в ацетонитриле (3 мл)/воде (0.3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на системе Biotage, элюируя 40% EtOAc/гексаны, с получением (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (34 мг, 0.130 ммоль, 84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 263.8 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H).

52B: (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол: смесь (7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (130 мг, 0.495 ммоль) и гидроксида аммония (0.19 мл, 4.95 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем концентрировали с получением (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (120 мг, 0.494 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 245.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.84 (m, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 2H).

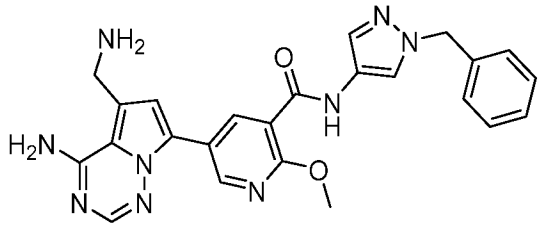
52: смесь (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0.075 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (22.87 мг, 0.090 ммоль), ацетата калия (22.10 мг, 0.225 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова

заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.13 мг, 7.51 мкмоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2 три раза. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанол (21.89 мг, 0.090ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.113 мл, 0.225ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.13 мг, 7.51 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение еще 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (3.4 мг, 7.04 мкмоль, 9.38% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 493.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.10 - 5.96 (m, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H).

Пример 53: 5-(4-амино-5-(аминометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



53A: 5-(аминометил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия, бромидной соли (70 мг, 0.172 ммоль) и концентрированного гидроксида аммония (0.5 мл, 12.84 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(аминометил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 243.9 (M+H).

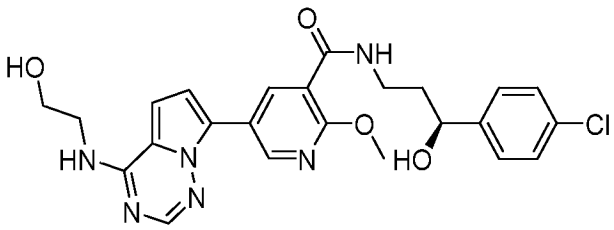
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 6.96 s, 1H), 4.33 (s, 2H).

53: смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.065 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (19.67 мг, 0.077 ммоль), ацетата калия (19.01 мг, 0.194 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2 три раза. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли 5-(аминометил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (15.63 мг, 0.065 ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.097 мл, 0.194 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 6-46% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(аминометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (8.7 мг, 0.019 ммоль, 28.7% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 470.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.25 - 10.07 (m, 1H), 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.42 - 5.23 (m, 2H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 4.08 (s, 3H).

Пример 54: S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-5-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид:



54A: пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол: к перемешанному раствору метил 1-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (3 г, 21.41 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли формамидин ацетат (22.29 г, 214 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакцию выпаривали досуха. Смесь разбавляли EtOAc и промывали

водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое промывали простым эфиром с получением пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (2.6 г, 19.24 ммоль, 90% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 136.0 (M+H).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.41 (m, 1H), 6.98 - 6.73 (m, 1H), 6.63 - 6.40 (m, 1H).

54B: 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол: к смеси пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (2.8 г, 20.72 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (20 мл) с последующим медленным добавлением NBS (3.32 г, 18.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Насыщенный водный $NaHCO_3$ добавляли к реакционной смеси. Смесь экстрагировали EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 х). Органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (3.9 г, 18.22 ммоль, 88% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 214.0 (M+H).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.19 - 11.66 (m, 1H), 8.50 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.35 (m, 1H).

54C: 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин: смесь 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (3.9 г, 18.22 ммоль), $POCl_3$ (5.10 мл, 54.7 ммоль) и основания Хунига (3.18 мл, 18.22 ммоль) в $PhCH_3$ (50 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и охлаждали до 0°C. Насыщенный водный $NaHCO_3$ добавляли, и образовывался светло-коричневый осадок. Осадок отделяли путем фильтрования, промывая водой и высушивая под вакуумом, с получением 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (3.7 г, 15.92 ммоль, 87% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 233.8 (M+H).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.51 - 8.33 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H).

54D: 2-((7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)этанол: смесь 2-аминоэтанола (0.286 мл, 4.73 ммоль), 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1 г, 4.30 ммоль) и основания Хунига (0.902 мл, 5.16 ммоль) в THF (10 мл) нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали разбавленной HCl и водой. Органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 2-((7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)этанола (1 г, 3.89 ммоль, 90% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 258.9 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.21 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 6.85 - 6.60 (m, 2H), 6.17 - 5.80 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H).

54E: 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотиновая кислота: смесь метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (100 мг, 0.341 ммоль) и 1 н. NaOH (1.706 мл, 1.706 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали, и pH доводили до 5, применяя 1 н. HCl. Полученное в результате белое твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотиновой кислоты в виде целевого соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.08 - 8.77 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

54F: (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: смесь 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотиновой кислоты (30 мг, 0.107 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола, HCl (23.87 мг, 0.107 ммоль), основания Хунига (0.056 мл, 0.322 ммоль) и BOP (57.0 мг, 0.129 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (40 мг, 0.090 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 367.0 (M+H).

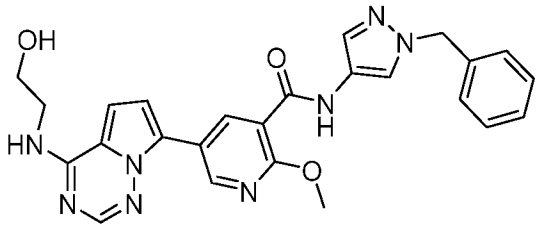
54: смесь (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (40 мг, 0.090 ммоль), 2-((7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)этанола (23.02 мг, 0.090 ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.134 мл, 0.269 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К реакционной смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (7.31 мг, 8.95 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 18-58% B за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-5-(4-

((2-гидроксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамида (16.9 мг, 0.034 ммоль, 38.0% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 497.3 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.82 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.51 - 8.33 (m, 1H), 8.29 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 2.06 - 1.81 (m, 2H).

Пример 55: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид



55A: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамид: смесь 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (500 мг, 2.155 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина, HCl (452 мг, 2.155 ммоль), основания Хунига (1.129 мл, 6.46 ммоль) и BOP (1144 мг, 2.59 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (750 мг, 1.937 ммоль, 90% выход) в виде масла.

МС (ЭРИ) m/z 388.8 (M+H).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.76 - 9.34 (m, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 3H).

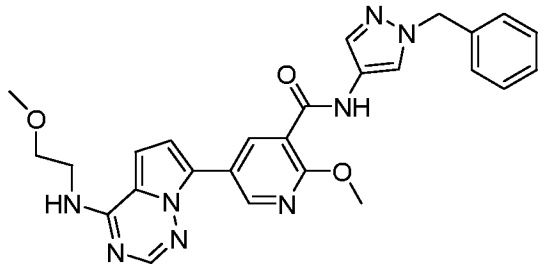
55: смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0.077 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (23.61 мг, 0.093 ммоль) и ацетата калия (22.81 мг, 0.232 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.33 мг, 7.75 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли 2-((7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)этан-1-ол (23.90 мг, 0.093 ммоль) и фосфат калия трехосновный (0.116 мл, 0.232 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. К смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (6.33 мг, 7.75 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение еще 12 ч. Смесь затем фильтровали и очищали с помощью препаративной

ВЭЖХ с получением N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамида (2 мг, 4.13 мкмоль, 5.33% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 485.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.20 - 10.02 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.40 - 5.20 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.73 - 3.50 (m, 4H).

Пример 56: N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4-((2-метоксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотинамид



56A: 7-бром-N-(2-метоксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь 2-метоксиэтанамина (71.1 мг, 0.946 ммоль), 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (200 мг, 0.860 ммоль), основания Хунига (0.180 мл, 1.032 ммоль) в THF (5 мл) нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой. Коричневое твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 7-бром-N-(2-метоксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (199 мг, 0.734 ммоль, 85% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 272.92 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

56B: 2-метокси-5-(4-((2-метоксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновая кислота: к раствору 7-бром-N-(2-метоксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (130 мг, 0.480 ммоль) и метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (141 мг, 0.480 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (0.719 мл, 1.439 ммоль) (2 М в H_2O). После барботирования азота через смесь в течение 5 мин, добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (39.2 мг, 0.048 ммоль). Барботирование азота продолжали в течение дополнительных 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора.

Добавляли NaOH (0.240 мл, 2.398 ммоль) (10 М в воде), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол добавляли, и твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 2-метокси-5-(4-((2-метоксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (100 мг, 61%) в виде рыжеватого твердого вещества.

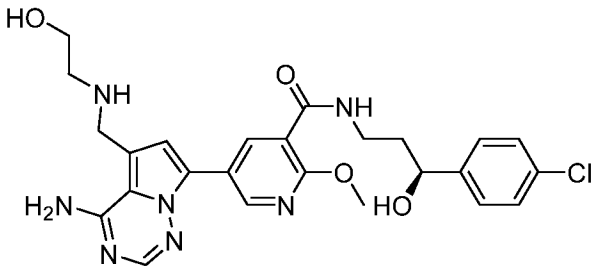
МС (ЭРИ) m/z 344.03 (M+H).

56: смесь 2-метокси-5-(4-((2-метоксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотиновой кислоты (20 мг, 0.058 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (12.11 мг, 0.070 ммоль), BOP (30.9 мг, 0.070 ммоль) и основания Хунига (0.031 мл, 0.175 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 8-48% B за 20 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-5-(4-((2-метоксиэтил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)никотинамида (9.4 мг, 0.019 ммоль, 32.4% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 499.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H).

Пример 57: (S)-5-(4-амино-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид:



57A: N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминий, бромидная соль: смесь N-((7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия, бромидной соли (3.5 г, 8.20 ммоль) и концентрированного гидроксида аммония (11.41 мл, 82 ммоль) в диоксане (10 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь затем концентрировали с получением N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия, бромидной соли (3.3 г, 7.74 ммоль, 94% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 326.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.00 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.95 - 4.75 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 6H), 1.35 - 1.18 (m, 9H).

57B: 2-(((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)амино)этан-1-ол: смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия (40 мг, 0.122 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ола (0.1 мл, 1.222 ммоль) в диоксане (1 мл) нагревали при 75°C в течение 72 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 2-(((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)амино)этан-1-ола (26 мг, 0.091 ммоль, 74.3% выход) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 287.8 (M+H).

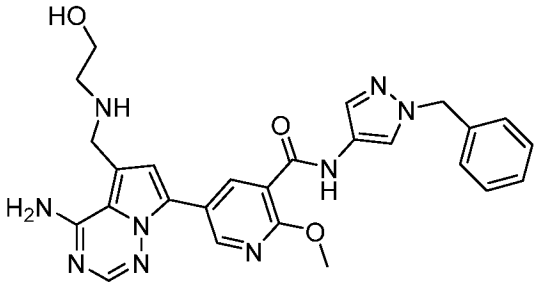
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.73 (m, 1H), 6.67 - 6.35 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 2H).

57: смесь (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.063 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (19.06 мг, 0.075 ммоль) и ацетата калия (18.42 мг, 0.188 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.11 мг, 6.26 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли фосфат калия трехосновный (0.094 мл, 0.188 ммоль), 2-(((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)амино)этан-1-ол (17.90 мг, 0.063 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.11 мг, 6.26 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2 и нагревали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-5-(4-амино-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (9.7 мг, 0.018 ммоль, 29.5% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 526.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.47 - 8.28 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H).

Пример 58: 5-(4-амино-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид:

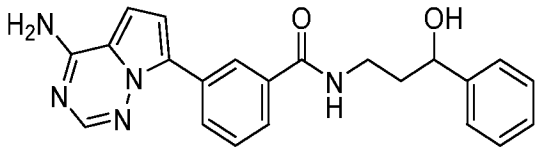


Смесь N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-бром-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.065 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (19.67 мг, 0.077 ммоль), ацетата калия (19.01 мг, 0.194 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и реакционную смесь три раза дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли 2-(((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)амино)этан-1-ол (18.47 мг, 0.065 ммоль), 2 М фосфата калия трехосновного (0.097 мл, 0.194 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 1-41% B за 25 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамида (11.1 мг, 0.022 ммоль, 33.5% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 514.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.24 - 10.06 (m, 1H), 8.96 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.57 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 5.39 - 5.23 (m, 2H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.17 - 2.98 (m, 2H).

Пример 59: 3-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)бензамид:



59A: смесь 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.200 г, 0.939 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (0.279 г, 1.127 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (1.408 мл, 2.82 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (4.0 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3x). Добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (0.069 г, 0.094 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2x). Реакционную смесь немедленно погружали в масляную баню при 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли водой (2 мл) с последующим добавлением 1 н. водной соляной кислоты (2 мл), что привело к выпадению осадка. Твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и высушивали под пониженным давлением с получением 3-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.117 г, 0.460 ммоль, 49.0% выход) в виде серого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 255.1 (M+H).

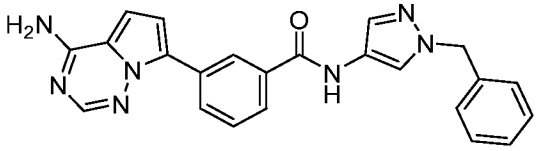
59: смесь 3-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.025 г, 0.098 ммоль), 3-амино-1-фенилпропан-1-ола (0.022 г, 0.147 ммоль), основания Хунига (0.052 мл, 0.295 ммоль) и BOP (0.048 г, 0.108 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-55% B за 20 минут, затем 3-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (34.0 мг, 87 мкмоль, 88%).

МС (ЭРИ) m/z 388.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.53 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 - 7.65 (m, 3H), 7.54 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H).

Пример 60: 3-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)бензамид:

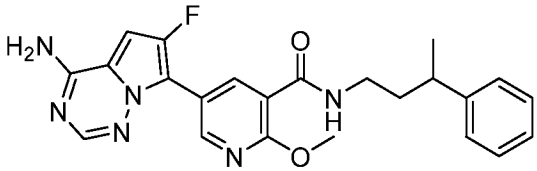


Смесь 3-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензойной кислоты (0.025 г, 0.098 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (0.026 г, 0.147 ммоль), основания Хунига (0.052 мл, 0.295 ммоль) и BOP (0.048 г, 0.108 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% B за 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (30.0 мг, 72 мкмоль, 73%).

МС (ЭРИ) m/z 410.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.69 - 10.42 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 7.16 - 6.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H).

Пример 61: 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-фенилбутил)никотинамид:



61A: смесь 7-бром-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.131 г, 0.569 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (0.200 г, 0.682 ммоль), трифосфата калия (2 M в воде) (0.853 мл, 1.706 ммоль) и диоксана (4.0 мл) дегазировали с помощью вакуума и азота (3 x). Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.046 г, 0.057 ммоль), и реакционную смесь дегазировали (2 x). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и рассолом. Органический слой собирали, и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным

давлением. Продукт растирали с дихлорметаном, обрабатывали ультразвуком и выделяли с получением метил 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (0.052 г, 0.164 ммоль, 28.8% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 318.1 (M+H).

61B: гетерогенную смесь метил 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (0.052 г, 0.164 ммоль) и гидроксида лития, H_2O (6.88 мг, 0.164 ммоль) в смеси метанола (1 мл), тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0.500 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток хорошо высушивали с получением 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0.051 г, 0.164 ммоль, 100% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

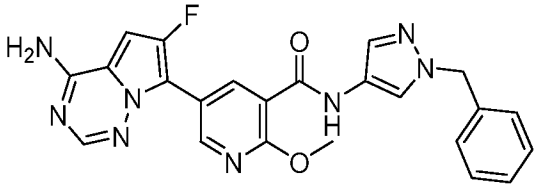
МС (ЭРИ) m/z 304.1 (M+H).

61: смесь 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0.025 г, 0.081 ммоль), 3-фенилбутан-1-амина (0.018 г, 0.121 ммоль), основания Хунига (0.042 мл, 0.242 ммоль) и BOP (0.039 г, 0.089 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% B за 20 минут, затем 8-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (10.4 мг, 24 мкмоль, 29%).

МС (ЭРИ) m/z 435.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 8.29 (br t, *J*=5.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.32 - 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 1.82 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.23 (br d, *J*=6.9 Гц, 3H).

Пример 62: 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид

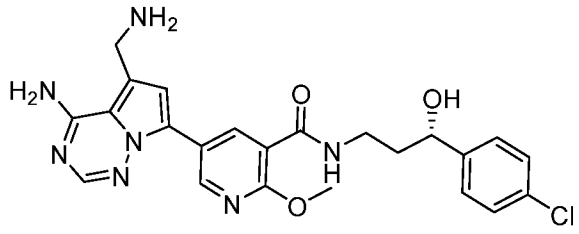


Смесь 5-(4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0.025 г, 0.081 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (0.021 г, 0.121 ммоль), основания Хунига (0.042 мл, 0.242 ммоль) и BOP (0.039 г, 0.089 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (11.2 мг, 23 мкмоль, 29%).

МС (ЭРИ) m/z 459.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

Пример 63: (S)-5-(4-амино-5-(аминометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид



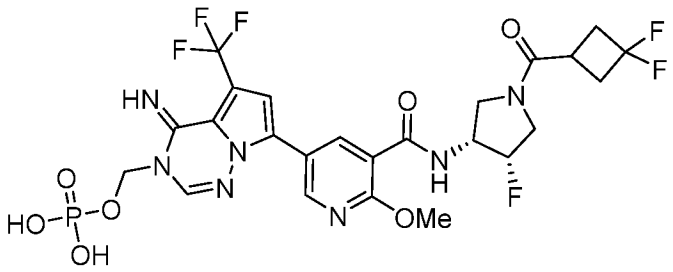
Смесь (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.063 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (19.67 мг, 0.077 ммоль), ацетата калия (19.01 мг, 0.194 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль), и раствор три раза дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5-(аминометил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (15.14 мг, 0.063 ммоль), фосфат калия трехосновный (0.097 мл, 0.194 ммоль) (2 М в воде) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.27 мг, 6.46 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях:

колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 7-47% B за 20 минут, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-5-(4-амино-5-(аминометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (4.7 мг, 9.75 мкмоль, 16% выход).

МС (ЭРИ) m/z 482.0 (M+H).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.10 - 8.84 (m, 1H), 8.82 - 8.54 (m, 1H), 8.50 - 8.31 (m, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H).

Пример 64: (7-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)-4-имино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-3(4H)-ил)метил дигидрофосфат:



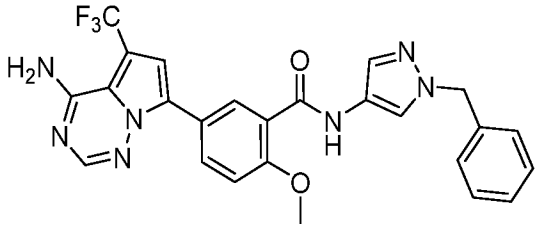
К смеси 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (300 мг, 0.538 ммоль), иодида калия (313 мг, 1.884 ммоль) и карбоната калия (223 мг, 1.614 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (487 мг, 1.884 ммоль), и смесь нагревали при 55°C в течение 15 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали около 100 мл ацетонитрила. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Полученное желтое масло растворяли в 3 мл ацетона и 3 мл воды. Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Раствор поменял цвет с желтого на светло-желтый. Смесь затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ: препаративная колонка: Waters Sunfire C18 OBD, 5 мм, 30 x 150 мм, растворитель A: 10% MeCN/90% вода, 0.1% TFA; растворитель B: 90% MeCN/10% вода, 0.1% TFA; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: 10% B – 60% B за 15 мин, 60% B-100% B за 0.5 мин, затем удерживание при 100% B в течение 3.5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и

высушивали путем лиофилизации с получением (7-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)-4-имино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-3(4H)-ил)метил дигидрофосфата (145 мг, 0.217 ммоль, 56.5% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 668.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 2H), 5.43 - 5.22 (m, 1H), 4.98 - 4.74 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 4H).

Пример 65: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксибензамид



65A: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксибензойная кислота: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0.712 ммоль) и 5-бороно-2-метоксибензойной кислоты (167 мг, 0.854 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли фосфат калия трехосновный (1.067 мл, 2.135 ммоль) (2 М в H_2O). Реакционную смесь дегазировали барботированием азота (5 мин). Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58.1 мг, 0.071 ммоль), и барботирование азота продолжали в течение еще 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 12 ч. Метанол добавляли, и твердое вещество выделяли с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксибензойной кислоты (160 мг, 0.431 ммоль, 60.6% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 353.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 8.46 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.6 Гц, 2H), 4.01 (s, 3H).

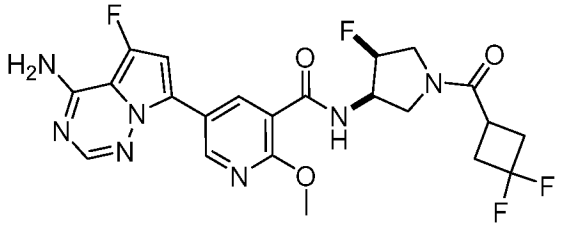
65: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксибензойной кислоты (20 мг, 0.057 ммоль) и 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (14.75 мг, 0.085 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.030 мл, 0.170 ммоль) и BOP (27.6 мг, 0.062 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с

10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-75% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксибензамида (1.5 мг, 0.020 ммоль, 35%).

МС (ЭРИ) m/z 508.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) d 10.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 6H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (s, 2H).

Пример 66: 5-{4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

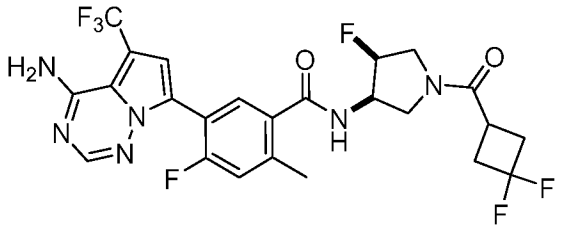


К раствору 5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 1.0 TFA (14 мг, 0.028 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (3.79 мг, 0.028 ммоль) и DIPEA (0.017 мл, 0.097 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (14.76 мг, 0.033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 9-49% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-{4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида, TFA (8.7 мг, 0.013 ммоль, 46%).

МС (ЭРИ) m/z 508.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.54 (br dd, J=7.0, 4.9 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.99 - 3.23 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 4H).

Пример 67: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензамид



67A: метил 5-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат: дегазированный раствор метил 4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (174 мг, 0.591 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.806 мл, 1.611 ммоль), аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (43.9 мг, 0.054 ммоль) и 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (280 мг, 0.537 ммоль) в DMF (10 мл) разделяли на 4 равные порции, которые перемешивали при 135°C в течение 60 мин под воздействием микроволн. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), затем промывали 10% раствором хлорида лития (50 x 2 мл) и рассолом (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали сырое вещество, которое очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 80/20) с получением метил 5-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (232.5 мг, 0.359 ммоль, 66.9% выход).

МС (ЭРИ) m/z 609.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 5H), 6.87 (d, J=8.6 Гц, 5H), 4.64 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.71 (s, 3H).

67B: метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат: раствор метил 5-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (232 мг, 0.381 ммоль) в TFA (2 мл) нагревали до 130°C в течение 25 мин под воздействием микроволн. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (50 мл). Органические вещества промывали 1.5 М раствором Na_2HPO_4 (20 мл x 2), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением сырого вещества, которое очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя гексанами/EtOAc (от 100/0 до 20/80) с получением метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (151 мг, 0.398 ммоль, 104% выход).

МС (ЭРИ) m/z 375.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, J=11.3 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

67C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат натрия, натриевая соль: раствор метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (151 мг, 0.410 ммоль) и 1 М раствора NaOH (0.615 мл, 0.615 ммоль) в MeOH (2 мл) нагревали до 100°C под воздействием микроволн в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата натрия, натриевой соли (151 мг, 0.401 ммоль, 98% выход).

67D: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты, натриевой соли (151 мг, 0.426 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (96 мг, 0.469 ммоль) и DIPEA (0.223 мл, 1.279 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли BOP (226 мг, 0.511 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), затем промывали 10% раствором хлорида лития (30 x 2 мл) и рассолом (30 мл). Органические вещества высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали сырое вещество, которое очищали на колонке с силикагелем с помощью гексанов/EtOAc (от 100/0 до 20/80) с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (163.7 мг, 0.303 ммоль, 71.1% выход).

МС (ЭРИ) m/z 542.1 (M+H).

67E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, TFA: раствор трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (163.7 мг, 0.303 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с простым эфиром (10 мл). Твердое вещество собирали как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, TFA (150 мг, 0.271 ммоль, 89% выход).

МС (ЭРИ) m/z 441.0.

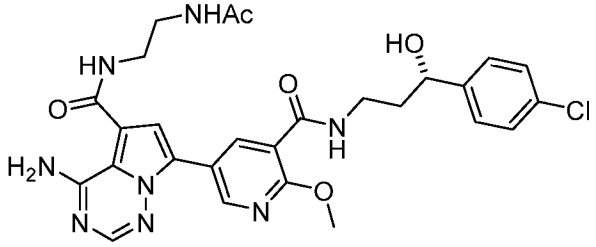
67: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, TFA (15 мг, 0.027 ммоль), 3,3-

дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (4.05 мг, 0.030 ммоль) и DIPEA (0.024 мл, 0.135 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (14.36 мг, 0.032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 26% B, 26-66% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован МС и УФ-сигналами. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензамида (6.4 мг, 0.011 ммоль, 42%).

МС (ЭРИ) m/z 559.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.56 (br dd, J=14.6, 7.1 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 2.44 (d, J=2.7 Гц, 3H).

Пример 68: 5-{4-амино-5-[(2-ацетамидоэтил)карбамоил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



68A: (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид: раствор 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (0.50 г, 2.155 ммоль), BOP (1.144 г, 2.59 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (0.527 г, 2.370 ммоль) и триэтиламина (1.051 мл, 7.54 ммоль) в DMF (10.77 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. DMF удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc и 10% водный раствор LiCl. Слои разделяли, и слой EtOAc промывали 10% водным раствором LiCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали под вакуумом с получением рыжевато-коричневого масла (1.56 г). Сырой продукт растворяли в CH_2Cl_2 и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Teledyne-Isco RediSep Rf, 24 г колонка; элюируя 0-100% EtOAc в гексанах) с получением (S)-5-бром-N-(3-(4-

хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (0.785 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 402.9 (M+H).

68B: (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: смесь (S)-5-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (0.7847 г, 1.963 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.598 г, 2.356 ммоль) и ацетата калия (0.289 г, 2.95 ммоль) в диоксане (9.67 мл) дегазировали (4x) вакуумом/азотом. Добавляли аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (0.160 г, 0.196 ммоль), и смесь снова дегазировали с помощью вакуума/азота (2x). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 80°C и перемешивали на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через целит, промывая диоксаном. Фильтрат выпаривали досуха под вакуумом. Добавляли простой эфир с последующей 2-минутной обработкой ультразвуком. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением коричневого масла (1.57 г). Неочищенное вещество растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через 25 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной. С помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 40 г колонка; элюируя 0-100% EtOAc в гексанах) получали (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид (0.492 г, 1.102 ммоль, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 447.1/449.1 (M+H).

68C: этил (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилат: смесь этил 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (0.262 г, 0.92 ммоль) и (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (0.4921 г, 1.102 ммоль) в трифосфате калия (2.0 М водный раствор) (1.380 мл, 2.76 ммоль) дегазировали N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (0.075 г, 0.092 ммоль) с последующей дегазацией. Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл). Слои разделяли, и органические вещества промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 x) и рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением масла (0.48 г). Неочищенное вещество суспендировали в простом эфире и обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали

простым эфиром и высушивали под вакуумом с получением бледно-зеленого твердого вещества. Вещество растирали с метанолом (включая эфирный фильтрат, очищенный от эфира) с получением этил (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (0.327 г, 0.623 ммоль, 68%) в виде светло-серого порошка.

МС (ЭРИ) m/z 525.0/527.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.25 - 9.11 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.9 Гц, 1H), 4.72 (br d, J=3.2 Гц, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.39 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.01 - 1.73 (m, 2H), 1.37 (br t, J=7.0 Гц, 3H).

68D: (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновая кислота: густую суспензию этил (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (0.327 г, 0.623 ммоль) в THF (1.87 мл), этанола (1.87 мл) и гидроксида натрия (1.0 н.) (1.869 мл, 1.869 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погружали в ледяную баню при 0°C и медленно добавляли 1 н. HCl до pH 7. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Фильтрат концентрировали под вакуумом для удаления этанола и THF, и вторую порцию собирали и объединяли с первой порцией. Твердое вещество суспендировали в простом эфире, обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут, собирали фильтрованием, промывали простым эфиром и высушивали под вакуумом с получением (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновой кислоты (0.241 г, 0.485 ммоль, 78%) в виде светло-рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 497.0/499.0 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.92 - 9.58 (m, 1H), 8.85 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.75 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.51 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 1.86 (dt, J=14.6, 7.2 Гц, 2H).

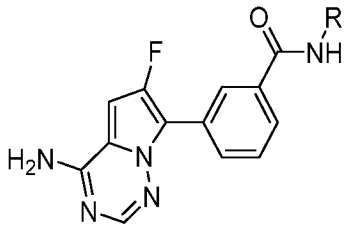
68: раствор (S)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновой кислоты (10.0 мг, 0.020 ммоль), BOP (10.68 мг, 0.024 ммоль), N-(2-аминоэтил)ацетамида (2.261 мг, 0.022 ммоль) и триэтиламина (9.82 мкл, 0.070 ммоль) в DMF (201 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Сырое вещество очищали с

помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 18-58% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-N-(2-ацетамидоэтил)-4-амино-7-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамида (3.3 мг, 28%).

МС (ЭРИ) m/z 581.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.46 - 10.18 (m, 1H), 8.94 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.75 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.04 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.71 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.25 (q, J=6.3 Гц, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.83 (s, 3H).

Таблица 1. Соединения в Таблице 1 получали способами, подробно изложенными в Примерах 4 и 61. Соединения являются рацемическими.



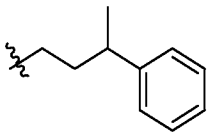
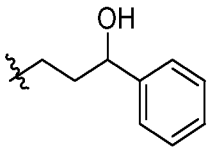
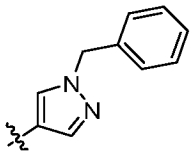
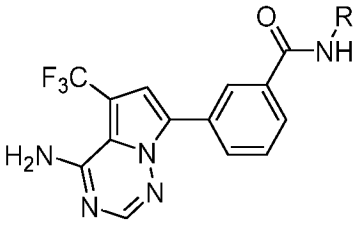
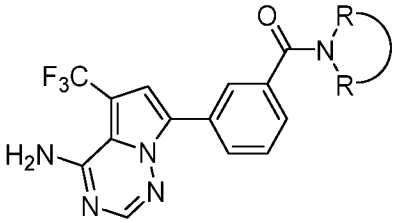
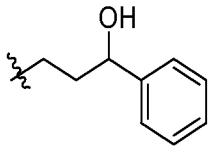
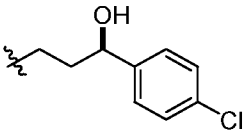
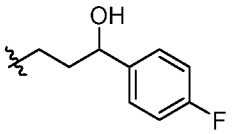
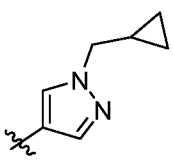
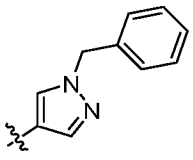
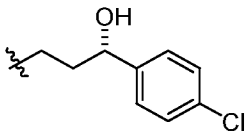
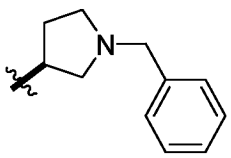
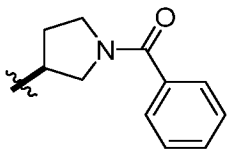
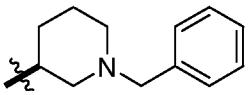
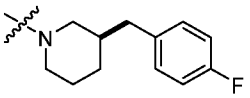
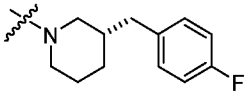
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
69	3-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)бензамид		404.2	8.50 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (br s, 2H), 7.78 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H)
70	3-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)бензамид		405.9	8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)
71	3-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)бензамид		428.2	10.64 - 10.58 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.06 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 2H)

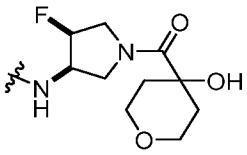
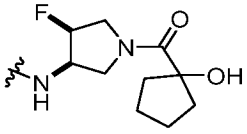
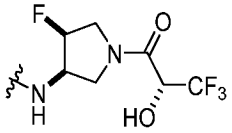
Таблица 2. Соединения в Таблице 2 получали способами, подробно изложенными в Примере 2. В тех случаях, когда был получен третичный амид, будет изображен весь амин. Когда диастереомеры были разделены, они включены в виде отдельных данных.

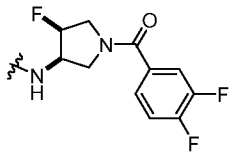
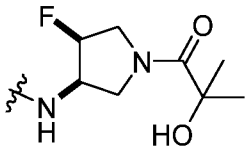
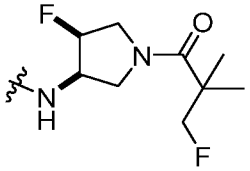
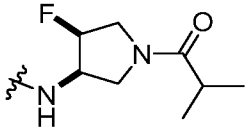



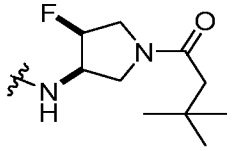
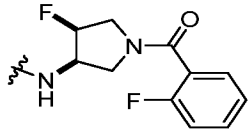
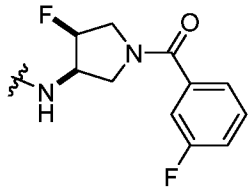
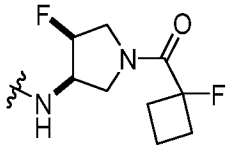
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
72	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)бензамид		455.9	8.55 (br t, J=5.1 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H)
73	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]бензамид		489.9	8.55 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.83 (br d, J=5.3 Гц, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.38 (br s, 4H), 4.66 (br s, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H) (пики потеряны с подавлением растворителя)
74	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]бензамид		474.2	8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (br t, J=8.8 Гц, 2H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.49 - 3.29 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)
75	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]бензамид		441.9	10.56 - 10.52 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 3.96 (br d, J=7.1 Гц, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.58 - 0.50 (m, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 2H)

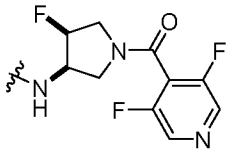
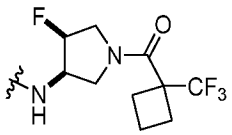
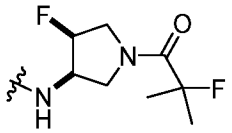
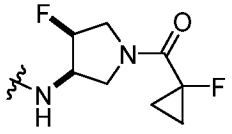
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
76	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)бензамид, 2 TFA		478.3	10.62 - 10.53 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 5H), 5.32 (s, 2H)
77	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]бензамид		490.1	8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (br s, 4H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H)
78	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]бензамид		481.2	8.57 (br d, J=6.9 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.82 (br dd, J=13.1, 7.1 Гц, 1H)
79	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-бензоилпирролидин-3-ил]бензамид		494.9	8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 2H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 7H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 1H)

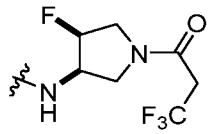
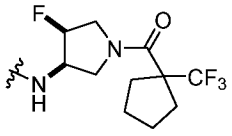
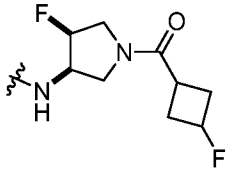
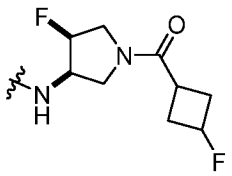
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
80	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-бензилпиперидин-3-ил]бензамид		495.1	8.35 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H)
81	7-{3-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]фенил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		498.2	8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.42 - 4.14 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 1H)
82	7-{3-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]фенил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		497.9	8.16 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.54 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)

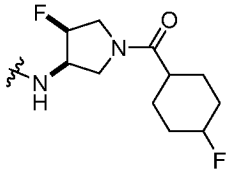
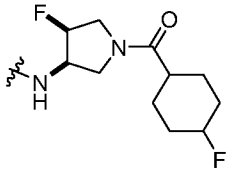
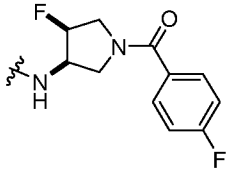
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
83	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-гидроксиоксан-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		537.4	8.77 - 8.65 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.35 - 5.10 (m, 1H), 4.68 - 4.48 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.10 (m, 5H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.44 (m, 2H); 1 CH пирролидина не наблюдался полностью из-за подавления воды
84	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		521.2	8.75 (br dd, J=18.9, 6.7 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.62 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.37 - 3.67 (m, 3H), 3.52 (br t, J=11.0 Гц, 1H), 2.12 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.50 (m, 6H)
85	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		535.3	8.79 (br dd, J=16.2, 7.0 Гц, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 - 6.80 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.21 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H)

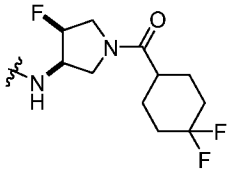
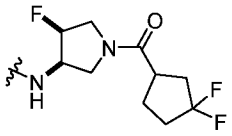
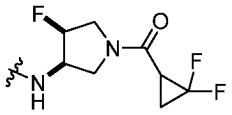
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
86	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		549.2	8.75 - 8.52 (m, 1H), 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.88 (br d, J=15.4 Гц, 1H), 7.60 (br s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 5.48 - 5.08 (m, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 1H), 4.08 - 3.59 (m, 4H)
87	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		495.1	8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.41 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 3.42 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 6H); подавление воды закрывает один CH пирролидина
88	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		511.1	8.59 (br d, J=6.2 Гц, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.53 (br s, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 4.09 - 3.57 (m, 3H), 1.25 (br s, 3H), 1.23 (br s, 3H); подавление воды закрывает один CH пирролидина
89	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		479.1	8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 1.02 (br s, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
90	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-диметилбутаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид, TFA		506.9	8.68 - 8.53 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.61 (br t, J=7.7 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.07 - 3.48 (m, 4H), 2.28 - 2.07 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)
91	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		531.1	8.73 - 8.51 (m, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (br dd, J=18.1, 7.7 Гц, 1H), 8.13 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 3.50 (m, 4H)
92	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		531.1	8.75 - 8.51 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (br d, J=6.2 Гц, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 4.08 - 3.60 (m, 4H)
93	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		509.1	8.63 (br d, J=5.3 Гц, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 3.99 - 3.55 (m, 4H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 1.88 (br dd, J=10.1, 3.9 Гц, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
94	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		550.0	8.78 - 8.57 (m, 3H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (br dd, J=17.5, 7.7 Гц, 1H), 8.10 (br d, J=11.8 Гц, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (br d, J=19.7 Гц, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 4H)
95	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пирролидин-3-ил]бензамид		559.2	8.62 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.1 Гц, 1H), 7.62 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 3.87 - 3.52 (m, 4H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.81 (br d, J=9.5 Гц, 1H)
96	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		497.1	8.72 (br dd, J=16.2, 7.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 1H), 4.24 - 3.36 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 6H).
97	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		495.2	8.75 (br dd, J=18.8, 6.9 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.63 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.29 - 3.29 (m, 4H), 1.46 - 1.08 (m, 4H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
98	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		519.2	8.67 (br dd, J=18.7, 6.9 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.62 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H).
99	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(трифторметил)циклопентанкарбонил]пирролидин-3-ил]бензамид		573.2	8.74 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.62 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 1H), 4.29 - 3.29 (m, 4H), 2.46 - 1.48 (m, 8H).
100	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		509.0	8.78 - 8.65 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.41 - 4.99 (m, 2H), 4.83 - 4.54 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 3H)
101	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		509.0	8.68 - 8.54 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 5.12 - 4.87 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.15 (m, 2H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
102	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		537.2	8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.62 (td, J=7.6, 3.1 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.95 - 4.54 (m, 2H), 4.05 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 3.98 - 3.48 (m, 3H), 3.17 (d, J=5.2 Гц, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.43 (m, 5H); 1 CH пирролидина не наблюдался из-за подавления воды
103	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		537.3	8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.40 (m, 2H), 4.04 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.06 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.32 (m, 4H)
104	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		531.4	8.74 - 8.50 (m, 1H), 8.49 - 8.35 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.52 (br s, 1H), 7.28 (br t, J=8.8 Гц, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.83 (br d, J=17.5 Гц, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
105	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		555.4	8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (td, J=7.6, 4.6 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 4.06 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.36 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.05 (br s, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.58 (br d, J=6.4 Гц, 2H)
106	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		541.2	8.62 (br dd, J=17.6, 6.9 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.62 (td, J=7.7, 3.5 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.44 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.58 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 1H)
107	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		513.3	8.87 - 8.72 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 2.6 Гц, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)

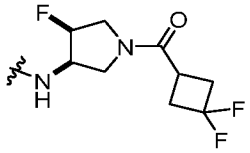
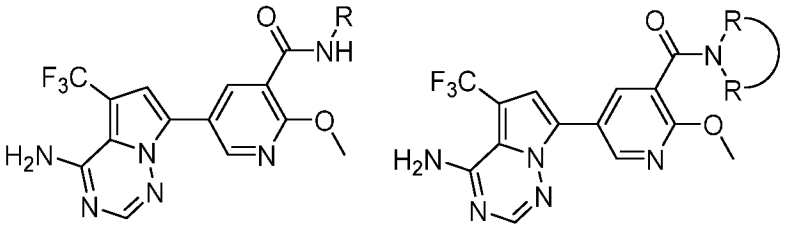
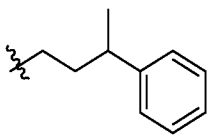
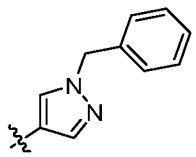
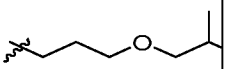
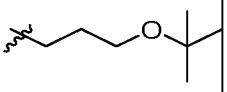
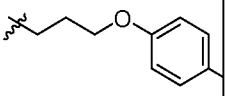
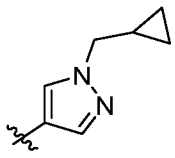
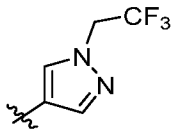
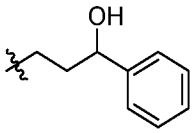
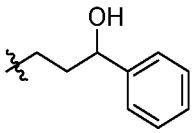
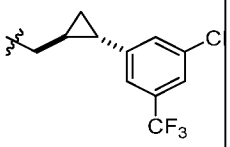
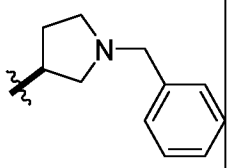
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
108	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		527.0	8.76 (br dd, J=19.2, 7.0 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (td, J=7.8, 2.1 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 1H), 3.90 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H)

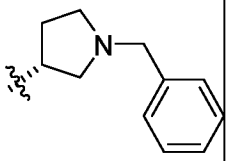
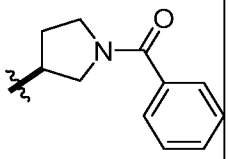
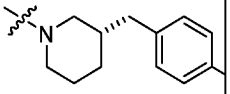
Таблица 3. Соединения в Таблице 3 получали способами, подробно изложенными в Примере 31. В тех случаях, когда был получен третичный амид, будет изображен весь амин. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных.

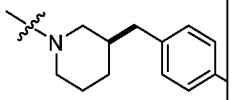
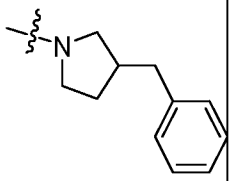
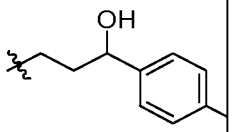
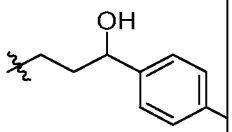


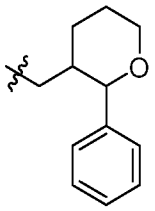
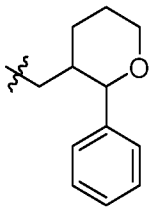
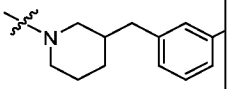
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
109	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		484.9	8.92 - 8.85 (m, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 3H)
110	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		509.1	10.30 (s, 1H), 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 3H)

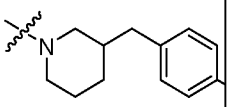
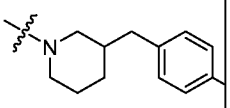
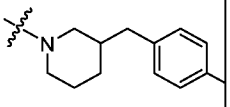
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
111	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[3-(2-метилпропокси)пропил]пиридин-3-карбоксамид		466.9	8.86 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.43 (t, J=6.1 Гц, 1H), 3.36 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.14 (d, J=6.6 Гц, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Гц, 6H).
112	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(трет-бутокси)пропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		466.9	8.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.75 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.71 (t, J=6.4 Гц, 2H), 1.14 (s, 9H).
113	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		505.2	8.88 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.45 (t, J=5.4 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.96 (dd, J=8.9, 4.3 Гц, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H).
114	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		472.9	10.33 - 10.27 (m, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.96 (d, J=7.1 Гц, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 0.60 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (br d, J=4.5 Гц, 2H)
115	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид		501.1	10.49 - 10.39 (m, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 3H)

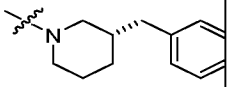
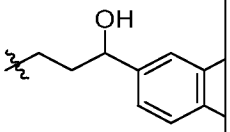
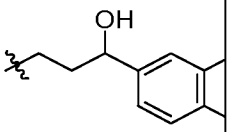
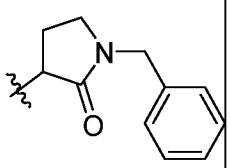
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
116	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		487.1	8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H)
117	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		487.2	8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H)
118	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{[(1S,2S)-2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]циклопропил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		619.3	8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.22 (d, J=4.0 Гц, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.23 (br. s., 2H), 1.14 (d, J=5.2 Гц, 1H).
119	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		512	8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.39 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (br d, J=3.6 Гц, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.72 (br d, J=6.1 Гц, 1H)

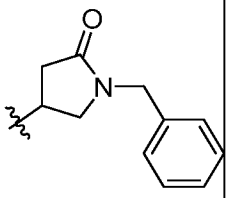
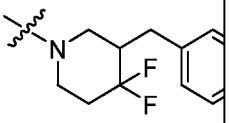
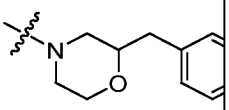
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
120	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-1-бензилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		512.2	8.91 - 8.85 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)
121	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-бензоилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		526.2	8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.67 - 8.48 (m, 2H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.60 (br d, J=15.9 Гц, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H) (пики потеряны с подавлением растворителя)
122	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		528.9	8.92 - 8.78 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.47 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.14 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H)

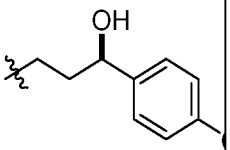
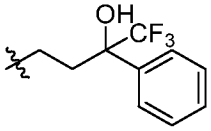
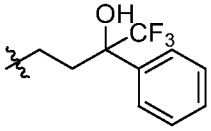
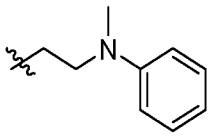
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
123	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		528.9	8.92 - 8.79 (m, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 6.63 - 6.50 (m, 1H), 4.55 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.31 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.25 (br d, J=10.4 Гц, 1H)
124	7-[5-(3-бензилпирролидин-1-карбонил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		497.2	8.90 - 8.83 (m, 1H), 8.35 (dd, J=9.3, 2.0 Гц, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 5H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.65 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 1H)
125	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		505.2	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.93 (q, J=2.5 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Гц, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 2.04 (d, J=6.5 Гц, 2H)
126	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(2-фенилоксан-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид			1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.93 (q, J=2.5 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Гц, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 2.04 (d, J=6.5 Гц, 2H)

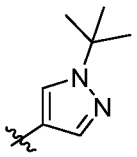
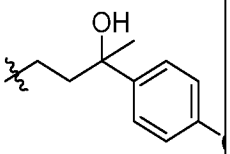
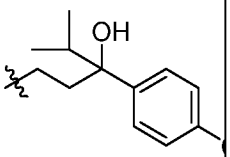
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
127	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(2-фенилоксан-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид		527.2	8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J=6.1 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.12 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (d, J=12.5 Гц, 1H), 1.37 (d, J=13.1 Гц, 1H).
128	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(2-фенилоксан-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид		527.1	8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J=6.1 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.12 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (d, J=12.5 Гц, 1H), 1.37 (d, J=13.1 Гц, 1H).
129	7-(5-{3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		529.3	8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 5H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 3H), 3.32 - 3.10 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
130	7-(6-метокси-5-{3-[(4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		525.2	8.94 - 8.77 (m, 1H), 8.34 - 8.09 (m, 2H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.81 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 4.48 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.31 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)
131	7-(6-метокси-5-{3-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		541.2	8.96 - 8.79 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 6.79 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 6.68 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 6.42 - 6.32 (m, 1H), 4.49 - 4.14 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.33 - 1.11 (m, 1H)
132	7-(5-{3-[(4-хлорфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		544.9	8.96 - 8.77 (m, 1H), 8.36 - 8.10 (m, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.37 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 4.47 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.58 (m, 2H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
133	7-{5-[(3S)-3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		529	8.88 (br s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.6 Гц, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 6.56 (br s, 3H), 4.47 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 2H)
134	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		522.8	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.97 - 8.87 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.74 (dd, J=8.7, 4.0 Гц, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 2H)
135	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		522.7	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.97 - 8.87 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.74 (dd, J=8.7, 4.0 Гц, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 2H)
136	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		526.1	8.92 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 2H, частично подавлен), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
137	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		526.1	8.90 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.63 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.51 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.39 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10.1, 7.5 Гц, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H, преимущественно подавлен), 2.77 (dd, J=17.1, 8.6 Гц, 1H), 2.47 (d, J=5.5 Гц, 1H)
138	7-[5-(3-бензил-4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, 2 TFA		547.3	8.93 (br s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 7.11 (br s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H)
139	7-[5-(2-бензилморфолин-4-карбонил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, TFA		513	8.91 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 - 6.92 (m, 5H), 4.33 (br s, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.18 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 2.95 (br s, 1H), 2.84 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
140	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		521.2	8.89 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.51 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H).
141	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		555.2	1H ЯМР, рацемическое соединение (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.28 (t, J=5.8 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.58 (dt, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.72 (dt, J=14.3, 7.3 Гц, 1H), 2.41 (dt, J=14.6, 5.7 Гц, 1H)
142	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		555.2	1H ЯМР, рацемическое соединение (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.28 (t, J=5.8 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.58 (dt, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.72 (dt, J=14.3, 7.3 Гц, 1H), 2.41 (dt, J=14.6, 5.7 Гц, 1H)
143	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-{2-[метил(фенил)амино]этил}пиридин-3-карбоксамид		486.1	8.98 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.47 - 8.25 (m, 1H), 8.24 - 8.00 (m, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
144	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		475.1	10.30 - 9.91 (m, 1H), 9.16 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 1H), 7.76 - 7.46 (m, 2H), 3.32 - 3.06 (m, 3H), 1.59 (s, 9H).
145	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксибутил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		535.0	8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 3.68 - 3.47 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 1H)
146	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-4-метилпентил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.1	8.93 - 8.82 (m, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.41 - 8.24 (m, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.01 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 3H), 0.70 - 0.54 (m, 3H)

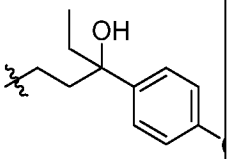
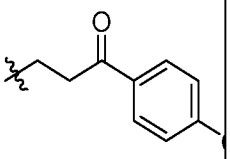
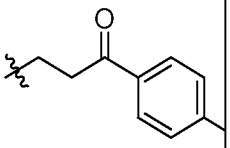
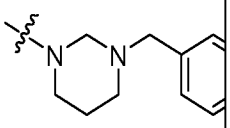
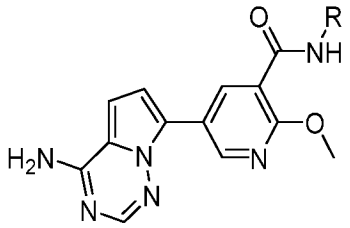
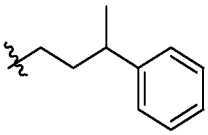
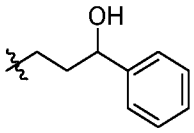
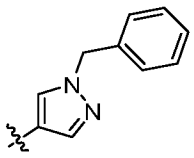
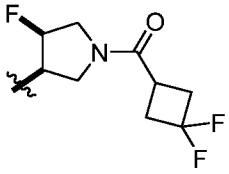
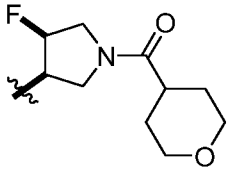
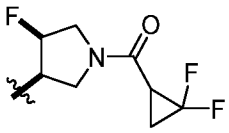
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
147	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипентил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		549.4	8.95 - 8.82 (m, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 0.73 - 0.62 (m, 3H)
148	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-хлорфенил)-3-оксопропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.2	8.89 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.52 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Гц, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (q, J=6.3 Гц, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H)
149	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенил)-3-оксопропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		503.1	8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H)
150	7-[5-(3-бензил-1,3-диазинан-1-карбонил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		512.2	8.95 - 8.76 (m, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 8.17 (d, J=17.6 Гц, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.93 - 3.36 (m, 6H), 3.18 (d, J=5.2 Гц, 1H), 2.94 - 2.61 (m, 3H).

Таблица 4. Соединения в Таблице 4 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примерах 1 и 51. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
151	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		417.2	8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.97 - 7.66 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)
152	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		419.1	8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 7.97 - 7.67 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H)
153	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		440.9	10.39 - 10.27 (m, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 8.02 - 7.72 (m, 3H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 7.13 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 7.04 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
154	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		490.2	8.94 (s, 1H), 8.80 (dd, J=18.8, 2.3 Гц, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.09 - 3.11 (m, 8H), 2.88 - 2.69 (m, 4H)
155	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		484.2	8.94 (s, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=17.2, 7.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.04 (d, J=4.3 Гц, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 3.16 (m, 11H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 4H)
156	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		476.1	8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.89 - 8.79 (m, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.04 (d, J=4.4 Гц, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.92 - 4.65 (m, 1H), 4.35 - 3.27 (m, 7H), 3.11 - 2.83 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H)

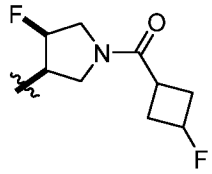
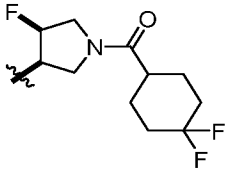
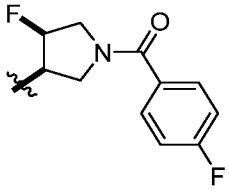
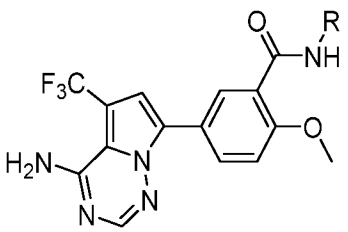
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
157	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		472.1	8.96 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.82 (dd, J=15.3, 2.1 Гц, 1H), 8.51 (br dd, J=15.6, 7.6 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.71 (m, 2H), 7.12 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.05 (d, J=4.3 Гц, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.04 (d, J=4.3 Гц, 3H), 4.00 - 3.15 (m, 4H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.36 - 2.16 (m, 2H)
158	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		518.0	8.93 (s, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.55 (dd, J=13.6, 7.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 3.14 (m, 7H), 2.13 - 1.71 (m, 7H), 1.65 - 1.51 (m, 2H)
159	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		494.1	8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.64 - 8.50 (m, 1H), 7.93 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.59 (m, 1H), 4.06 - 3.46 (m, 7H)

Таблица 5. Соединения в Таблице 5 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примере 31. Перечисленные соединения являются рацемическими.



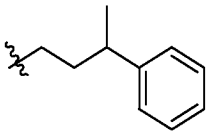
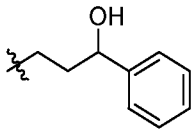
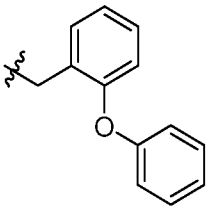
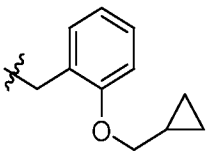
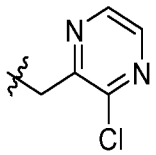
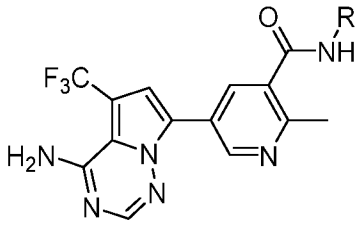
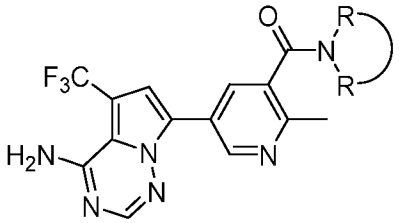
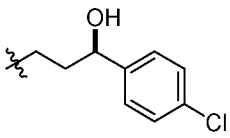
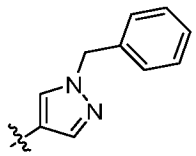
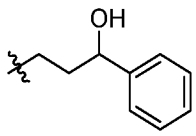
Пример	Наименование	“R” структура	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
160	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-(3-фенилбутил)бензамид		484.3	8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J=6.9 Гц, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 1.79 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Гц, 3H).
161	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксибензамид		486.3	8.46 (br. s., 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 5.46 (d, J=4.1 Гц, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (br. s., 2H), 3.37 (br. s., 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H).
162	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(2-феноксифенил)метил]бензамид		534	8.71 (t, J=5.8 Гц, 1H), 8.39 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.8 Гц, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.90 (s, 2H).
163	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-метоксибензамид		512.1	8.60 (t, J=5.7 Гц, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 3H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (d, J=6.7 Гц, 2H), 1.26 (br. s., 1H), 0.57 (d, J=7.4 Гц, 2H), 0.36 (d, J=4.5 Гц, 2H).
164	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3-хлорпиразин-2-ил)метил]-2-метоксибензамид		477.9	9.11 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.79 (d, J=4.6 Гц, 2H), 4.03 (s, 3H).

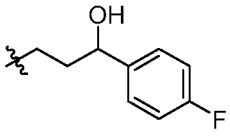
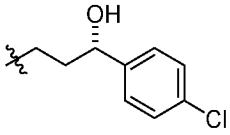
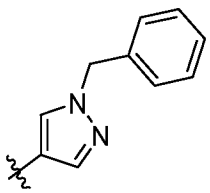
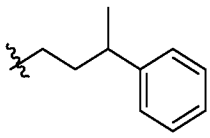
Таблица 6. Соединения в Таблице 6 получали способами, подробно изложенными в Примерах 13, 21 и 22. В тех случаях, когда был получен третичный амид, будет изображен

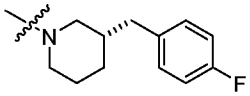
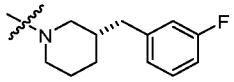
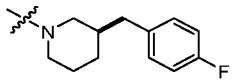
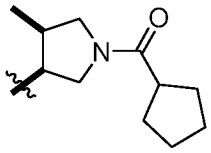
весь амин. Соединения без определенной стереохимии выделяли в виде рацемических или диастереомерных смесей.

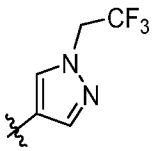
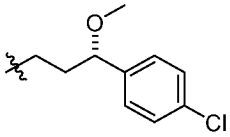
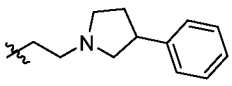




Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
165	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		505.2	9.22 - 9.09 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 5.41 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.35 (br. s., 2H), 1.85 (q, J=6.8 Гц, 2H).
166	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид		493.1	10.62 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).
167	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид		471.3	9.16 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.45 - 3.24 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
168	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		489.1	9.15 (s, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.37 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.85 (q, J=7.0 Гц, 2H).
169	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		505.1	9.22 - 9.09 (m, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.50 - 5.35 (m, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.32 (br. s., 1H), 1.85 (q, J=6.7 Гц, 2H).
170	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		457.2	10.58 (s, 1H), 9.31 - 9.18 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.97 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.24 (br. s., 1H), 0.53 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.37 (d, J=4.3 Гц, 2H).
171	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		469.1	9.12 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (d, J=3.4 Гц, 4H), 1.81 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.23 (d, J=6.7 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
172	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метилпиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, 2 TFA		513.3	9.32 - 9.03 (m, 1H), 8.35 - 8.11 (m, 2H), 7.76 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 3.34 - 3.06 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.37 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 1H)
173	7-{5-[(3S)-3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метилпиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		513	9.12 (br s, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.04 - 6.77 (m, 2H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 1H)
174	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метилпиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		513.3	9.19 - 9.02 (m, 1H), 8.32 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.6 Гц, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 2H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 1.94 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 1.64 - 1.36 (m, 1H)
175	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-циклопентанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		515.9	9.17 (br. s., 1H), 8.79 - 8.60 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 1H), 3.79 (dd, J=10.7, 5.9 Гц, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Гц, 1H), 2.78 (br. s., 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.50 (br. s., 2H), 1.16 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.01 (t, J=6.7 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
176	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метил-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид		485.2	10.77 (br. s., 1H), 9.25 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.55 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.14 (q, J=9.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H).
177	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-метоксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		519.2	9.15 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.52 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.39 - 7.31 (m, J=8.5 Гц, 2H), 4.29 (dd, J=7.8, 5.0 Гц, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 1.94 (dt, J=13.7, 6.9 Гц, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H).
178	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метил-N-[2-(3-фенилпирролидин-1-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		510.2	9.17 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.81 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.42 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (br d, J=4.3 Гц, 5H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 5H), 3.46 (br s, 2H), 2.91 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 1.84 (m, 2H)

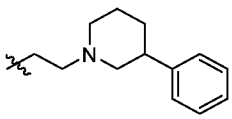
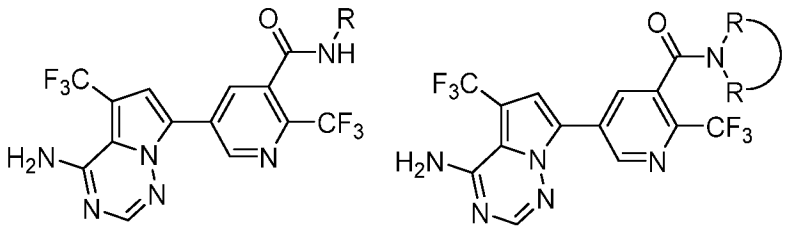
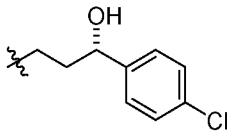
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
179	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метил-N-[2-(3-фенилпиперидин-1-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		524.4	9.15 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.79 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (ddt, J = 21.4, 14.2, 7.4 Гц, 6H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (t, J = 16.9 Гц, 2H), 1.69 (d, J = 12.6 Гц, 1H)

Таблица 7. Соединения в Таблице 7 получали способами, подробно изложенными в Примере 23. В тех случаях, когда был получен третичный амид, будет изображен весь амин.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
180	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид		559.3	9.47 - 9.42 (m, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 5.54 (br s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.31 (q, J=6.5 Гц, 2H), 1.81 (q, J=6.8 Гц, 2H)

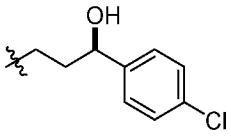
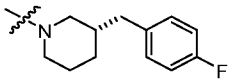
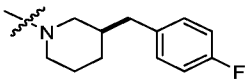
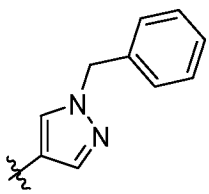
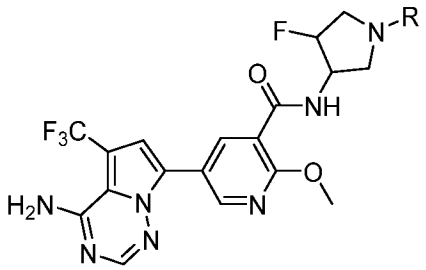
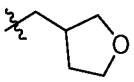
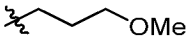
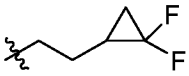
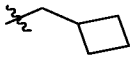
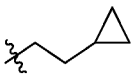
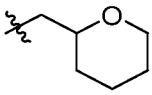
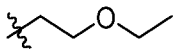
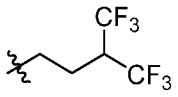
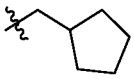
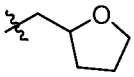
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
181	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		559.1	9.47 (br s, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.47 (br s, 1H), 4.66 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 3.32 (q, J=6.1 Гц, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H)
182	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-(трифторметил)пиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		567.2	9.52 - 9.33 (m, 1H), 8.68 - 8.49 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 1H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 4.51 - 4.18 (m, 1H), 3.29 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.15 (m, 2H)
183	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-(трифторметил)пиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		567.4	9.55 - 9.42 (m, 1H), 8.72 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.28 (br dd, J=8.1, 5.8 Гц, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 1H), 6.50 - 6.35 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.55 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 1H)
184	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид		547.4	10.94 - 10.84 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 5H), 5.33 (s, 2H)

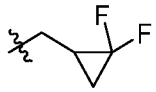
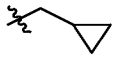
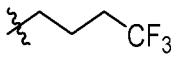
Таблица 8. Соединения в Таблице 8 получали способами, подробно изложенными в Примере 44. Все соединения являются *цис*- рацемическими при фторпирролидине. В некоторых случаях были выделены смеси диастереомеров.

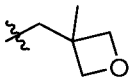
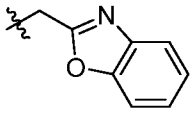
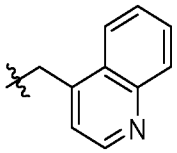
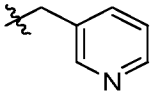


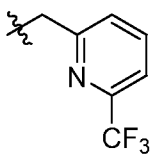
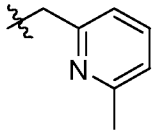
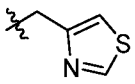
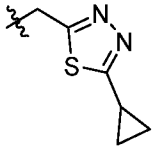
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
185	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		544.2	Нет данных
186	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(оксолан-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.1	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.88 - 8.84 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 1H), 4.53 (br dd, J=10.9, 4.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.62 (q, J=7.7 Гц, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H)
187	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(3-метоксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		512.2	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.88 - 8.84 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H)

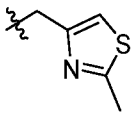
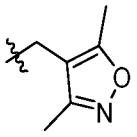
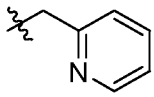
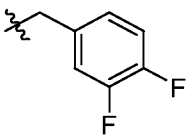
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
188	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[2-(2,2-дифторциклопропил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		544.2	8.94 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.63 (br d, J=1.8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.65 - 5.25 (m, 1H), 5.18 - 4.62 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 4H), 3.80 - 3.20 (m, 5H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 1H)
189	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклобутилметил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		508.1	Нет данных
190	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(2-циклопропилэтил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		508.2	8.94 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.80 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.58 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.18 (m, 5H), 1.55 (br d, J=3.1 Гц, 2H), 0.71 (br s, 1H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), 0.13 (br s, 2H)
191	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(оксан-2-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		538.2	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.41 - 4.97 (m, 1H), 4.69 - 4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 2.54 (m, 6H), 1.77 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.08 (m, 1H)

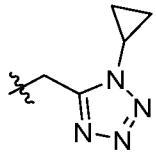
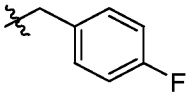
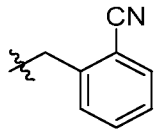
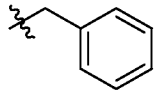
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
192	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(2-этоксиэтил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		512.2	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.85 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 - 4.99 (m, 1H), 4.68 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.44 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.24 - 2.59 (m, 6H), 1.12 (t, J=7.0 Гц, 3H)
193	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		618.1	Нет данных
194	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопентилметил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		522.1	Нет данных
195	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(оксолан-2-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.2	Нет данных

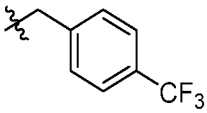
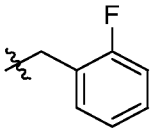
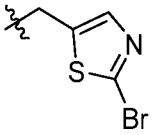
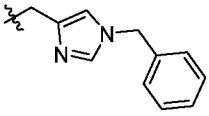
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
196	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		530.2	8.93 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.38 - 5.11 (m, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.25 - 2.57 (m, 6H), 2.04 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.48 (m, 1H), 1.38 - 1.13 (m, 1H)
197	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		494	8.92 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.87 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.35 - 5.04 (m, 1H), 4.70 - 4.40 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 1H, частично подавлен), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.64 (t, J=8.4 Гц, 1H), 2.37 (d, J=6.6 Гц, 2H), 0.96 - 0.77 (m, 1H), 0.49 - 0.44 (m, 2H), 0.14 - 0.10 (m, 2H)
198	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		550.2	8.94 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.65 - 5.23 (m, 1H), 5.17 - 4.63 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.10 (m, 6H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H)
199	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-циклопентил-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		508.1	Нет данных

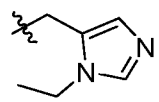
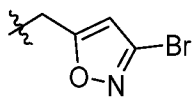
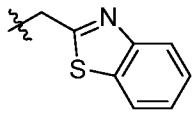
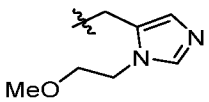
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
200	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		524.2	Нет данных
201	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(1,3-бензоксазол-2-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		571.1	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.41 - 3.03 (m, 3H), 2.86 (t, *J*=8.6 Гц, 1H).
202	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(хинолин-4-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		581.1	8.91 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.87 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.64 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.14 - 2.87 (m, 3H), 2.75 (t, J=8.3 Гц, 1H),
203	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(пиридин-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		531.1	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (dd, *J*=4.8, 1.5 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, *J*=7.7, 4.8 Гц, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.20 - 2.76 (m, 3H), 2.64 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).

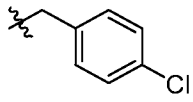
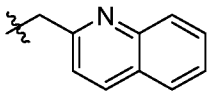
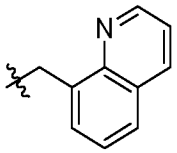
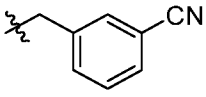
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
204	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		599.1	8.93 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.82 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.47 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.91 - 4.68 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.69 - 3.02 (m, 4H).
205	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		545.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.12 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 5.36 - 5.09 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.13 (dd, *J*=11.7, 4.8 Гц, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.70 (t, *J*=8.4 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H).
206	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		537	9.04 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.70 (t, *J*=8.8 Гц, 1H).
207	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		578.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=2.9 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.77 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H).

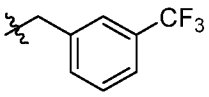
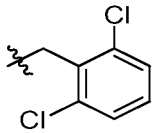
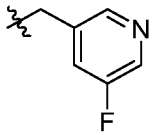
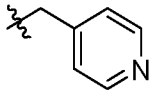
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
208	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		551	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.31 - 5.09 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.69 (t, *J*=8.6 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H).
209	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		549.2	8.93 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.47 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.52 - 5.22 (m, 1H), 4.93 - 4.64 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.12 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
210	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(пиридин-2-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		531.2	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.15 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (br t, *J*=8.3 Гц, 1H).
211	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		566.1	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (br d, *J*=8.4 Гц, 2H), 3.26 - 2.76 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 1H).

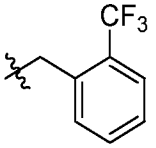
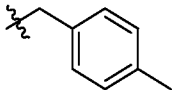
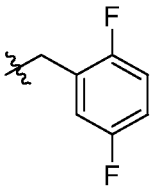
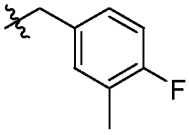
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
212	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(1-циклопропил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (tt, *J*=7.3, 3.7 Гц, 1H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 (t, *J*=8.4 Гц, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 4H).
213	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(4-фторфенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		548.1	8.91 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (t, *J*=8.8 Гц, 2H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.34 - 2.74 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H).
214	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(2-цианофенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		555.1	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, *J*=7.5 Гц, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).
215	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		530.1	8.91 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=4.4 Гц, 4H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.34 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, *J*=8.8, 7.7 Гц, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.61 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).

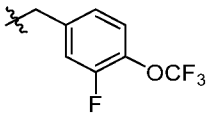
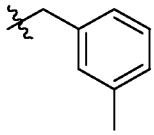
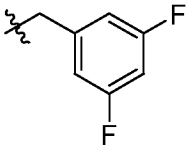
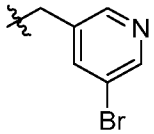
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
216	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[4-(трифторметил)фенил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598.1	8.91 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Гц, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.68 - 4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).
217	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(2-фторфенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		548.2	8.91 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (br t, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (t, *J*=8.2 Гц, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H).
218	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(2-бром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		615	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=6.2 Гц, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 (dd, *J*=9.2, 7.7 Гц, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.69 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).
219	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(1-бензил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		610.2	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.25 - 5.09 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.55 (br t, *J*=8.6 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
220	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		548.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.34 (br d, *J*=6.2 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 5.40 - 5.08 (m, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (d, *J*=7.0 Гц, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (t, *J*=7.2 Гц, 3H).
221	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3-бром-1,2-оксазол-5-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		599	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.07 (t, *J*=8.4 Гц, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.74 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).
222	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		587.1	8.93 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.39 - 3.02 (m, 3H), 2.89 (t, *J*=8.8 Гц, 1H).
223	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		578.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (t, *J*=5.5 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.63 (t, *J*=5.5 Гц, 2H), 3.25 (S, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.59 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
224	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(4-хлорфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		564	8.91 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).
225	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(хинолин-2-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		581.1	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.38 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.96 (br d, *J*=8.4 Гц, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Гц, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.76 (t, *J*=8.6 Гц, 1H).
226	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(хинолин-8-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		581.1	8.94 (dd, *J*=4.2, 1.7 Гц, 1H), 8.91 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.85 (d, *J*=6.2 Гц, 1H), 7.62 (t, *J*=7.5 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.3, 4.2 Гц, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).
227	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3-цианофенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		555	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.65 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
228	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598.1	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.66 (t, *J*=8.6 Гц, 1H).
229	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(2,6-дихлорфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598	8.91 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.34 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.1 Гц, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.73 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).
230	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		549.1	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.81 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.70 - 8.49 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 1H), 5.56 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H).
231	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		531.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.53 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 8.37 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.67 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
232	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (t, *J*=8.3 Гц, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (t, *J*=8.3 Гц, 1H).
233	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(4-метилфенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.2	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, *J*=7.7 Гц, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (td, *J*=13.8, 7.0 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (br t, *J*=8.6 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H).
234	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(2,5-дифторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		566.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (td, *J*=9.2, 4.4 Гц, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (t, *J*=8.6 Гц, 1H).
235	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(4-фтор-3-метилфенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.2	8.91 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
236	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(4-фтор-1-{[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]метил}пирролидин-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		632.2	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.44 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (t, *J*=8.2 Гц, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).
237	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(3-метилфенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.2	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).
238	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(3,5-дифторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		566.2	8.92 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (br d, *J*=6.6 Гц, 3H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H).
239	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		609	8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.75 - 8.39 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.12 (m, 5H).

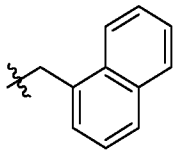
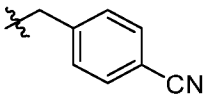
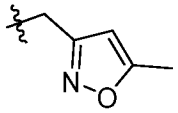
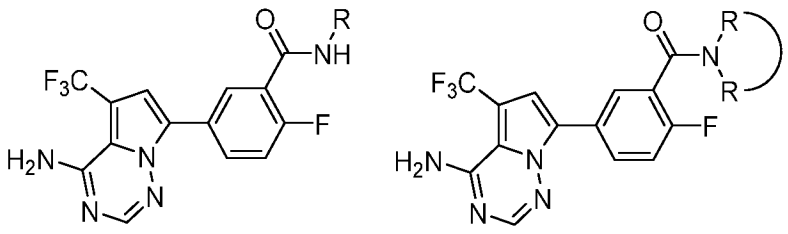
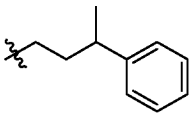
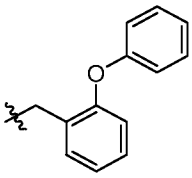
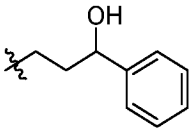
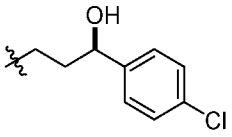
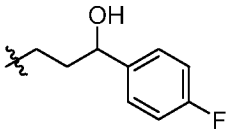
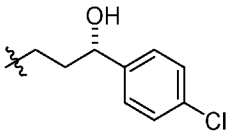
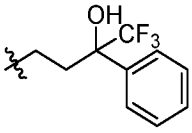
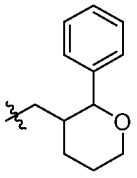
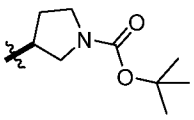
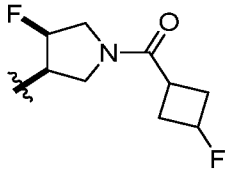
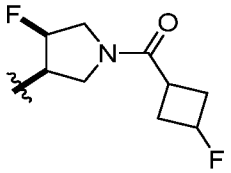
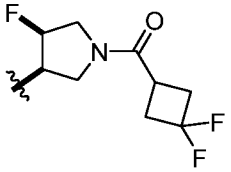
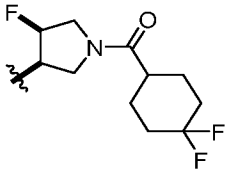
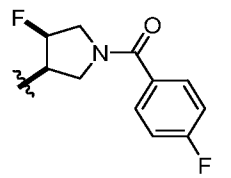
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
240	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(нафтален-1-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.1	8.91 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.34 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.28 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.85 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.67 (t, *J*=8.4 Гц, 1H).
241	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{1-[(4-цианофенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		555.1	8.92 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Гц, 2H), 7.57 (d, *J*=3.3 Гц, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H).
242	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		535.1	8.92 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.36 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 1H, частично подавлен), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.68 (t, J=8.4 Гц, 1H), 3.41 (s, 3H)

Таблица 9. Соединения в Таблице 9 получали способами, подробно изложенными в Примере 3. Для третичных амидов полный амин обозначается как R группа. В случаях с неопределенной стереохимией соединения выделялись в виде рацемических или диастереомерных смесей.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
243	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-(3-фенилбутил)бензамид		472.1	8.43 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (t, J=9.1 Гц, 1H), 7.29 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.80 (d, J=6.8 Гц, 1H), 1.80 (d, J=7.1 Гц, 2H), 1.23 (d, J=6.6 Гц, 3H)
244	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(2-феноксифенил)метил]бензамид		521.8	8.89 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.19 (dd, J=6.0, 2.5 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.8 Гц, 2H), 7.30 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.19 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.10 (t, J=7.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.51 (d, J=5.6 Гц, 2H)
245	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-(3-гидрокси-3-фенилпропил)бензамид		474.1	8.44 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.66 (d, J=4.5 Гц, 1H), 1.86 (q, J=6.6 Гц, 2H)
246	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид		508.2	8.43 (br. s., 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 5.45 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H).
247	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]бензамид		492.3	8.44 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.15 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.41 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.34 (d, J=6.4 Гц, 1H), 1.85 (q, J=6.8 Гц, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
248	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид		508.1	8.43 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 5.46 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.34 (d, J=4.9 Гц, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H).
249	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)бензамид		542.2	8.44 - 8.29 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H)
250	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(2-фенилоксан-3-ил)метил]бензамид		514.1	8.19 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 3H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (d, J=6.7 Гц, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.13 (d, J=6.7 Гц, 1H), 2.72 (d, J=13.4 Гц, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 1.97 (d, J=13.1 Гц, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.37 (d, J=13.1 Гц, 1H).
251	трет-бутил (3S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фторбензамидо}пирролидин-1-карбоксилат		531.1	8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 9H)
252	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		527.2	8.75 (br dd, J=13.6, 7.2 Гц, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.45 (t, J=9.3 Гц, 1H), 5.38 - 5.02 (m, 2H), 4.79 - 4.56 (m, 1H), 3.94 - 3.16 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.59 -2.32 (m, 5H, поглощен DMSO)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
253	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		527.2	8.62 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.25 (br d, J=4.5 Гц, 1H), 8.18 (dt, J=5.8, 2.7 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 3.93 - 3.14 (m, 4H, поглощен водой), 2.65 - 2.37 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H)
254	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид		545.0	8.62 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.25 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.53 (m, 1H), 3.93 3.27 (m, 4H, поглощен водой), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 4H)
255	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид, TFA		573.1	8.76 (br dd, J=18.6, 7.3 Гц, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.15 - 3.23 (m, 4H), 2.06 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 5H), 1.59 (br d, J=11.6 Гц, 2H)
256	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		549.3	8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.30 - 8.11 (m, 3H), 7.62 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.03 - 3.33 (m, 4H, поглощен водой)

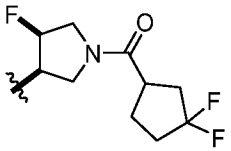
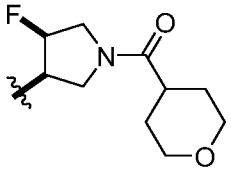
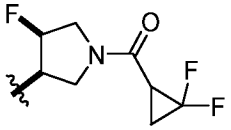
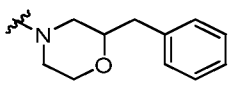
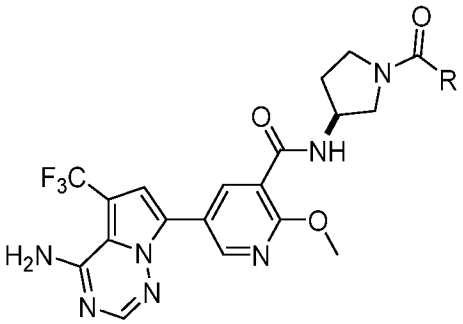
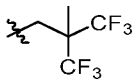
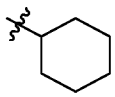
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
257	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид		559.2	8.62 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 8.25 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (td, J=9.4, 3.7 Гц, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.54 (m, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.41 (m, 3H, поглощен водой), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.70 - 2.45(m, 2H, поглощен DMSO), 2.41 - 2.00 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 1H)
258	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		539.2	8.74 (br dd, J=11.1, 7.8 Гц, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.4 Гц, 1H), 7.45 (td, J=9.3, 3.1 Гц, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.15 - 2.98 (m, 8H, поглощен водой), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 4H)
259	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид		531.3	8.77 - 8.60 (m, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 3.48 (m, 4H, поглощен водой), 3.06 - 2.77 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 2H)
260	7-[3-(2-бензилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		500.3	8.13 (s, 2H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.51 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 7.44 - 6.98 (m, 6H), 4.0 - 2.65 (m, 9H, поглощен водой)

Таблица 10. Соединения в Таблице 10 получали способами, подробно изложенными в Примерах 11 и 12. В случаях с неопределенной стереохимией соединения выделялись в виде диастереомерных смесей.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
261	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-(3,3-диметилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		520.0	8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Гц, 10H)
262	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(3S)-1-[3,3,3-трифтор-2-метил-2-(трифторметил)пропаноил]пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		613.9	8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.9 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.98 (s, 4H), 1.85 (br. s., 4H), 1.31 - 1.11 (m, 2H)
263	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-циклогексанкарбонилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		532.1	8.88 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.08 (dd, J=13.7, 7.3 Гц, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.68 (br. s., 4H), 1.61 (br. s., 1H), 1.38 - 1.19 (m, 6H), 1.15 (d, J=9.2 Гц, 1H)

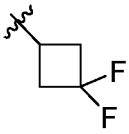
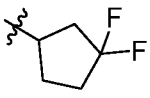
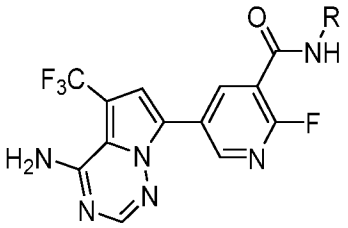
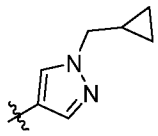
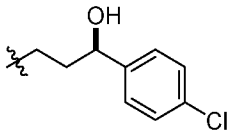
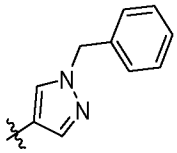
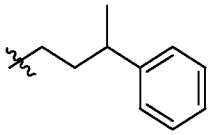
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
264	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-циклопентанкарбонилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		518.3	8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.40 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.99 (d, J=2.1 Гц, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (d, J=7.9 Гц, 2H), 1.63 (br. s., 4H), 1.52 (br. s., 2H)
265	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-циклобутанкарбонилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		504.3	8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (dd, J=12.7, 6.9 Гц, 1H), 8.16 (d, J=3.1 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 5H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (br. s., 1H)
266	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.4	8.89 (t, J=2.1 Гц, 1H), 8.62 (dd, J=4.9, 2.3 Гц, 1H), 8.50 (t, J=8.1 Гц, 1H), 8.17 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dd, J=10.6, 6.3 Гц, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 4H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 1H)
267	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		554.0	8.89 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.48 (dd, J=16.6, 6.9 Гц, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.8 Гц, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H).

Таблица 11. Соединения в Таблице 11 получали способами, подробно изложенными в Примере 17. В случаях с неопределенной стереохимией соединения выделялись в виде рацемической смеси.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
268	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид		461.3	0.75 (br. s., 1H), 9.06 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.93 (dd, J=8.8, 2.3 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.97 (d, J=7.2 Гц, 2H), 1.23 (t, J=7.4 Гц, 1H), 0.62 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (q, J=4.7 Гц, 2H)
269	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид		509.0	8.99 (s, 1H), 8.81 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.68 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.48 (br. s., 1H), 1.95 - 1.73 (m, 2H)
270	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторпиридин-3-карбоксамид		497.2	10.80 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.90 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 5.33 (s, 2H)
271	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		473.1	8.96 (br. s., 1H), 8.75 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.82 (d, J=13.7 Гц, 2H), 1.82 (d, J=7.0 Гц, 1H), 1.62 (d, J=7.0 Гц, 1H), 1.24 (d, J=6.4 Гц, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Гц, 2H)

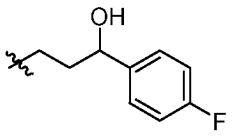
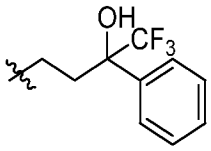
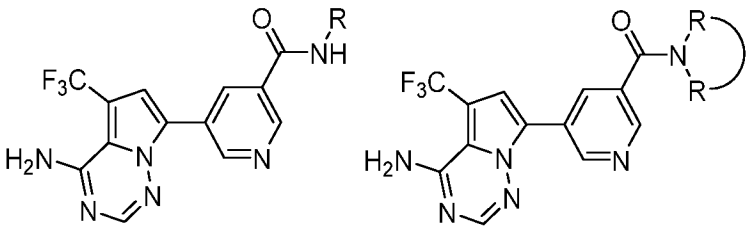
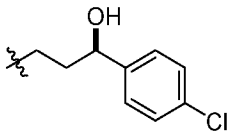
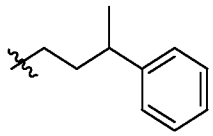
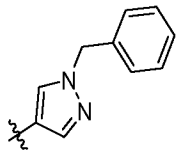
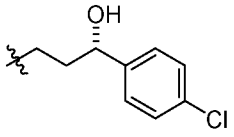
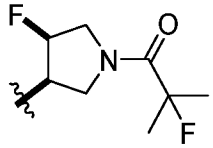
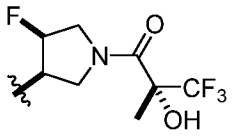
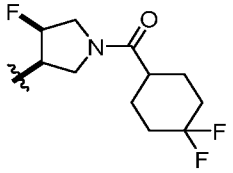
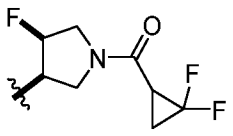
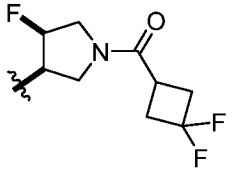
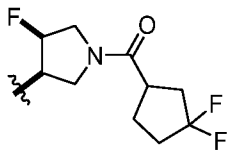
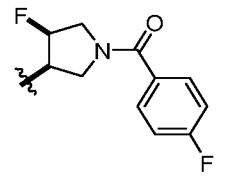
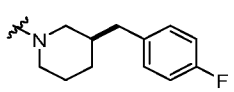
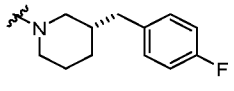
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
272	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]пиридин-3-карбоксамид		493.0	8.98 (s, 1H), 8.81 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (t, J=6.9 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8.5 Гц, 2H), 5.42 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.68 (d, J=5.2 Гц, 1H), 1.86 (q, J=6.7 Гц, 2H).
273	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		543.3	9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.62 (s, 1H).

Таблица 12. Соединения в Таблице 12 получали способами, подробно изложенными в Примере 18. Для третичных амидов полный амин показан как R группа. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Неопределенная стереохимия обозначает выделение в виде рацемической или диастереомерной смеси.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
274	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]пиридин-3-карбоксамид		491.1	9.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 5.45 (br. s., 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H).
275	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		455.3	9.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.7 Гц, 3H).
276	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид		479.1	9.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 5H), 5.34 (s, 2H).
277	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]пиридин-3-карбоксамид		491.0	9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (br. s., 4H), 5.43 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Гц, 1H), 1.88 (d, J=6.7 Гц, 2H).
278	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		498.0	9.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.24 -3.20 (m, 4H, поглощен водой), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
279	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		550.2	9.42 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.02 - 8.92 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.80 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 3.39 (m, 4H, поглощен водой), 1.58 (br s, 3H)
280	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		556.2	9.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.60 (m, 1H), 4.18 - 3.27 (m, 4H, поглощен водой), 2.07 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 5H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)
281	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		513.9	9.37 (br s, 1H), 9.12 - 8.96 (m, 2H), 8.84 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.62 (m, 1H), 4.29 - 3.39 (m, 4H, поглощен водой), 3.10 - 2.84 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)
282	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид		527.9	9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.91 - 8.78 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 3.97 - 3.26 (m, 4H, поглощен водой), 2.91 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 2H, поглощен DMSO)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
283	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		542.0	9.38 (s, 1H), 9.05 - 8.93 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.14 - 3.38 (m, 4H, поглощен водой), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 1H)
284	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		532.1	9.36 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.20 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.71 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 7.63 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 7.30 (br t, J=8.2 Гц, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 3.54 (m, 4H, поглощен водой)
285	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		499.2	9.26 (br s, 1H), 8.63 - 8.33 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (br d, J=19.8 Гц, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.15 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.57 - 2.20 (m, 6H, поглощен DMSO), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 1H), 1.27 (br d, J=7.0 Гц, 1H)
286	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, TFA		499.1	9.22 (br s, 1H), 8.63 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.37 - 6.87 (m, 3H), 6.74 - 6.51 (m, 1H), 3.86 - 3.46 (m, 3H, поглощен водой), 2.98 - 2.24 (m, 2H, поглощен DMSO), 1.95 - 1.12 (m, 6H)

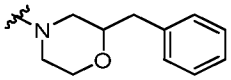
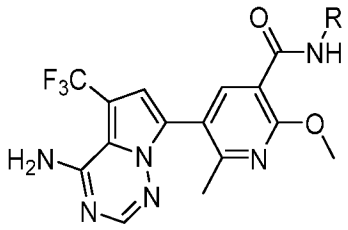
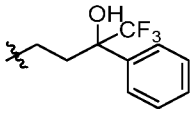
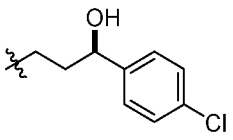
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
287	7-[5-(2-бензилморфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		483.0	9.28 (s, 1H), 8.64 - 8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.15 - 6.89 (m, 2H), 4.05 - 2.41 (m, 9H, поглощен DMSO)

Таблица 13. Соединения в Таблице 13 получали способами, подробно изложенными в Примере 20. В случаях с неопределенной стереохимией соединения выделялись в виде рацемической смеси.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
288	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		569.3	8.28 (t, J=5.3 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.24 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.11 (d, J=5.8 Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H)
289	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		535.3	8.47 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 4.68 (dd, J=7.6, 4.6 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 2H).

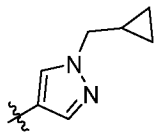
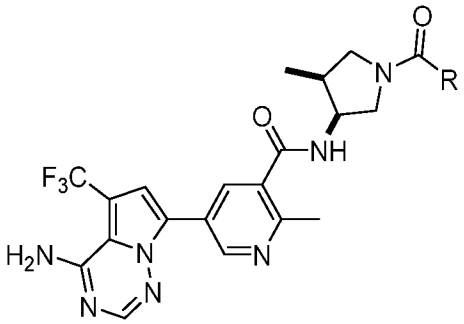
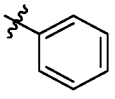
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
290	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		487.1	10.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.22 (br. s., 2H), 0.51 (d, J=7.3 Гц, 2H), 0.34 (d, J=4.3 Гц, 2H).

Таблица 14. Соединения в Таблице 14 получали способами, подробно изложенными в Примере 21. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Неопределенная стереохимия указывает на выделение соединения в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
291	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-бензоил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		524.1	9.19 (s, 1H), 8.70 (t, J=8.4 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 1.73 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.97 (d, J=6.7 Гц, 2H).

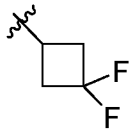
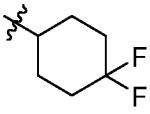
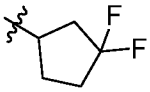
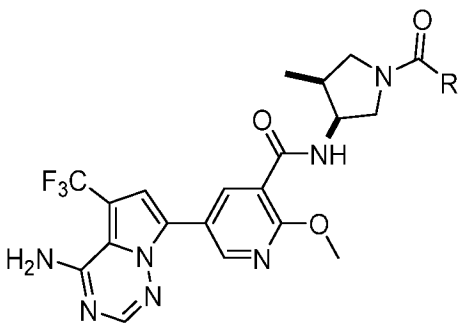
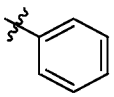
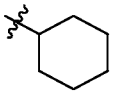
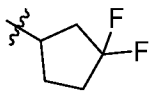
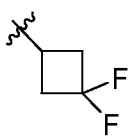
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
292	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		538.1	9.16 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.73 - 8.56 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.68 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.57 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.56 (s, 4H), 1.01 (d, J=6.7 Гц, 3H).
293	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		566.5	8.71 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.63 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.02 (t, J=10.5 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.87 (d, J=14.0 Гц, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.56 (d, J=12.2 Гц, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 1.02 (t, J=7.3 Гц, 3H).
294	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		552.5	9.14 (d, J=4.3 Гц, 1H), 8.76 - 8.59 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.55 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.04 (d, J=17.1 Гц, 3H), 1.79 (d, J=8.5 Гц, 1H), 1.01 (t, J=6.1 Гц, 3H)

Таблица 15. Соединения в Таблице 15 получали способами, подробно изложенными в Примерах 14 и 19. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
295	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-бензоил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.3	8.87 (dd, J=15.9, 2.1 Гц, 1H), 8.59 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.14 (d, J=17.4 Гц, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 6H), 4.61 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8 Гц, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Гц, 2H).
296	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-циклогексанкарбонил-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		546.4	8.88 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=11.4 Гц, 1H), 8.47 - 8.30 (m, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.06 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (d, J=13.0 Гц, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 5H), 1.42 - 1.20 (m, 4H), 1.14 (br. s., 1H), 1.00 (t, J=7.4 Гц, 3H).
297	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		567.9	8.87 (br. s., 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26 - 3.03 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.11 (d, J=17.5 Гц, 1H), 2.04 (d, J=14.0 Гц, 2H), 1.77 (br. s., 2H), 1.06 - 0.95 (m, 3H)
298	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		554.4	8.88 (br. s., 1H), 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J=3.3 Гц, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.77 (dd, J=15.7, 8.1 Гц, 5H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).

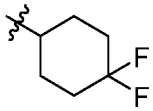
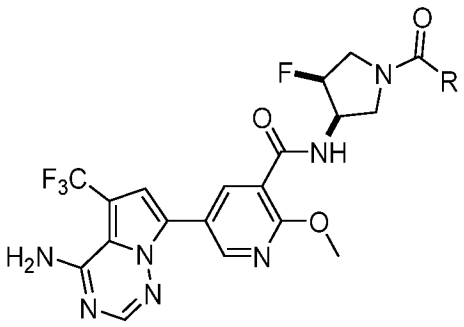
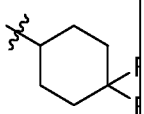
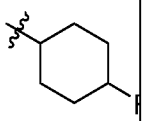
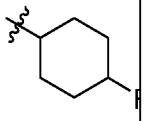
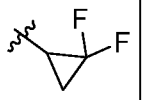
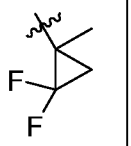
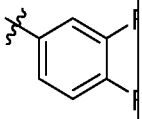
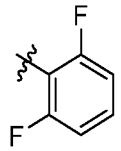
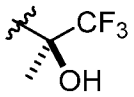
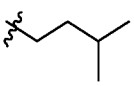
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
299	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-метилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		582.2	8.88 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.60 (dd, J=14.2, 2.0 Гц, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 3H), 3.74 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.25 (t, J=9.6 Гц, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.04 (d, J=15.6 Гц, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.56 (d, J=10.7 Гц, 2H), 1.01 (t, J=6.9 Гц, 3H).

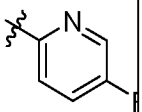
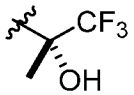
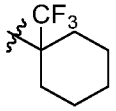
Таблица 16. Соединения в Таблице 16 получали способами, подробно изложенными в Примерах 27, 31, 34 и 43. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

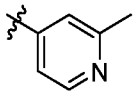
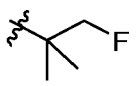
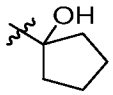
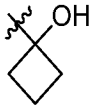


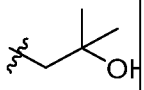
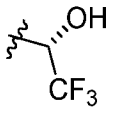
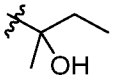
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
300	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		586.0	8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.91 - 4.61 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (d, J=8.2 Гц, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.96 - 1.72 (m, 4H), 1.58 (d, J=12.5 Гц, 2H).

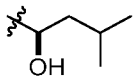
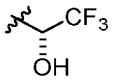
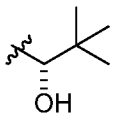
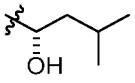
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
301	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		568.4	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.01 - 8.90 (m, 2H), 8.72 - 8.37 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 5.46 - 5.13 (m, 1H), 4.95 - 4.70 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.74 (m, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.55 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.38 (m, 4H)
302	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		568.3	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.06 - 8.91 (m, 2H), 8.72 - 8.43 (m, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.53 - 5.28 (m, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 5.04 - 4.70 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 2.51 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.40 (m, 4H)
303	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.5	8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.71 - 8.54 (m, 2H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 5.44 - 5.11 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.92 - 3.54 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 1H).
304	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифтор-1-метилциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		558.2	8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.75 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 4H), 3.98 - 3.57 (m, 3H), 1.94 - 1.70 (m, 1H), 1.53 (br s, 1H), 1.41 (br d, J=8.3 Гц, 3H)

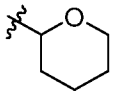
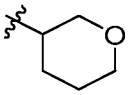
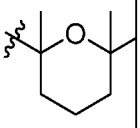
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
305	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (d, J=12.5 Гц, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (d, J=3.1 Гц, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H); 1 CH подавлен
306	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.0	8.91 (dd, J=15.9, 2.4 Гц, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.16 (d, J=15.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.25 (br t, J=8.5 Гц, 2H), 5.49 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.68 (m, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 4H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H)
307	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.92 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.76 (dd, J=5.3, 2.3 Гц, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.54 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (br t, J=11.0 Гц, 1H), 1.52 (d, J=10.7 Гц, 3H)
308	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метилпентаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		538.1	8.88 (s, 1H), 8.74 (dd, J=16.3, 2.3 Гц, 1H), 8.54 (dd, J=11.7, 7.5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.02 (d, J=5.2 Гц, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (t, J=10.2 Гц, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.52 (dquin, J=13.1, 6.7 Гц, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Гц, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
309	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.0	8.92 (dd, J=7.1, 2.1 Гц, 1H), 8.77 (dd, J=11.3, 2.1 Гц, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=8.7, 4.7 Гц, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Гц, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 1H)
310	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-пропаноилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		496.4	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.76 (dd, J=15.9, 2.1 Гц, 1H), 8.52 (br dd, J=12.5, 7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.54 (m, 1H), 4.03 (d, J=4.6 Гц, 3H), 3.96 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.15 (m, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 0.99 (td, J=7.4, 3.5 Гц, 3H)
311	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.76 (dd, J=11.0, 2.1 Гц, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.1 Гц, 1H), 7.13 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (d, J=2.1 Гц, 3H), 3.99 - 3.33 (m, 2H), 1.53 (s, 3H) частичное подавление
312	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		618.1	8.89 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 - 3.36 (m, 3H, частичное подавление), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 4H), 1.41 (br s, 1H), 1.33 - 0.99 (m, 4H)

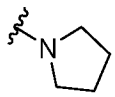
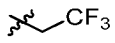
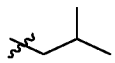
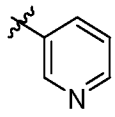
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
313	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		559.2	8.88 (dd, J=11.6, 2.1 Гц, 1H), 8.73 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 2H), 8.13 (d, J=13.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J=15.3 Гц, 1H), 7.36 (d, J=11.9 Гц, 1H), 7.29 (dd, J=12.2, 4.9 Гц, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.60 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.41 (m, 3H, частичное подавление), 2.54 (s, 3H)
314	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		542.2	8.93 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.52 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.30 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 6H); 4 CH пирролидина не наблюдались из-за подавления воды
315	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		552.0	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.76 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.56 (br d, J=2.7 Гц, 2H)
316	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		538.3	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.52 (br dd, J=13.7, 7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)

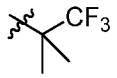
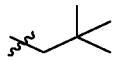
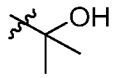
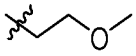
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
317	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.1	8.88 (br s, 1H), 8.74 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 8.57 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.14 - 3.11 (m. 7 H, поглощен водой), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.19 (br s, 6H)
318	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		566.2	8.91 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.94 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.20 - 3.97 (m, 4H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (br t, J=10.7 Гц, 1H)
319	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.3	8.91 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (dq, J=13.9, 7.2 Гц, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 0.88 - 0.77 (m, 3H)
320	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.2	8.92 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.78 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.47 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 3.34 (m, 7H, поглощен водой), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)

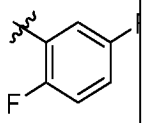
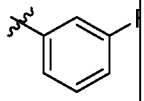
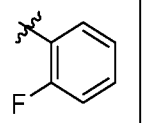
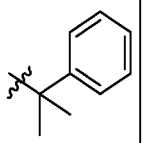
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
321	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-2-гидрокси-4-метилпентаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		554.3	8.92 (s, 1H), 8.79 (br d, J=10.3 Гц, 1H), 8.46 (br dd, J=19.2, 7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.57 (m, 1H), 4.26 - 3.34 (m, 8H, поглощен водой), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.52 - 1.30 (m, 2H), 0.92 (br d, J=6.2 Гц, 6H)
322	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		566.0	8.93 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.79 (dd, J=6.9, 2.2 Гц, 1H), 8.48 (br dd, J=18.2, 7.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 3.26 (m, 7H)
323	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		554.3	8.93 (s, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=12.8, 7.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 3.24 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
324	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-2-гидрокси-4-метилпентаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		554.3	8.93 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.46 (br dd, J=18.4, 7.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 3.16 (m, 8H, поглощен водой), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)

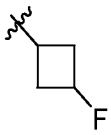
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
325	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксолан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		538.3	8.90 (s, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.54 - 8.39 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.24 - 3.40 (m, 9H, поглощен водой), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H)
326	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		552.2	8.90 (br s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 3.40 (m, 10H, поглощен водой), 1.89 - 1.40 (m, 6H)
327	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		552.2	8.93 (br s, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (br dd, J=15.9, 7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 3.14 (m, 11H), 2.70 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.59 (br s, 3H)
328	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,6,6-триметилоксан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		594.4	8.93 (dd, J=9.5, 2.1 Гц, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.61 (d, J=4.6 Гц, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.98 - 4.49 (m, 2H), 4.05 (d, J=11.6 Гц, 3H), 3.96 - 3.14 (m, 3H), 2.27 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 0.97 (m, 11H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
329	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		538.4	8.92 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.79 (br d, J=16.6 Гц, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.89 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 4.86 - 4.62 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.29 (m, 2H), 1.58 (br d, J=7.2 Гц, 3H)
330	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.4	8.91 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br dd, J=14.0, 7.6 Гц, 1H), 8.16 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.23 (m, 2H), 1.87 (dt, J=10.4, 3.8 Гц, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H)
331	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		526.1	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 1H)
332	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(диметилкарбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		511.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.48 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (t, J=9.2 Гц, 1H), 2.76 (s, 6H); 2 CH пирролидина не наблюдались из-за подавления воды

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
333	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пирролидин-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		537.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.49 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H); 2 CH пирролидина не наблюдались из-за подавления воды
334	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		550.1	8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.78 (dd, J=14.0, 2.1 Гц, 1H), 8.56 (br dd, J=13.6, 7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.13 - 3.13 (m, 9H)
335	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.2	8.94 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.80 (dd, J=14.6, 2.4 Гц, 1H), 8.52 (br dd, J=14.3, 7.6 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (d, J=4.9 Гц, 3H), 4.03 - 3.16 (m, 4H), 2.25 - 1.97 (m, 3H), 0.99 - 0.84 (m, 6H)
336	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		545.2	8.89 (br s, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.67 (br d, J=3.5 Гц, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 1H), 8.13 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.05 (br s, 3H), 3.99 - 3.45 (m, 4H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
337	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		578.2	8.93 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.53 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.14 (m, 4H, поглощен водой), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)
338	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-диметилбутаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		538.3	8.91 (s, 1H), 8.78 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 8.45 (br dd, J=14.6, 7.5 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.11 - 3.17 (m, 9H, поглощен водой), 1.02 (s, 9H)
339	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		526.0	8.94 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 2H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 - 3.55 (m, 2H), 2.94 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 6H)
340	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		526.1	8.94 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.80 (dd, J=14.6, 2.1 Гц, 1H), 8.53 (br dd, J=14.5, 7.5 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.12 - 3.28 (m, 12H, поглощен водой), 2.60 - 2.43 (m, 2 H, поглощен DMSO)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
341	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		580.1	8.93 (dd, J=14.1, 2.1 Гц, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.56 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (d, J=13.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J=16.7 Гц, 1H), 7.38 (br d, J=5.0 Гц, 3H), 5.52 - 5.18 (m, 1H), 4.92 - 4.65 (m, 1H), 4.06 (d, J=17.8 Гц, 3H), 3.99 - 3.22 (m, 4H)
342	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.1	8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.12 (d, J=13.7 Гц, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.26 (m, 7H, поглощен водой)
343	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.2	8.90 (br d, J=14.7 Гц, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.14 (br d, J=15.3 Гц, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.13 - 3.33 (m, 7H, поглощен водой)
344	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-2-фенилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		586.4	8.89 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.48 - 8.25 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 5.25 - 4.91 (m, 1H), 4.62 - 4.28 (m, 1H), 4.00 (br d, J=19.5 Гц, 3H), 3.93 - 3.02 (m, 4H), 1.49 (br s, 3H), 1.43 (br d, J=12.8 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
345	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		509.9	8.94 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 1H), 8.51 - 8.34 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.89 - 4.56 (m, 1H), 4.08 (br d, J=3.6 Гц, 3H), 3.98 - 3.15 (m, 4H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 6H)
346	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.0	8.93 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.80 (dd, J=12.5, 2.3 Гц, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 5H), 4.17 - 3.18 (m, 8H)
347	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		528.4	8.93 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.52 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 6H)
348	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		540.3 (изомеры)	(400 МГц, CD_3OD) δ 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.63 (m, 2H), 2.79 - 2.37 (m, 5H)

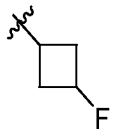
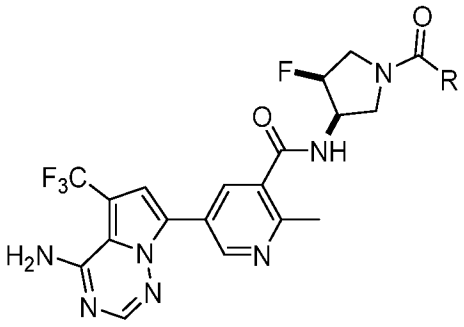
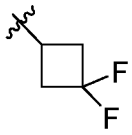
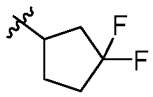
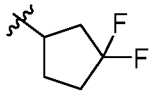
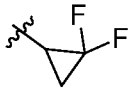
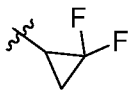
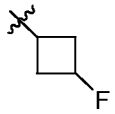
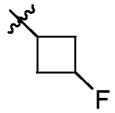
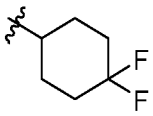
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
349	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		540.3 (изомеры)	(400 МГц, CD_3OD) δ 9.01 - 8.87 (m, 2H), 8.65 - 8.40 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 5.42 - 5.05 (m, 2H), 4.94 - 4.68 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 2.75 - 2.37 (m, 4H)

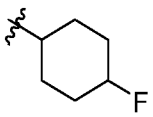
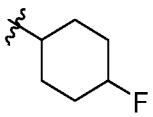
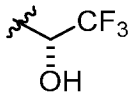
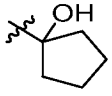
Таблица 17. Соединения в Таблице 17 получали способами, подробно изложенными в Примерах 25 и 41. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

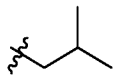
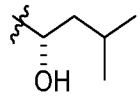
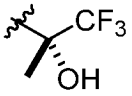


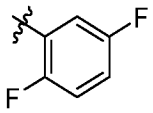
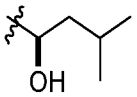
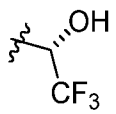
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
350	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		541.9	9.21 - 9.11 (m, 1H), 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
351	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		556.0 (изомеры)	изомеры циклопентана 9.24 - 9.10 (m, 1H), 9.03 - 8.82 (m, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 5.51 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.10 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)
352	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		556.0 (изомеры)	изомеры циклопентана 9.24 - 9.10 (m, 1H), 9.03 - 8.82 (m, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 5.51 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.10 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)
353	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		494.4	9.27 - 9.11 (m, 1H), 9.01 - 8.84 (m, 1H), 8.52 - 8.36 (m, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 4.84 - 4.52 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.41 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 1.09 - 0.93 (m, 6H).
354	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		528.2, (изомеры)	изомеры циклопропила 9.28 - 9.12 (m, 1H), 9.05 - 8.84 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
355	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		528.2, (изомеры)	изомеры циклопропила 9.28 - 9.12 (m, 1H), 9.05 - 8.84 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H)
356	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		524.1	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.20 - 9.09 (m, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.93 - 4.59 (m, 2H), 4.13 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.32 (m, 6H), 1.22 - 1.05 (m, 1H)
357	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		524.1	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.13 (dd, *J*=11.2, 2.0 Гц, 1H), 8.45 (dd, *J*=7.2, 2.1 Гц, 1H), 8.05 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.34 (d, *J*=5.5 Гц, 1H), 5.34 - 5.05 (m, 2H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.07 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67 - 2.37 (m, 4H)
358	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		570.2	9.24 - 9.09 (m, 1H), 9.04 - 8.84 (m, 1H), 8.48 - 8.30 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.46 (m, 1H), 4.20 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.03 - 0.91 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
359	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		552.4	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.98 - 8.80 (m, 1H), 8.49 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.81 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (d, J=6.4 Гц, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.09 - 0.91 (m, 1H)
360	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		552.4	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.98 - 8.80 (m, 1H), 8.49 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.81 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (d, J=6.4 Гц, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.09 - 0.91 (m, 1H)
361	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		550.1	9.19 (dd, J=4.6, 1.8 Гц, 1H), 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.41 (dd, J=6.1, 1.8 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 6.95 - 6.73 (m, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.26 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)
362	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		536.3	9.15 (s, 1H), 8.93 (br dd, J=17.5, 6.9 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.34 (br t, J=11.1 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.55 (br s, 2H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
363	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		522.3	9.18 (s, 1H), 8.93 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 8.42 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 1.74 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды
364	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		508.2	9.14 (s, 1H), 8.80 (br dd, J=12.1, 7.1 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.97 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 2.58 (d, J=1.9 Гц, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 6H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды
365	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-2-гидрокси-4-метилпентаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		538.3	9.16 (br s, 1H), 8.88 (br t, J=8.1 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.92 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 2H), 0.89 (br t, J=6.4 Гц, 6H)
366	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		564.2	9.17 (s, 1H), 8.94 - 8.83 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
367	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		564.2	9.18 (dd, J=16.8, 1.5 Гц, 1H), 8.96 - 8.79 (m, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 1H), 8.19 (d, J=15.0 Гц, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.39 (br d, J=4.6 Гц, 3H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.65 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
368	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-2-гидрокси-4-метилпентаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		538.2	9.19 (br s, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.51 - 5.18 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.53 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.49 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)
369	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		510.2	9.20 (s, 1H), 8.92 (br dd, J=17.2, 7.5 Гц, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.22 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 3H), 1.15 (br d, J=10.1 Гц, 1H)
370	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		550.2	9.15 (br s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 4.21 - 3.51 (m, 5H), 2.58 (s, 3H)

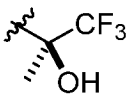
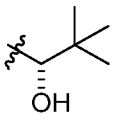
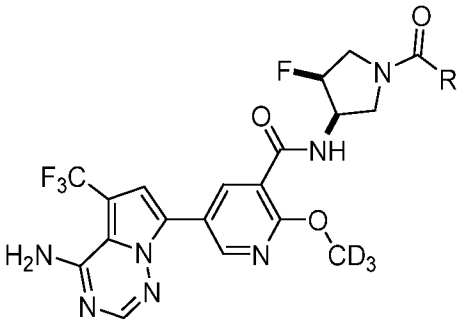
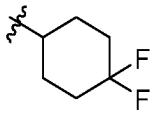
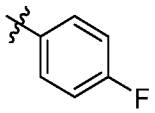
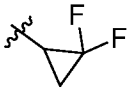
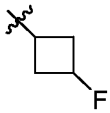
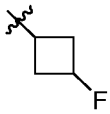
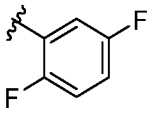
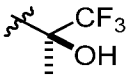
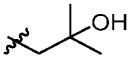
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
371	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		524.2	9.16 (br s, 1H), 8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.38 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 8.18 (br d, J=1.8 Гц, 1H), 7.67 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 1H), 3.98 - 3.64 (m, 4H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.23 (m, 2H), 1.86 (br dd, J=10.1, 3.7 Гц, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H); 1 CH циклобутила под растворителем
372	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		564.2	9.18 (br s, 1H), 8.97 - 8.83 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.47 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)
373	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		538.3	9.17 (br s, 1H), 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J=3.7 Гц, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.75 - 4.51 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 0.91 (br d, J=4.0 Гц, 9H)
374	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		512.2	9.17 (br d, J=2.1 Гц, 1H), 8.87 (br dd, J=13.9, 7.2 Гц, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J=3.1 Гц, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.52 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 6H)

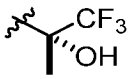
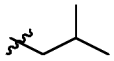
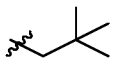
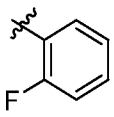
Таблица 18. Соединения в Таблице 18 получали способами, подробно изложенными в Примере 45. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
375	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		589.2	8.94 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.57 (m, 1H), 4.21 - 3.16 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.07 (br d, J=12.5 Гц, 2H), 1.99 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)
376	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		565.4	8.93 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.09 - 3.77 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H)
377	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		547.2	8.93 (dd, J=5.2, 2.4 Гц, 1H), 8.86 - 8.73 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.91 - 4.62 (m, 1H), 4.18 - 3.60 (m, 4H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
378	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		527.2	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.94 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 3.26 (m, 4H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.02 - 1.75 (m, 2H)
379	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		543.2	8.93 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.78 (dd, J=11.9, 2.4 Гц, 1H), 8.54 (br dd, J=13.6, 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.40 - 5.01 (m, 2H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 3.96 - 3.15 (m, 5H), 2.60-2.33 (m, 4H, поглощен DMSO)
380	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		543.1	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.78 (dd, J=10.8, 2.4 Гц, 1H), 8.51 (dd, J=13.0, 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 5.13 - 4.85 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.63 (m, 3H), 3.43 - 3.19 (m, 5H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.03 (m, 4H)
381	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		531.2	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.28 - 3.16 (m, 4H), 1.61 - 1.47 (m, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
382	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		513.0	8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.79 (dd, J=14.0, 2.1 Гц, 1H), 8.53 (br dd, J=18.3, 7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 6H)
383	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		583.0	8.91 (br d, J=13.8 Гц, 1H), 8.82 - 8.67 (m, 1H), 8.56 - 8.40 (m, 1H), 8.15 (br d, J=13.6 Гц, 1H), 7.55 (br d, J=16.2 Гц, 1H), 7.36 (br d, J=3.7 Гц, 3H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой)
384	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		583.0	8.93 (s, 1H), 8.78 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.06 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 1H), 4.43 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 1.54 (br d, J=10.7 Гц, 3H)
385	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		543.1	8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.79 (dd, J=12.1, 2.3 Гц, 1H), 8.53 (br dd, J=11.6, 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.15 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
386	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		583.1	8.91 (br s, 1H), 8.78 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 3.70 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)
387	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		527.3	8.93 (s, 1H), 8.79 (br d, J=14.6 Гц, 1H), 8.52 (br dd, J=14.0, 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 6H)
388	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-диметилбутаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид		541.1	8.93 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.79 (dd, J=13.7, 2.1 Гц, 1H), 8.52 (br dd, J=14.6, 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.85 - 4.51 (m, 1H), 4.08 - 3.15 (m, 6H, поглощен водой), 1.02 (s, 9H)
389	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		565.2	8.91 (br d, J=15.6 Гц, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 8.64 - 8.49 (m, 1H), 8.16 (br d, J=15.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.49 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.08 - 3.32 (m, 4H, поглощен водой)

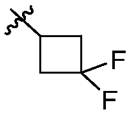
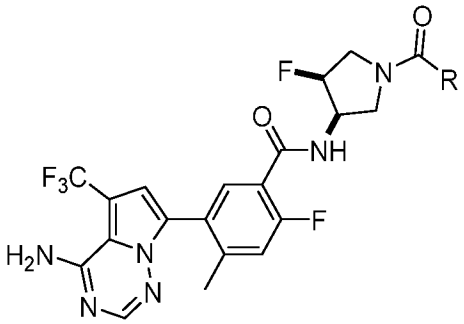
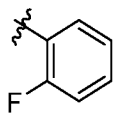
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
390	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамид		561.2	8.94 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.89 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 - 6.93 (m, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.93 - 4.49 (m, 1H), 4.16 - 3.54 (m, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.91 - 2.69 (m, 4H).

Таблица 19. Соединения в Таблице 19 получали способами, подробно изложенными в Примерах 67 и 31. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
391	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-4-метилбензамид		563.1	8.72 - 8.50 (m, 1H), 8.03 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 4.01 - 3.35 (m, 4H), 2.14 (d, J=13.7 Гц, 3H)

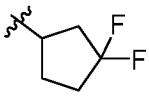
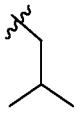
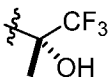
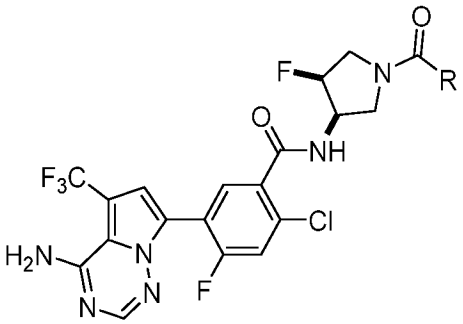
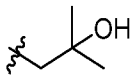
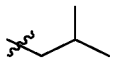
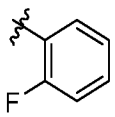
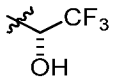
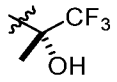
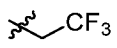
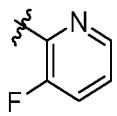
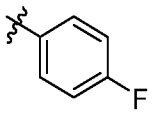
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
392	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фтор-4-метилбензамид		573.3	8.62 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (dd, J=7.2, 4.4 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=11.3, 3.7 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 3.04 (m, 6H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (br d, J=1.5 Гц, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H)
393	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-4-метилбензамид		525.4	8.62 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.59 (dd, J=7.2, 4.1 Гц, 1H), 7.33 (br dd, J=11.4, 2.3 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.36 - 5.10 (m, 1H), 4.75 - 4.45 (m, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 1H), 3.66 (br s, 2H), 3.49 - 3.19 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)
394	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-4-метилбензамид		581.3	8.59 (br dd, J=14.6, 7.0 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (t, J=6.7 Гц, 1H), 7.33 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 4.07 - 3.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); 2 CH пирролидина не наблюдались полностью из-за подавления воды

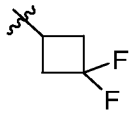
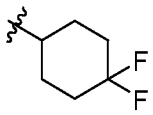
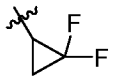
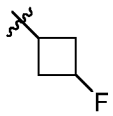
Таблица 20. Соединения в Таблице 20 получали способами, подробно изложенными в Примерах 67 и 31. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
395	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		559.0	8.93 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (br dd, J=7.5, 3.8 Гц, 1H), 7.68 (br dd, J=9.8, 2.4 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.00 (d, J=3.4 Гц, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.25 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H)
396	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		561.0	8.94 (br dd, J=18.3, 7.3 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.3, 4.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.82 (d, J=3.7 Гц, 1H), 4.74 - 4.45 (m, 1H), 4.02 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)
397	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		573.0	8.80 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.64 (br d, J=9.9 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 4.07 - 3.56 (m, 4H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
398	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		545.0	8.81 (br dd, J=11.5, 7.4 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.64 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 3.92 (br t, J=9.1 Гц, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.22 (br t, J=11.0 Гц, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 0.90 (br d, J=5.4 Гц, 6H)
399	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		583.0	8.92 - 8.73 (m, 1H), 8.09 (d, J=16.3 Гц, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.44 (q, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 3.99 (br dd, J=11.3, 9.3 Гц, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H)
400	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		587.2	8.12 (s, 1H), 7.96 (br dd, J=7.2, 4.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.98 - 4.82 (m, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 1H), 4.23 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.49 (br t, J=10.6 Гц, 1H)
401	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		549.0	8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.65 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.76 - 4.47 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
402	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		601.2	8.87 - 8.76 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 7.65 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 4.40 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H)
403	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		571.1	8.85 (br dd, J=19.9, 7.2 Гц, 1H), 8.09 (br d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.65 (br d, J=9.7 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.48 (m, 1H), 3.99 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды
404	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		584.0	8.92 - 8.74 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.11 (d, J=15.6 Гц, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.86 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (br d, J=19.7 Гц, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (br dd, J=11.7, 9.0 Гц, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.41 (m, 2H)
405	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		583.0	8.93 - 8.71 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 1H), 7.64 (br d, J=2.6 Гц, 1H), 7.59 (br dd, J=8.4, 5.6 Гц, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.26 (br t, J=8.8 Гц, 2H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 3H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
406	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		579.1	8.83 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (dd, J=7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.65 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.79 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.66 (m, 4H)
407	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		607.1	8.82 (br dd, J=16.3, 7.5 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 1H), 4.78 - 4.45 (m, 1H), 4.03 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
408	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		565.1	8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.69 (br d, J=9.9 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.53 (m, 1H), 4.29 - 3.43 (m, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H)
409	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		561.1	8.93 (dd, J=16.8, 7.3 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.5, 4.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.36 - 4.98 (m, 2H), 4.78 - 4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.13 (m, 5H), 2.49 - 2.29 (m, 4H)

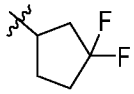
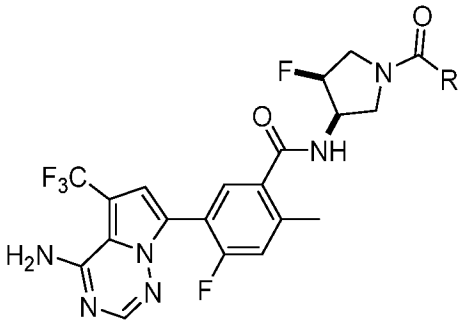
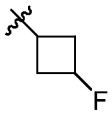
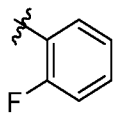
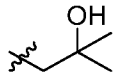
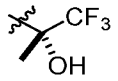
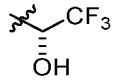
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
410	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		593.0	Нет данных

Таблица 21. Соединения в Таблице 21 получали способами, подробно изложенными в Примерах 67 и 31. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
411	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		541.4	8.55 (br dd, J=11.5, 7.1 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 2.72 (td, J=16.7, 8.3 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 2H); 2 CH циклобутила закрыты из-за подавления воды

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
412	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		563.3	8.78 - 8.59 (m, 1H), 8.09 (br d, J=16.5 Гц, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 5.44 - 5.09 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.06 - 3.30 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 3H); 1 CH пирролидина не наблюдался из-за подавления воды
413	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		541.4	8.70 (br dd, J=13.9, 7.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dd, J=7.2, 2.0 Гц, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 5.40 - 5.08 (m, 1H), 4.85 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.00 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.43 (br t, J=10.2 Гц, 1H), 3.24 (br t, J=11.0 Гц, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 5H), 1.17 (s, 6H)
414	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		581.3	8.72 - 8.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (br d, J=2.1 Гц, 3H)
415	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		567.3	8.72 (br dd, J=18.9, 7.3 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (dd, J=7.3, 3.1 Гц, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.99 - 6.76 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 5.00 - 4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 3.23 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

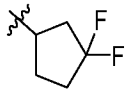
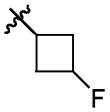
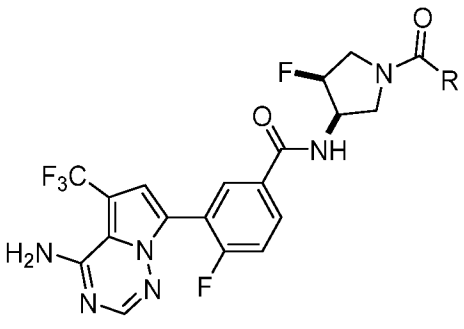
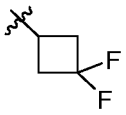
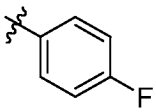
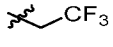
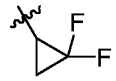
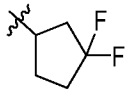
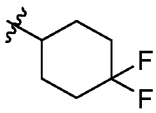
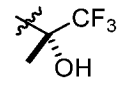
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
416	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		527.3	8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.39 - 5.10 (m, 2H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 6H)
417	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид, TFA		573.4	8.68 (br dd, J=18.3, 7.0 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.42 - 5.11 (m, 1H), 4.79 - 4.45 (m, 1H), 4.05 - 3.49 (m, 3H), 3.34 - 3.06 (m, 1H), 2.43 (br d, J=4.0 Гц, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 1H); 1 CH пирролидина не наблюдался из-за подавления воды
418	5-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		541.1	8.67 (br dd, J=14.2, 7.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br dd, J=7.2, 2.3 Гц, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.37 - 4.97 (m, 2H), 4.75 - 4.45 (m, 1H), 3.87 - 3.12 (m, 5H), 2.49 - 2.29 (m, 7H)

Таблица 22. Соединения в Таблице 22 получали способами, подробно изложенными в Примерах 67 и 31. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

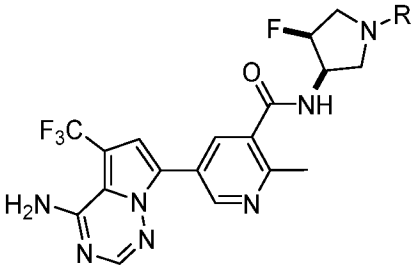


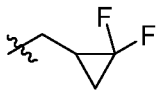
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
419	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		545.2	8.79 (br dd, J=17.1, 7.0 Гц, 1H), 8.32 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.53 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.19 (br dd, J=11.4, 5.0 Гц, 1H), 2.92 - 2.67 (m, 4H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды
420	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		497.1	8.71 (br dd, J=18.9, 7.0 Гц, 1H), 8.30 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.49 (dt, J=9.1, 4.5 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.50 (m, 1H), 3.99 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 3.90 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 6H)
421	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		549.2	8.83 - 8.62 (m, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.61 (br s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 7.28 (br t, J=8.7 Гц, 2H), 5.42 - 5.11 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 4.08 - 3.57 (m, 2H); 2 CH пирролидина закрыты из-за подавления воды
422	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		537.2	8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.29 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.38 (br s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 3.98 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.40 (br t, J=10.5 Гц, 1H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
423	3-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		531.0	8.83 - 8.68 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.89 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 3.55 (m, 4H), 3.12 - 2.81 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 2H)
424	3-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		559.0	8.72 (br dd, J=18.9, 6.7 Гц, 1H), 8.30 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.50 (td, J=9.0, 4.6 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.81 - 4.51 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 1H)
425	3-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		573.1	8.72 (br dd, J=20.0, 6.9 Гц, 1H), 8.30 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.49 (td, J=9.0, 4.9 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.52 (m, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.04 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.58 (br s, 2H); 1 CH пирролидина закрыт из-за подавления воды
426	3-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		567.2	8.71 (br dd, J=17.4, 7.0 Гц, 1H), 8.30 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 7.38 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
427	3-[4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид, TFA		513.0	8.73 (br dd, J=18.0, 6.7 Гц, 1H), 8.31 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.50 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.03 - 3.50 (m, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 6H)

Таблица 23. Соединения в Таблице 23 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примере 44. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
428	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		514.2	9.16 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.37 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 3.21 - 2.64 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.02 - 1.75 (m, 1H), 1.59 (tdd, J=12.1, 7.8, 4.3 Гц, 1H), 1.34 - 1.07 (m, 3H)

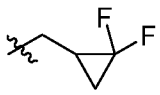
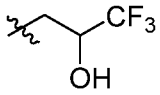
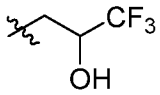
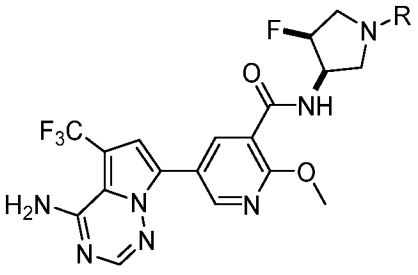
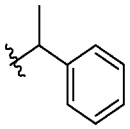
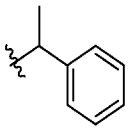
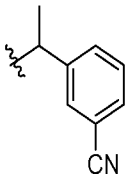
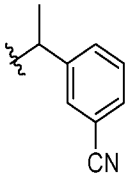
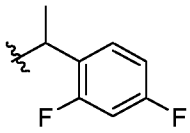
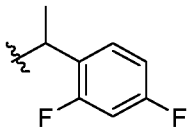
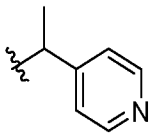
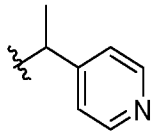
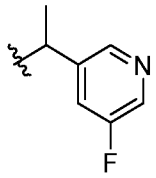
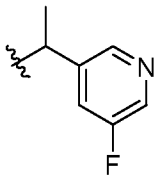
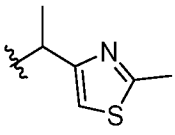
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
429	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		514.2	9.47 - 8.98 (m, 1H), 8.89 - 8.63 (m, 1H), 8.48 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.05 (m, 1H), 7.84 - 7.60 (m, 1H), 5.34 - 4.95 (m, 1H), 4.70 - 4.32 (m, 1H), 3.14 - 2.54 (m, 7H), 2.00 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.01 (m, 3H)
430	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		536.2	9.16 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.72 (d, J=7.5 Гц, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.22 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 3.96 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (br t, J=8.5 Гц, 2H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.56 (s, 3H)
431	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		536.2	9.23 - 9.03 (m, 1H), 8.89 - 8.63 (m, 1H), 8.49 - 8.27 (m, 1H), 8.26 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.53 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.39 - 4.90 (m, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 1H), 3.22 - 2.62 (m, 11H)

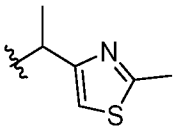
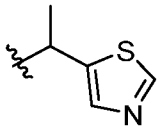
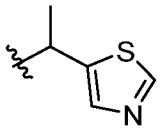
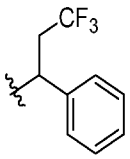
Таблица 24. Соединения в Таблице 24 получали способами, подробно изложенными в Примере 44 или способами, подробно изложенными в Примере 1361 ниже. Все соединения представляют собой энантиомерно чистый фторпирролидин, как показано. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

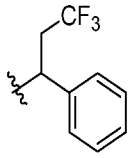
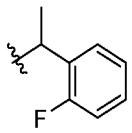
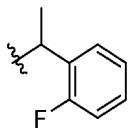
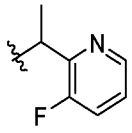


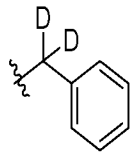
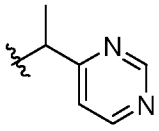
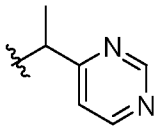
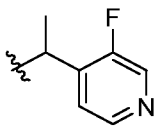
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
432	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фенилэтил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.2	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.35 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.10 (m, 1H), 5.34 - 5.03 (m, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.65 - 3.28 (m, 2H), 3.05 - 2.75 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.6 Гц, 3H)
433	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фенилэтил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.3 Гц, 4H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.56 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.5 Гц, 3H)
434	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3-цианофенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		569.2	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br t, J=6.7 Гц, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (q, J=6.4 Гц, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 1H), 2.51 – 2.47 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.7 Гц, 3H)
435	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3-цианофенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		569.1	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.67 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 1H), 2.79 (t, J=8.1 Гц, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.4 Гц, 3H)

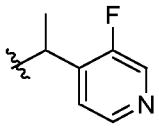
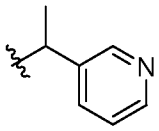
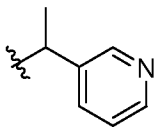
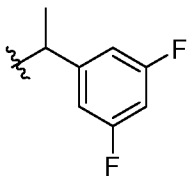
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
436	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.91 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.40 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (br t, J=8.3 Гц, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.37 - 2.65 (br d, J=5.8 Гц, 4H), 1.42 (br d, J=6.3 Гц, 3H)
437	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.4	8.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (br t, J=9.7 Гц, 1H), 7.11 (br t, J=7.7 Гц, 1H), 5.44 - 5.05 (m, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 4H), 3.72 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 1.41 (br d, J=6.4 Гц, 3H)
438	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиридин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		545.2	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br d, J=4.6 Гц, 2H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 5.40 - 5.04 (m, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 1H, частично подавлен), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.83 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.4 Гц, 3H)

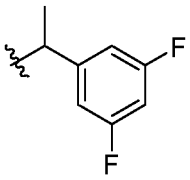
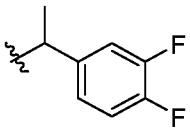
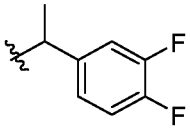
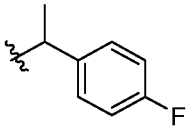
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
439	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиридин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		545.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 1H, частично подавлен), 3.11 - 2.74 (m, 3H), 2.55 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 1.32 (d, J=6.4 Гц, 3H)
440	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(5-фторпиридин-3-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.8	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.42 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.30 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.94 (dd, J=12.1, 4.7 Гц, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.4 Гц, 3H)
441	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(5-фторпиридин-3-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.4	8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.49 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.65 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 1.36 (d, J=6.4 Гц, 3H)
442	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		565.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.32 - 5.02 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.79 (q, J=6.6 Гц, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.93 (t, J=8.1 Гц, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 1.37 (d, J=6.7 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
443	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		565.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.41 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.28 - 5.03 (m, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 3.45 (br d, J=15.6 Гц, 1H), 3.23 - 2.81 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 1.37 (br d, J=6.7 Гц, 3H)
444	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(1,3-тиазол-5-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		551.2	9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.42 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.39 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.4 Гц, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.62 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 1.41 (d, J=6.4 Гц, 3H)
445	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(1,3-тиазол-5-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		551.2	9.03 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.35 - 5.07 (m, 1H), 4.66 - 4.38 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.4 Гц, 3H)
446	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		612.1	8.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 4.58 (br d, J=18.6 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.19 - 2.67 (m, 6H, частично подавлен), 1.33 (br d, J=6.1 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
447	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		612.1	8.66 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.21 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.49 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.45 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (br s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 3H, частично подавлен), 2.58 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.07 (br d, J=6.1 Гц, 3H)
448	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-фторфенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.3	8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (br t, J=6.9 Гц, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 5.38 - 5.07 (m, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (q, J=6.7 Гц, 1H), 3.18 (d, J=5.5 Гц, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Гц, 3H)
449	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-фторфенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.1	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.36 - 4.98 (m, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (q, J=6.6 Гц, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.85 (t, J=8.1 Гц, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Гц, 3H)
450	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(3-фторпиридин-2-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.2	8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 5.33 - 5.04 (m, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.57 - 2.60 (m, 4H, частично подавлен), 1.45 (br d, J=6.7 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
451	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[фенил(дейтеро)метил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		532.2	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 5.33 - 5.05 (m, 1H), 4.64 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.22 - 2.99 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.2 Гц, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.59 (t, J=8.4 Гц, 1H)
452	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиримидин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		546.3	9.12 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.2 Гц, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.68 (q, J=6.6 Гц, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Гц, 3H)
453	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиримидин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		546.0	9.12 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.79 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.45 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.67 (q, J=6.7 Гц, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.92 (t, J=8.4 Гц, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.66 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Гц, 3H)
454	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(3-фторпиридин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.2	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 - 8.40 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.5 Гц, 1H), 5.37 - 4.99 (m, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 (q, J=6.5 Гц, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 1H), 2.89 (t, J=8.1 Гц, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.60 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 1.36 (d, J=6.7 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
455	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(3-фторпиридин-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.2	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (t, J=5.5 Гц, 1H), 5.36 - 5.02 (m, 1H), 4.66 - 4.41 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.58 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 1.36 (d, J=6.7 Гц, 3H)
456	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиридин-3-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		545.0	8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 8.46 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.5, 4.7 Гц, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 3.55 (br q, J=6.7 Гц, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.80 (t, J=8.2 Гц, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Гц, 3H)
457	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиридин-3-		545.0	8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.31 - 5.07 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.57 (q, J=6.3 Гц, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.7 Гц, 3H)
458	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.44 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (m, 1H, частично подавлен), 3.23 - 2.99 (m, 1H), 2.82 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.7 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
459	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.43 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.08 (br d, J=7.3 Гц, 3H), 5.31 - 4.96 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 - 3.40 (m, 2H, частично подавлен), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 1H), 1.31 (br d, J=6.4 Гц, 3H)
460	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.2	8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.42 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.30 - 5.03 (m, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.52 - 3.35 (m, 2H, частично подавлен), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Гц, 3H)
461	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.1	8.90 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.43 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.42 - 5.05 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H, частично подавлен), 3.18 - 3.06 (m, 1H, частично подавлен), 2.79 (br t, J=8.3 Гц, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.6 Гц, 3H
462	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(4-фторфенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.2	8.91 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.84 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 5.9 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8.6 Гц, 2H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 - 3.31 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.47 (br t, J=8.6 Гц, 1H), 1.30 (d, J=6.2 Гц, 3H)

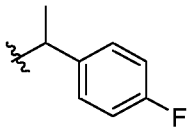
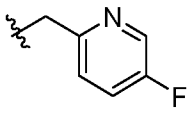
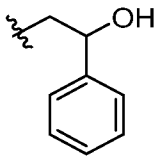
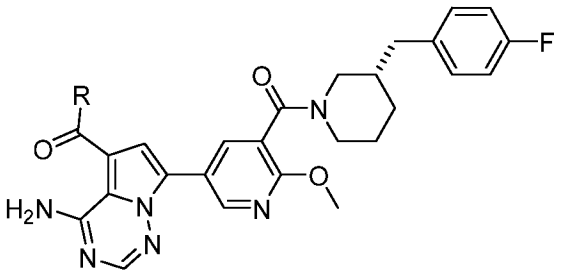
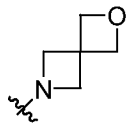
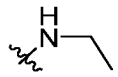
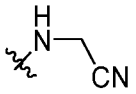
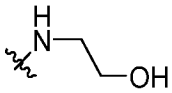
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
463	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(4-фторфенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		562.2	(600 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.42 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 5.7 Гц, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Гц, 2H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H, частично подавлен), 3.23 - 3.04 (m, 1H), 2.77 (t, J=8.3 Гц, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Гц, 3H)
464	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		549.2	8.90 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.45 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (td, J=8.6, 2.9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.8, 4.8 Гц, 1H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.99 (t, J=8.3 Гц, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (t, J=8.4 Гц, 1H)
465	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		560.1	8.93 (br d, J=2.6 Гц, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (br s, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.99 - 4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.66 - 2.88 (m, 6H, частично подавлен)

Таблица 25. Соединения в Таблице 25 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примере 68.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
466	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-5-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		586.4	Не определено из-за ротомеров
467	4-амино-N-этил-7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид		532.3	Не определено из-за ротомеров
468	4-амино-N-(цианометил)-7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид		543.2	Не определено из-за ротомеров
469	4-амино-7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-(2-гидроксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид		548.3	Не определено из-за ротомеров

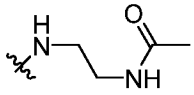
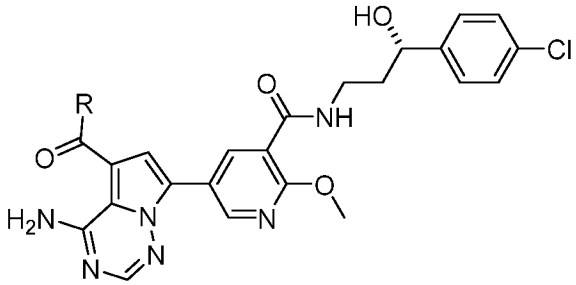
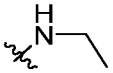
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
470	4-амино-7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N,N-диметилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамид		532.2	Не определено из-за ротомеров
471	N-{2-[(4-амино-7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)формамидо]этил}ацетамид		589.2	Не определено из-за ротомеров

Таблица 26. Соединения в Таблице 26 получали способами, подробно изложенными в Примере 68.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
472	5-[4-амино-5-(этилкарбамоил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.4	10.44 (br s, 1H), 8.95 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.54 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.55 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.72 (dt, J=7.9, 4.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.18 (d, J=5.2 Гц, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Гц, 3H)

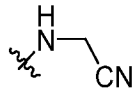
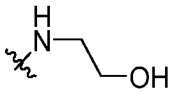
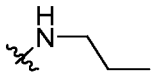
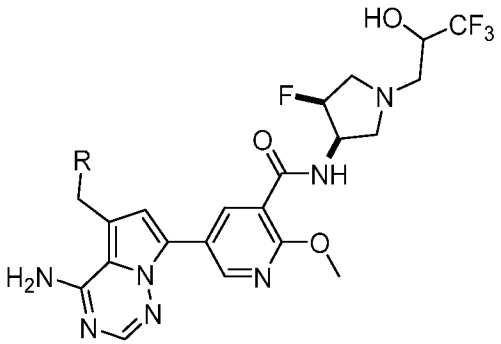
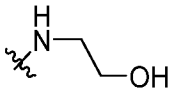
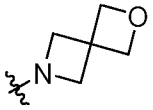
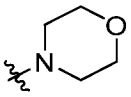
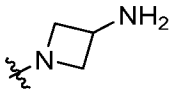
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
473	5-{4-амино-5-[(цианометил)карбамоил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		535.1	10.00 (br s, 1H), 9.49 - 9.29 (m, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 - 7.05 (m, 4H), 4.72 (br dd, J=7.6, 4.6 Гц, 1H), 4.39 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.15 - 3.86 (m, 3H), 1.67 (br d, J=8.2 Гц, 2H)
474	5-{4-амино-5-[(2-гидроксиэтил)карбамоил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		540.1	10.39 - 10.13 (m, 1H), 8.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.64 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.61 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.56 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 4.82 - 4.38 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.47 - 3.18 (m, 4H), 2.01 - 1.71 (m, 2H)
475	5-[4-амино-5-(пропилкарбамоил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		538.2	10.64 (br s, 1H), 8.94 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.71 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.72 (dd, J=7.6, 4.6 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 3.28 (q, J=6.6 Гц, 2H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Гц, 3H)
476	5-[4-амино-5-(диметилкарбамоил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		524.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.77 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.52 (br t, J=5.2 Гц, 2H), 8.08 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.54 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.72 (dt, J=7.9, 4.3 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.51 (br s, 6H), 1.95 - 1.79 (m, 4H)
477	5-[4-амино-5-(метилкарбамоил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		510.0	10.46 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.69 (br t, J=4.6 Гц, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.55 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 4.71 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.84 (d, J=4.3 Гц, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 2H)

Таблица 27. Соединения в Таблице 27 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57 и 63. Соединения представляют собой смесь диастереомеров при вторичном спирте.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
478	5-(4-амино-5-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		557.1	8.68 (br s, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.36 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.27 - 4.98 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 - 3.34 (m, 1H, частично подавлен), 3.28 - 2.96 (m, 1H), 2.86 (br d, J=1.2 Гц, 2H)
479	5-{4-амино-5-[(диметиламино)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		541.2	8.93 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.34 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 1H), 4.11 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 2.57 (m, 7H, частично подавлен), 2.27 (br s, 6H, частично подавлен)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
480	5-[4-амино-5-({2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		595.2	9.06 - 8.92 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 1H), 8.10 - 7.89 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.58 - 5.25 (m, 1H), 4.97 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 2H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.75 - 3.21 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H)
481	5-{4-амино-5-[(морфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		583.1	8.66 (s, 1H), 8.55 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.33 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.34 - 4.95 (m, 1H), 4.75 - 4.34 (m, 1H), 4.17 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 - 2.87 (m, 16H, частично подавлен)
482	5-{4-амино-5-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		568.2	8.93 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.59 - 5.26 (m, 1H), 5.05 - 4.72 (m, 1H), 4.65 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 – 3.13 (m, 11H, частично подавлен), 2.25 – 2.50 (m, 2H)
483	5-{4-амино-5-[(азетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		553.2	8.99 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.67 - 8.44 (m, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.56 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 2H), 4.64 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 5H), 2.44 - 2.27 (m, 2H)

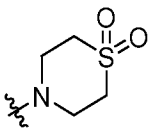
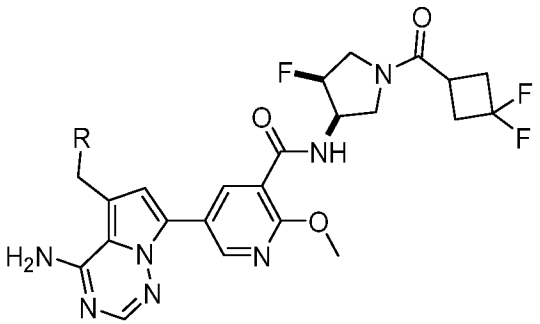
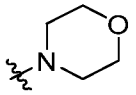
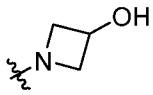
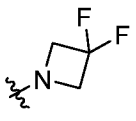
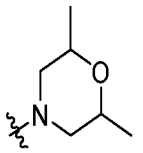
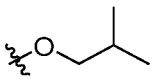
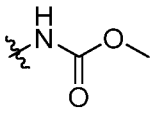
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
484	5-{4-амино-5-[(1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		631.2	9.05 - 8.87 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.69 - 8.50 (m, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 5.61 - 5.17 (m, 1H), 4.99 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.37 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 3.11 - 2.94 (m, 4H)

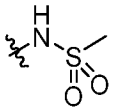
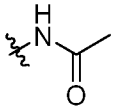
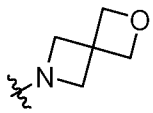
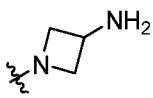
Таблица 28. Соединения в Таблице 28 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57 и 63.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
485	5-{4-амино-5-[(диметиламино)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		547.1	9.68 - 9.39 (m, 1H), 9.06 - 8.83 (m, 1H), 8.86 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.68 (m, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
486	5-{4-амино-5-[(метиламино)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		533.1	(600 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.37 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.56 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.22 (m, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 3H)
487	5-{4-амино-5-[(морфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		589.3	8.99 - 8.83 (m, 1H), 8.79 - 8.63 (m, 1H), 8.61 - 8.40 (m, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.97 - 3.08 (m, 5H), 2.90 - 2.66 (m, 4H)
488	5-{4-амино-5-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		575.2	9.08 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.67 (m, 1H), 8.66 - 8.39 (m, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 5.05 - 4.15 (m, 6H), 4.16 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.10 (m, 7H), 2.96 - 2.67 (m, 4H)
489	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		595.2	9.03 - 8.83 (m, 1H), 8.81 - 8.65 (m, 1H), 8.65 - 8.43 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.59 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.00 (m, 7H), 2.90 - 2.67 (m, 4H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
490	5-{4-амино-5-[(2,6-диметилморфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		617.2	9.09 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.63 - 8.44 (m, 1H), 8.17 - 7.95 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 5.01 - 4.45 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.07 (m, 7H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 1.20 - 1.07 (m, 6H)
491	5-{4-амино-5-[(пропан-2-илокси)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		562.1	9.06 - 8.85 (m, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.59 - 8.46 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.52 (m, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.06 (m, 6H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 6H)
492	5-[4-амино-5-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		534.1	9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.87 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 1H), 7.18 - 6.96 (m, 1H), 5.49 - 5.13 (m, 1H), 5.00 - 4.49 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.23 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 4H)
493	метил N-{[4-амино-7-(5-{[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамоил}-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]метил}карбамат, TFA		577.2	8.91 (s, 1H), 8.74 (dd, J=18.0, 2.1 Гц, 1H), 8.53 (br dd, J=10.4, 7.9 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.51 - 5.15 (m, 1H), 4.93 - 4.57 (m, 1H), 4.47 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 - 3.60 (m, 3H), 3.57 (s, 3H, частично подавлен), 3.44 - 3.09 (m, 2H, частично подавлен), 2.99 - 2.66 (m, 4H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
494	5-[4-амино-5-(метансульфонамидометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		597.2	9.00 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 5.52 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.10 (m, 5H), 3.09 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.65 (m, 4H)
495	5-[4-амино-5-(ацетамидометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		561.2	8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.15 - 7.90 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 1H), 5.01 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.02 (m, 5H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 3H)
496	5-[4-амино-5-({2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		601.2	9.59 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 - 8.69 (m, 1H), 8.53 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.64 (m, 3H), 4.63 (s, 3H), 4.15 - 3.06 (m, 13H), 2.95 - 2.66 (m, 4H)
497	5-{4-амино-5-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		574.2	8.99 - 8.90 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.44 - 5.10 (m, 1H), 4.88 - 4.49 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.07 (m, 12H), 2.92 - 2.69 (m, 4H)

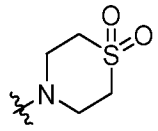
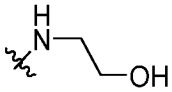
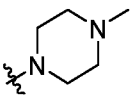
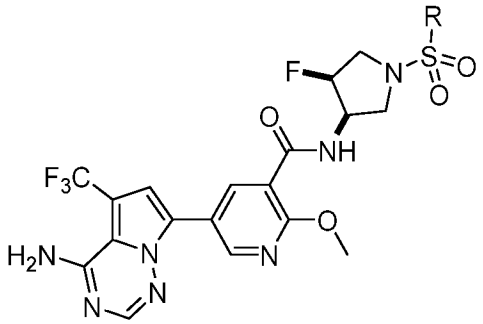
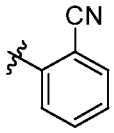
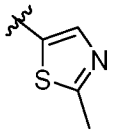
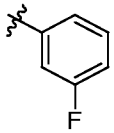
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
498	5-{4-амино-5-[(азетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		559.3	10.12 - 9.66 (m, 1H), 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.54 (m, 1H), 7.19 - 6.74 (m, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.95 - 4.44 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.57 (m, 5H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 4H), 2.89 - 2.65 (m, 4H), 2.16 - 1.99 (m, 2H)
499	5-{4-амино-5-[(1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		637.2	9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.65 (m, 1H), 8.58 - 8.41 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.59 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.56 (m, 5H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 3.08 - 2.93 (m, 4H), 2.89 - 2.66 (m, 4H)
500	5-(4-амино-5-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		563.2	(600 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.60 - 8.45 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.54 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.45 (m, 6H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 2H)
501	5-{4-амино-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		602.2	(600 МГц, DMSO-d6) δ 9.65 - 9.38 (m, 1H), 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.42 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.51 (m, 5H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)

Таблица 29. Соединения в Таблице 29 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примере 1468 ниже.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
502	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-цианобензолсульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		605.2	8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H, частично подавлен), 3.18 (d, J=5.2 Гц, 1H, частично подавлен)
503	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)сульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		601.2	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.72 - 4.48 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 - 3.54 (m, 3H, частично подавлен), 3.25 (t, J=10.1 Гц, 1H), 2.76 (s, 3H)
504	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598.2	8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.46 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 4H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 - 3.46 (m, 3H, частично подавлен), 3.23 - 3.14 (m, 1H)

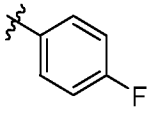
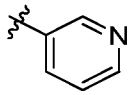
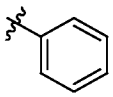
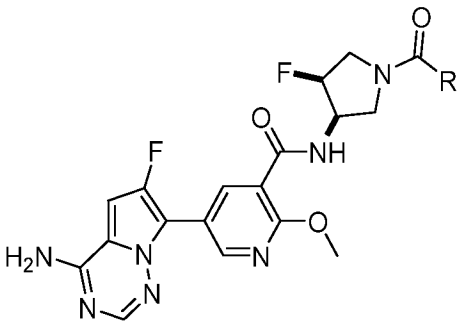
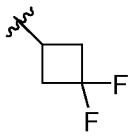
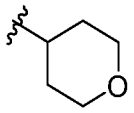
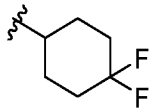
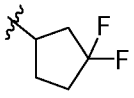
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
505	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		597.9	8.91 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.5, 5.2 Гц, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J=8.9 Гц, 2H), 5.32 - 5.03 (m, 1H), 4.66 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.52 (m, 3H, частично подавлен), 3.20 - 3.12 (m, 1H)
506	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-3-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		581.0	9.04 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.4 Гц, 2H), 8.71 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.30 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.9, 4.9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.33 - 5.06 (m, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.65 (m, 3H), 3.21 (t, J=9.9 Гц, 1H, частично подавлен)
507	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-3-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		580.1	(600 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.44 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.75 (t, J=7.3 Гц, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 - 3.53 (m, 3H), 3.15 (t, J=9.9 Гц, 1H)

Таблица 30. Соединения в Таблице 30 получали способами, подробно изложенными в Примерах 4 и 61. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
508	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		508.4	8.83 (dd, J=6.6, 2.0 Гц, 1H), 8.65 (dd, J=16.6, 2.3 Гц, 1H), 8.53 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.1 Гц, 3H), 4.00 - 3.23 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.66 (m, 4H)
509	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		502.2	8.84 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 8.74 - 8.63 (m, 1H), 8.45 (br dd, J=18.0, 7.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.48 - 5.21 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 3.31 (m, 11H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 4H)
510	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		536.3	8.83 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.54 (dd, J=17.7, 7.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 3.15 (m, 7H), 2.15 - 1.72 (m, 7H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
511	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		522.2	8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 1H), 8.53 (br dd, J=13.3, 8.1 Гц, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.88 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 3.41 (m, 6H), 3.33 - 2.88 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)

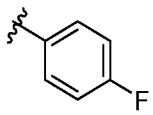
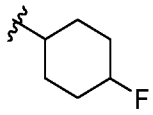
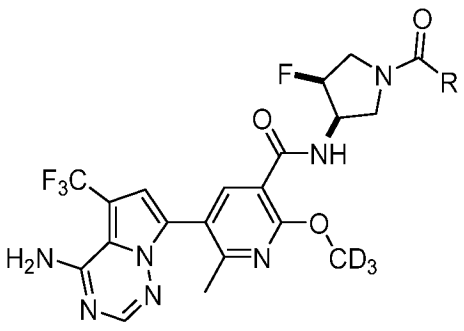
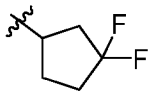
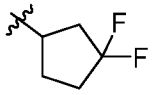
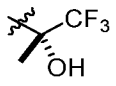
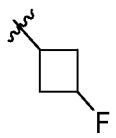
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
512	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		512.0	8.82 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.91 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.11 - 3.41 (m, 7H)
513	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		518.2	8.83 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.52 (br dd, J=17.9, 7.5 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.97 - 4.42 (m, 2H), 4.16 - 3.11 (m, 7H), 2.06 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 1.94 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.70 - 1.35 (m, 6H)
514	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		494.0	8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.72 - 8.50 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.93 - 4.63 (m, 1H), 4.37 - 3.23 (m, 7H), 3.12 - 2.85 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)

Таблица 31. Соединения в Таблице 31 получали способами, подробно изложенными в Примере 46. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных.



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
515	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		589.3	8.47 (br dd, J=11.6, 7.6 Гц, 1H), 8.16 (d, J=14.6 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.09 -3.10 (m, 5H, поглощен водой), 2.39 - 2.01 (m, 8H), 1.89 - 1.73 (m, 1H)
516	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		589.4	8.43 (br dd, J=14.2, 7.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=13.7 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.83 - 4.61 (m, 1H), 4.12 -3.16 (m, 5H, поглощен водой), 2.43 - 1.99 (m, 8H), 1.87 - 1.71 (m, 1H)
517	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		597.2	8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.16 (br d, J=5.1 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 4.62 - 3.30 (m, 4H, поглощен водой), 2.34 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)
518	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		557.0	8.41 (br dd, *J*=15.4, 7.5 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=10.7 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 1H), 4.85 - 4.53 (m, 1H), 3.97 - 3.52 (m, 3H), 3.44 - 3.16 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.35 (d, *J*=2.7 Гц, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 2H).

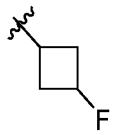
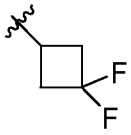
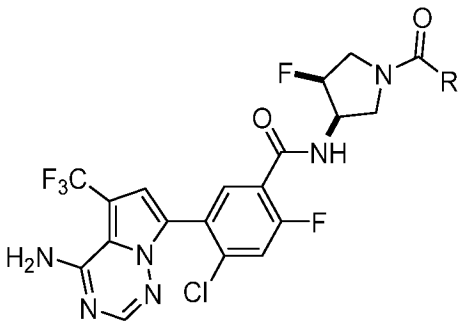
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
519	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		556.9	8.51 - 8.36 (m, 1H), 8.15 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 3H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.34 (br d, J=5.2 Гц, 3H)
520	(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид		575.1	8.41 (br dd, J=12.1, 7.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=14.0 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 - 6.98 (m, 1H), 5.46 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.53 (m, 1H), 4.07 - 3.59 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 2.79 (br dd, J=12.5, 8.2 Гц, 4H), 2.56 (s, 3H)

Таблица 32. Соединения в Таблице 32 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примерах 67 и 31. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



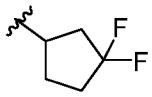
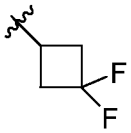
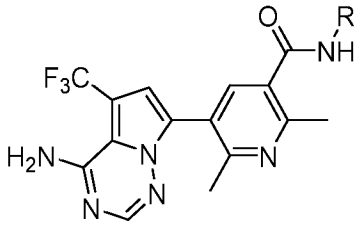
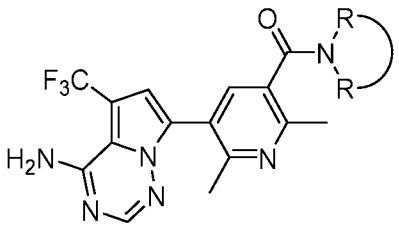
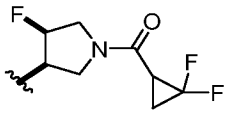
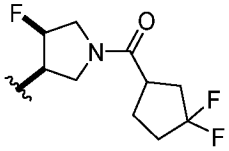
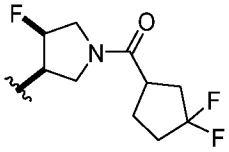
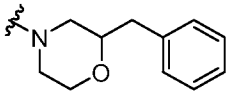
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
521	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-хлор-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		561.2	8.88 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.1 Гц, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 1H), 4.00 - 3.50 (m, 3H, поглощен водой), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 2.73 - 2.22 (m, 4H поглощен MeOH), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H)
522	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-хлор-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		549.2	8.93 - 8.82 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.48 (m, 1H), 4.16 - 3.16 (m, 4H, поглощен водой), 1.59 - 1.46 (m, 6H)
523	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид		593.2	8.87 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.49 (m, 1H), 4.06 - 3.21 (m, 4H, поглощен водой), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 1H)
524	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид, TFA		579.2	8.85 (br dd, J=15.4, 7.3 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.23 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 4H)

Таблица 33. Соединения в Таблице 33 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примерах 67 и 31. В случае третичных амидов полный амин обозначен как

R группа. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
525	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		542.2	8.90 - 8.75 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.88 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 3.22 (m, 4H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.59 (br d, J=6.3 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 2H)
526	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		570.3	8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.79 - 4.50 (m, 1H), 4.02 - 3.06 (m, 5H), 2.59 (d, J=3.7 Гц, 3H), 2.38 - 1.98 (m, 8H), 1.86 - 1.69 (m, 1H)
527	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		570.1	8.79 (br dd, J=18.8, 7.2 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.12 - 3.12 (m, 5H, поглощен водой), 2.59 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.40 - 1.98 (m, 8H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)
528	7-[5-(2-бензилморфолин-4-карбонил)-2,6-диметилпиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, TFA		511.2	8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 7.19 - 7.04 (m, 4H), 4.32 (br t, J=12.1 Гц, 1H), 3.97 - 3.57 (m, 1H), 3.33 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (br s, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 3H)

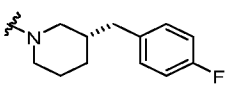
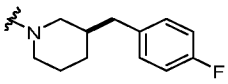
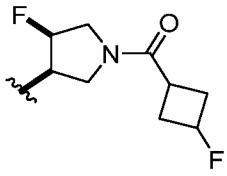
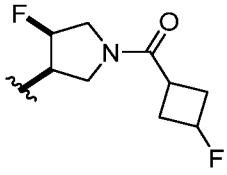
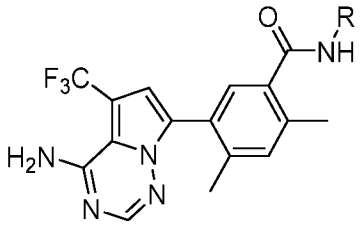
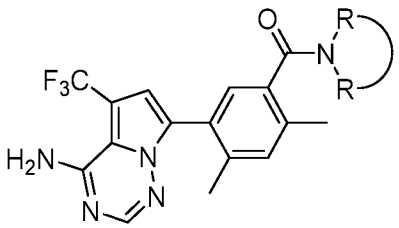
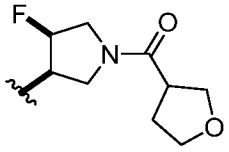
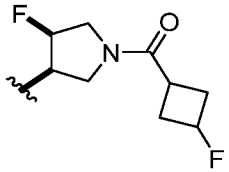
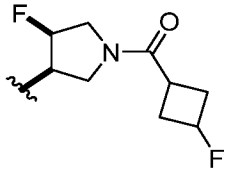
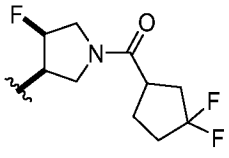
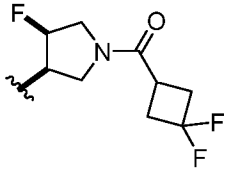
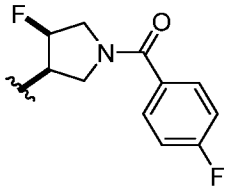
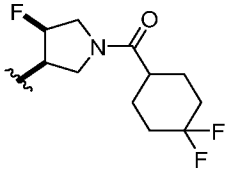
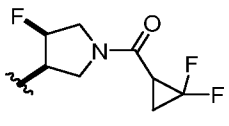
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
529	7-{5-[(3S)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,6-диметилпиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, TFA		527.2	8.04 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 6.97 (m, 5H), 4.27 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 3.50 - 2.62 (m, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.46 - 2.27 (m, 6H), 1.79 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)
530	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,6-диметилпиридин-3-ил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, TFA		527.4	8.04 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 - 6.97 (m, 6H), 4.44 - 4.17 (m, 1H), 3.68 - 2.95 (m, 3H), 2.91 - 2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 3H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)
531	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		538.0	8.77 (br dd, J=17.7, 7.3 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.38 - 5.01 (m, 2H), 4.77 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.52 (m, 3H), 3.45 - 3.12 (m, 2H), 2.59 (d, J=2.1 Гц, 3H), 2.58 - 2.35 (m, 4H, поглощен DMSO), 2.33 (s, 3H)
532	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		538.3	8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.4 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 3.96 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.16 (m, 1H), 2.73 (td, J=15.3, 7.6 Гц, 1H), 2.60 (d, J=2.1 Гц, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.33 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 2H)

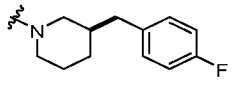
Таблица 34. Соединения в Таблице 34 получали способами, аналогичными подробно изложенным в Примерах 67 и 31. В случае третичных амидов полный амин обозначен как R группа. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



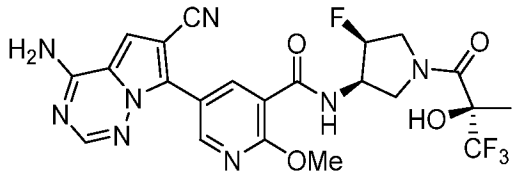


Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
533	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксолан-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		535.2	8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (br d, J=2.7 Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 4.05 - 3.38 (m, 9H), 2.41 (br d, J=4.3 Гц, 3H), 2.15 - 1.87 (m, 5H)
534	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		537.4	8.57 (br dd, J=10.4, 7.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.36 - 5.01 (m, 2H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 3.87 - 3.15 (m, 4H), 2.69 - 2.29 (m, 8H, поглощен DMSO), 2.11 (s, 3H)
535	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		537.3	8.60 (br t, J=7.9 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 5.07 - 4.87 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 3.90 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2 H, поглощен DMSO), 2.39 (br d, J=2.1 Гц, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)
536	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		569.2	8.46 (br t, J=6.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.00 - 3.24 (m, 4H, поглощен водой), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.40 (d, J=4.4 Гц, 3H), 2.35 - 1.71 (m, 9H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
537	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		555.2	8.46 (br t, J=6.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.74 - 4.46 (m, 1H), 3.90 - 3.26 (m, 4H, поглощен водой), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 4H), 2.40 (d, J=3.2 Гц, 3H), 2.11 (s, 3H)
538	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		559.2	8.59 - 8.37 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 5.6 Гц, 2H), 7.43 - 7.20 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.33 (m, 4H, поглощен водой), 2.40 (br d, J=13.0 Гц, 3H), 2.10 (br s, 3H)
539	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		583.2	8.46 (br t, J=8.0 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.25 (br d, J=3.2 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 4.03 - 3.46 (m, 4H merged with water), 2.40 (d, J=5.6 Гц, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (br s, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.65 - 1.51 (m, 2H)
540	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-диметилбензамид		541.1	8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 4.24 - 3.38 (m, 5H, поглощен водой), 2.42 (br d, J=5.0 Гц, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 2H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
541	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,4-диметилфенил}-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		526.3	8.01 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.20 - 6.78 (m, 5H), 4.27 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 3.52 - 3.28 (m,2H, поглощен водой), 3.18 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.27 - 2.01 (m, 6H), 1.72 (br s, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.08 (m, 2H)

Пример 542: 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



Способ 1 – в закрывающуюся давлением пробирку добавляли 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил (13.66 мг, 0.057 ммоль, получен в соответствии с WO2007/056170, стр. 391, на стадии 3), N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид (29 мг, 0.057 ммоль, получен как в Примере 1559A) и диоксан (1 мл). Смесь охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном до замораживания. Повторяли пять циклов замораживания-продувания. К этому замороженному твердому веществу добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (3.52 мг, 4.30 мкмоль) и 2.0 М водный раствор трифосфата калия (0.086 мл, 0.172 ммоль). Смесь вакуумировали и заполняли азотом. Сосуд под давлением затем герметично закрывали и нагревали до комнатной температуры с образованием светло-желтой двухфазной смеси. После таяния смесь погружали в масляную баню при 101°C в течение 4 ч, и затем при 95°C в течение еще 6 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли 4 мл этилацетата и 2 мл воды. Органические остатки экстрагировали в слое этилацетата и экстракцию повторяли еще два раза. Прозрачные органические экстракты объединяли, концентрировали и очищали с помощью хроматографии. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200

мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 9% B, 9-49% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением соединения (9.3 мг, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 537.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 8.62 - 8.46 (m, 2H), 8.31 (br d, J=16.8 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (s, 3H).

Способ 2, Стадия A: в закрывающуюся давлением пробирку добавляли 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил (13.66 мг, 0.057 ммоль, получен в соответствии с WO2007/056170, стр. 391 на Стадии 3), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат (217 мг, 0.739 ммоль, получен как описано в Примере 10A) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (41.2 мг, 0.050 ммоль). Сухую смесь охлаждали на бане с сухим льдом. К этой смеси добавляли диоксан (2 мл) и 2.0 М водного раствора фосфата калия (1.008 мл, 2.016 ммоль). Твердую смесь вакуумировали и заполняли азотом. Сосуд под давлением затем герметично закрывали и нагревали до комнатной температуры с образованием светло-желтой двухфазной смеси. После таяния ее погружали в масляную баню при 95°C в течение 6 ч. Анализ ЖХ-МС показал полное превращение в целевой продукт. Смесь разбавляли 4 мл этилацетата, экстрагировали 2 x 2 мл воды для удаления неорганических веществ. Полученный остаток (содержащий как органическую фазу, так и твердые вещества) растирали с метанолом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного целевого продукта (226 мг, xx ммоль, 100%). Это вещество сразу использовали на следующей стадии.

Стадия B: 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат натрия: неочищенное вещество со Стадии A метил 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат (226 мг, 0.697 ммоль) суспендировали в метаноле (2.5 мл) при комнатной температуре. К этой мутной смеси добавляли воду (0.7 мл) и 1.0 н. раствор гидроксида натрия (0.697 мл, 0.697 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C на протяжении ночи с образованием более разбавленной суспензии. Все летучие растворители выпаривали, и неочищенный карбоксилат натрия высушивали до постоянной массы (240 мг, xx ммоль, 100%).

МС (ЭРИ) m/z 333.0 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.83 -8.79 (m, 1H), 8.62 – 8.58 (m, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 0.5H), 8.34 – 8.24 (br. s, 2H), 8.18 – 8.16 (m, 0.5H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 3H).

Стадия C : трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к неочищенной высушенной натриевой соли со Стадии B (0.045 г, 0.136 ммоль) и PyBOP (0.106 г, 0.204 ммоль) в сосуде под давлением добавляли трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.028 г, 0.136 ммоль) с последующим добавлением DMF (4 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0.071 мл, 0.408 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре, и через час она стала прозрачной. Суспензию оставляли перемешиваться при 56°C на протяжении ночи. Все летучие растворители выпаривали под высоким вакуумом. Остаток переносили в этилацетат (6 мл), промывали водой (3 x 1 мл) для удаления большинства растворимых в воде неорганических веществ, и водные слои объединяли и обратно экстрагировали этилацетатом (3 x 1 мл) для получения как можно большего количества целевого продукта. Органические слои объединяли, концентрировали до неочищенного твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭРИ) m/z 519.1 $(M+Na)^+$.

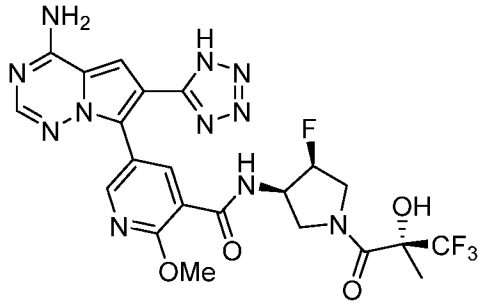
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.38 - 4.93 (m, 1H), 4.81 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.43 (m, 3H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Стадия D: 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: к суспензии трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0.222 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0.4 мл, 5.19 ммоль) с образованием прозрачного раствора. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакционную смесь выпаривали досуха под высоким вакуумом.

Стадия E: 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (88 мг, 0.222 ммоль) перемешивали с (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропановой кислотой (35.1 мг, 0.222 ммоль) и PyBOP (116 мг, 0.222 ммоль). Затем добавляли DMF (2 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0.116 мл, 0.666 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре, которая через некоторое время становилась растворимой. Прозрачный раствор перемешивали в

общем в течение 4 ч. Раствор выпаривали досуха, и остаток переносили в этилацетат и фильтровали через слой силикагеля. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 100 мг целевого продукта. Характеристики соответствуют характеристикам вещества, полученного Способом 1.

Пример 543: 5-(4-амино-6-(1H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

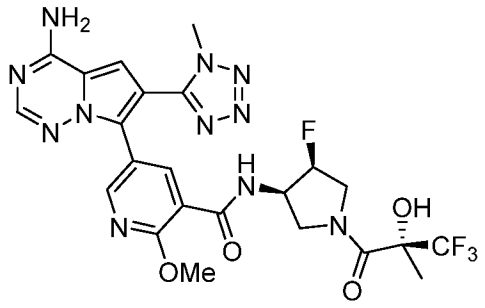


К смеси бензола (0.7 мл) и 1,4-диоксана (0.4 мл) в небольшом сосуде под давлением добавляли 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (11.6 мг, 0.022 ммоль) Три-n-бутилолова азид (100 мкл, 0.364 ммоль) добавляли с помощью пипетки. Содержимое пробирки быстро продували потоком азота, герметично закрывали и нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением целевого соединения (12.5 мг, 0.022 ммоль, 88% выход).

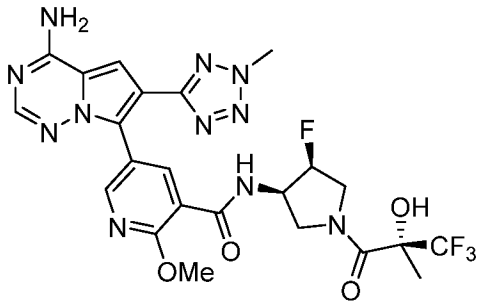
МС (ЭРИ) m/z 580.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.57 - 8.44 (m, 2H), 8.37 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 8.26 - 7.93 (, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.10 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (s, 3H).

Примеры 544 и 545: 5-(4-амино-6-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (544) и 5-(4-амино-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (545)



и



544: к суспензии неочищенного вещества из Примера 543, 5-(4-амино-6-(1H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (50 мг, 0.086 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли измельченный карбонат калия (50 мг, 0.362 ммоль) и иодометан (50 мкл, 0.800 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную суспензию фильтровали через слой силикагеля, промывали этилацетатом и концентрировали до смолы с получением 5-(4-амино-6-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (1.8 мг, 3.03 мкмоль, 3.51% выход).

МС (ЭРИ) m/z 594.2 $(M+H)^+$.

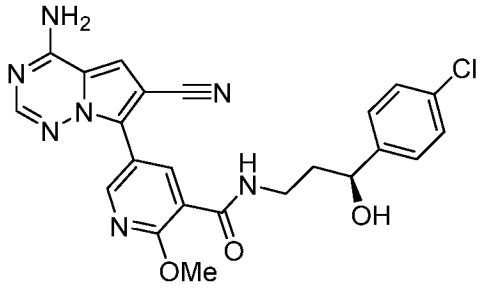
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (br t, J=11.0 Гц, 1H), 1.54 (s, 3H).

545: получен 5-(4-амино-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (1.58 мг, 2.66 мкмоль, 3.09% выход).

МС (ЭРИ) m/z 594.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.45 (m, 2H), 8.41 - 8.22 (m, 2H), 8.21 - 7.97 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 1H),4.34 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.42 (m, 1H), 1.54 (s, 3H).

Пример 546: (S)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид

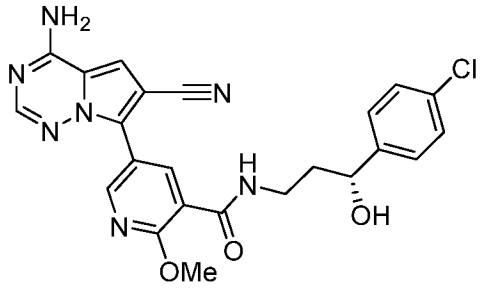


Пример 546 получали, используя (S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропан-1-аминий хлорид, в соответствии со способом, описанным для Примера 542, Способ 2, Стадия 3, с получением (S)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (6.01 мг, 0.013 ммоль, 17% выход).

МС (ЭРИ) m/z 478.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (br s, 1H), 4.71 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 2H).

Пример 547: (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид

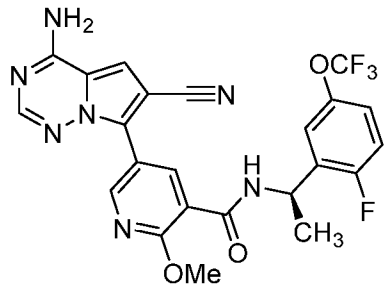


Пример 547 получали, используя (R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропан-1-аминий хлорид, в соответствии со способом, описанным для Примера 542, Способ 2, Стадия 3, с получением (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида (6.21 мг, 0.013 ммоль, 25% выход).

МС (ЭРИ) m/z 478.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.52 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.37 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H).

Пример 548: (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метоксиникотинамид

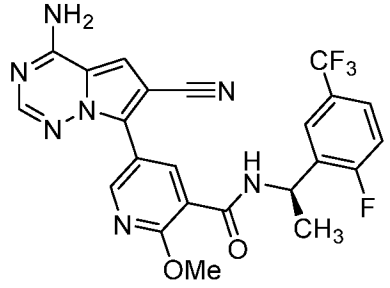


Пример 548 получали, используя (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорид, в соответствии со способом, описанным для Примера 542, Способ 2, Стадия 3, с получением (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метоксиникотинамида (2.33 мг, 4.52 мкмоль, 6.8% выход).

МС (ЭРИ) m/z 516.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 6.97 (m, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.47 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 549: (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-2-метоксиникотинамид

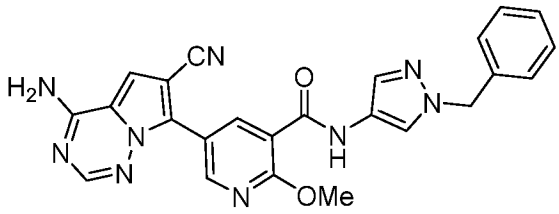


Получали с использованием (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амина гидрохлорида в соответствии со способом, описанным для Примера 542, Способ 2, Стадия 3, с получением (R)-5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-2-метоксиникотинамида (2.21 мг, 4.43 мкмоль, 7.7% выход).

МС (ЭРИ) m/z 500.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.48 (br d, J=6.7 Гц, 3H).

Пример 550 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид

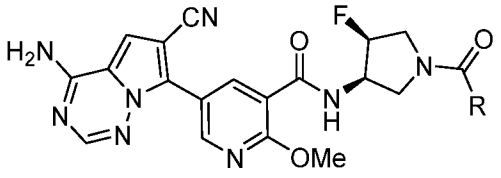


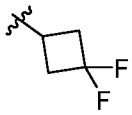
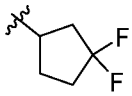
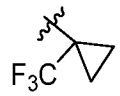
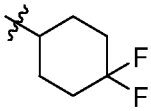
Суспензию неочищенного 5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината натрия (получен в соответствии со способом, описанным для Примера 542, Способ 2, Стадия 2) (30 мг, 0.090 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (15.64 мг, 0.090 ммоль), BOP (39.9 мг, 0.090 ммоль) и DIPEA (0.079 мл, 0.451 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (8.5 мг, 20% выход).

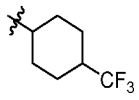
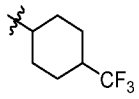
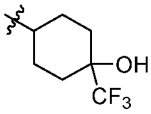
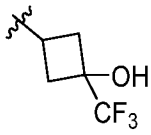
МС (ЭРИ) m/z 466.1 $(M+H)^+$.

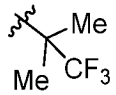
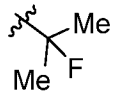
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.0 Гц, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).

Таблица 35. Соединения в Таблице 35 получали способом, описанным в Примере 550. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

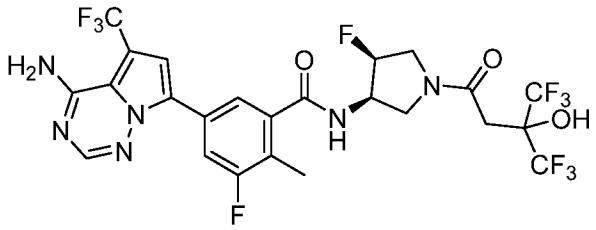


Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	^{1}H отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ
551	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		501.1	8.74 (br s, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (br d, *J*=17.7 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 3H), 4.03 - 3.58 (m, 3H), 3.21 - 2.84 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H).
552	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		515.2	8.75 (dd, J=7.9, 2.1 Гц, 1H), 8.57 (br d, J=1.5 Гц, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.33 (br d, J=15.3 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.58 (m, 1H), 4.07 (br d, J=6.1 Гц, 3H), 4.01 - 3.57 (m, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 5H).
553	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		529.2	8.74 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.33 (br d, *J*=16.8 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.42 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.07 (br d, *J*=6.7 Гц, 3H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 1H), 2.33 (br dd, *J*=17.5, 9.3 Гц, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 1H).
554	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		533.1	8.74 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.33 (br d, J=15.3 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.31 (d, J=53.7 Гц, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.48 (m, 3H), 1.41 - 1.20 (m, 4H).
555	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		543.2	8.75 (br d, *J*=10.7 Гц, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 2H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (br d, *J*=8.2 Гц, 3H), 4.02 - 3.44 (m, 3H), 2.12 - 1.71 (m, 7H), 1.65 - 1.50 (m, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	^{1}H отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ
556	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид	 изомер 1	575.2	8.74 (br d, *J*=9.5 Гц, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.99 - 3.53 (m, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.49 - 1.30 (m, 4H).
557	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид	 изомер 2	575.2	8.75 (dd, *J*=8.1, 2.3 Гц, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (br d, *J*=16.5 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.43 (m, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 5H), 1.69 - 1.47 (m, 4H).
558	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		591.1	8.75 (dd, *J*=8.9, 2.1 Гц, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 4.07 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 4.06 - 3.43 (m, 5H), 2.10 - 1.47 (m, 9H).
559	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		563.1	8.74 (dd, *J*=6.1, 2.1 Гц, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (d, *J*=5.2 Гц, 3H), 3.95 - 3.54 (m, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	^{1}H отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ
560	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		535.1	8.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 - 3.40 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).
561	5-(4-амино-6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		485.1	8.74 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.60 (m, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 - 3.52 (m, 3H), 1.58 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.50 (m, 3H).

Пример 562: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)-2-метилбензамид



562A: (3-фтор-5-(метоксикарбонил)-4-метилфенил)бороновая кислота: дегазированный раствор метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (430 мг, 1.740 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (575 мг, 2.263 ммоль), ацетата калия (273 мг, 2.78 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (114 мг, 0.139 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь использовали как есть.

562B: метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат: дегазированный раствор 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (450 мг, 1.601 ммоль), (3-фтор-5-(метоксикарбонил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (367 мг, 1.729 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (2.402 мл, 4.80 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (78 мг, 0.096 ммоль) перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением

метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (547 мг, 1.334 ммоль, 83% выход).

МС (ЭРИ) m/z 369.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (d, *J*=2.3 Гц, 3H).

562C: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензойная кислота, натриевая соль: раствор метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (547 мг, 1.485 ммоль) и 1 М раствора NaOH (2.2 мл, 2.23 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали до 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензойной кислоты, натриевой соли (619 мг, 1.747 ммоль, ~100% выход).

562D: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2- метилбензойной кислоты, натриевой соли (526 мг, 1.485 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (334 мг, 1.633 ммоль) и DIPEA (0.778 мл, 4.45 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли BOP (788 мг, 1.782 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), затем промывали 10% раствором LiCl (2 x 30 мл), рассолом (30 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (515 мг, 0.953 ммоль, 64% выход).

МС (ЭРИ) m/z 541.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (dd, *J*=11.3, 1.5 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 3.96 - 3.41 (m, 4H), 2.38 (d, *J*=2.0 Гц, 3H), 1.51 (s, 9H).

562E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, 1.25 TFA: раствор трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (515 мг, 0.953 ммоль) и TFA (1.835 мл, 23.82 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с простым эфиром (20 мл). Твердое вещество собирали как 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, 1.25 TFA (578.5 мг, 0.949 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 441.1 $(M+H)^+$.

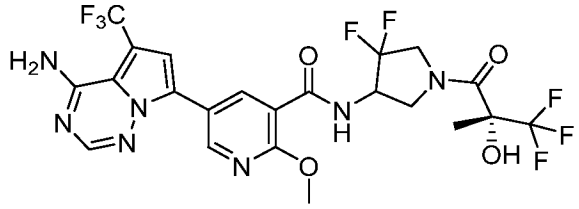
^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.90 - 3.60 (m, 4H), 2.38 (d, *J*=2.0 Гц, 3H).

562: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 1.25 TFA (15 мг, 0.026 ммоль), 4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутановой кислоты (5.8 мг, 0.026 ммоль) и DIPEA (0.013 мл, 0.077 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (13.7 мг, 0.031 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% B за 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (5.2 мг, 7.63 мкмоль, 30%).

МС (ЭРИ) m/z 649.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.81 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J=4.9 Гц, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.22 - 3.32 (m, 4H, поглощен водой), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

Пример 563: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



563A: трет-бутил 4-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (130 мг, 0.368 ммоль), трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 0.368 ммоль) и DIPEA (0.193 мл, 1.104 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли BOP (195 мг, 0.442 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), затем промывали 10% раствором LiCl (2 x 30 мл), рассолом (30 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Путем фильтрования и концентрирования получали трет-бутил 4-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (248 мг, 0.439 ммоль, ~100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 558.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.69 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.65 (d, *J*=8.7 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

563B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA: данное соединение получали, используя способ, описанный для получения 562E. Было получено 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA (259.5 мг, 0.373 ммоль, ~100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 458.1 $(M+H)^+$.

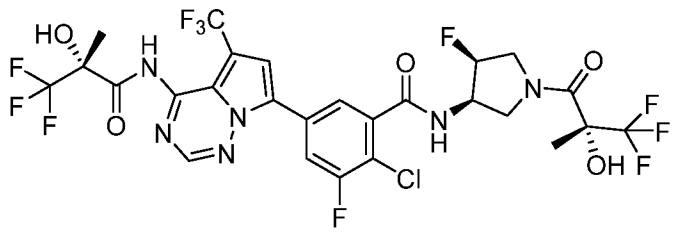
^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.01 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.05 - 3.47 (m, 4H).

563: данное соединение получали, используя способ, описанный для получения Примера 562, с выходом 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (13.3 мг, 21 мкмоль, 29%).

МС (ЭРИ) m/z 598.0 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.72 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 8.63 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14 - 4.87 (m, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 4.04 - 3.77 (m, 7H, поглощен водой), 1.53 (br d, J=14.0 Гц, 3H).

Пример 564: 2-хлор-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(4-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)бензамид



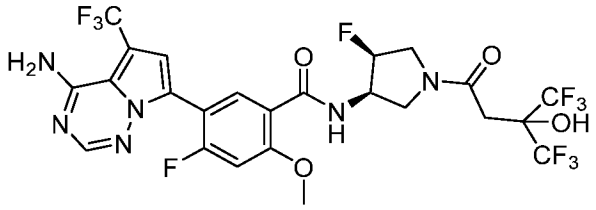
К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)бензамида, 1.0 TFA (15 мг, 0.026 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропионовой кислоты (4.13 мг, 0.026 ммоль) и DIPEA (0.014 мл, 0.078 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (11.54 мг, 0.026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с

помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% B за 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (4 мг, 5.40 мкмоль, 21%).

МС (ЭРИ) m/z 741.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.10 - 8.91 (m, 1H), 8.35 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 6.98 (m, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.53 (m, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 6H).

Пример 565: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксибензамид

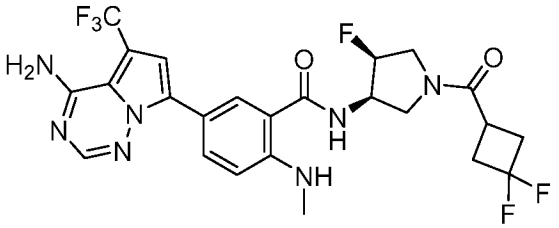


Данное соединение получали, используя способ, описанный для получения Примера 563, с выходом 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксибензамида (9.7 мг, 14 мкмоль, 54%).

МС (ЭРИ) m/z 665.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.17 (br dd, J=16.2, 8.5 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.21 - 3.24 (m, 7H, поглощен водой), 3.12 - 2.87 (m, 2H).

Пример 566: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метиламино)бензамид



566A: метил 2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-бромбензоат: к раствору метил 5-бром-2-(метиламино)бензоата (200 мг, 0.819 ммоль) и N-метилморфолина (0.135 мл, 1.229 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли бензил хлорформиат (0.13 мл, 0.901 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 23°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 10% раствором LiCl (2 x 20 мл), рассолом (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Путем фильтрования и концентрирования получали метил 2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-бромбензоат (267.6 мг, 0.688 ммоль, 84% выход).

МС (ЭРИ) m/z 378.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 6H), 6.58 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

566B: 5-бром-2-(метиламино)бензоат натрия: раствор метил 2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-бромбензоата (267.6 мг, 0.708 ммоль) и 1 н. раствора NaOH (1.4 мл, 1.415 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали до 100°C в течение 15 мин и до 110°C в течение 2 ч под воздействием микроволн. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-бром-2-(метиламино)бензоата натрия (246 мг, 0.976 ммоль, ~100% выход).

566C: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-(метиламино)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору 5-бром-2-(метиламино)бензоата натрия (246 мг, 0.976 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 0.634 ммоль) и DIPEA (0.223 мл, 1.279 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли BOP (282 мг, 0.637 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 10% раствором LiCl (2 x 20 мл), рассолом (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество, которое очищали с помощью колонки с силикагелем гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-(метиламино)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (189 мг, 0.420 ммоль, 43% выход).

МС (ЭРИ) m/z 416.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.53 (br dd, *J*=11.8, 6.8 Гц, 1H), 7.79 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.44 (dd, *J*=8.9, 2.3 Гц, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 5.31 - 5.07 (m, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 3.78 - 3.45 (m, 4H), 2.84 - 2.74 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

566D: трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилат: дегазированный раствор трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-(метиламино)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (189 мг, 0.454 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (121 мг, 0.477 ммоль), ацетата калия (71.3 мг, 0.726 ммоль) и аддукта

$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (18.54 мг, 0.023 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь использовали как есть.

МС (ЭРИ) m/z 464.1 $(M+H)^+$.

566E: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метиламино)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: дегазированный раствор 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (130 мг, 0.463 ммоль), трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 0.453 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.694 мл, 1.388 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (18.89 мг, 0.023 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колонки с силикагелем гексанами/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метиламино)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (54.6 мг, 0.091 ммоль, 20% выход).

МС (ЭРИ) m/z 538.1 $(M+H)^+$.

566F: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метиламино)бензамид, TFA (54.8 мг, 0.099 ммоль, 98% выход) получали, используя способ, описанный для получения Примера 562E.

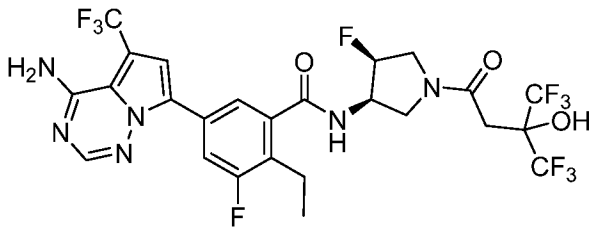
МС (ЭРИ) m/z 438.1 $(M+H)^+$.

566: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метиламино)бензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562.

МС (ЭРИ) m/z 556.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.64 - 8.49 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.79 (dd, J=9.2, 1.8 Гц, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.22 - 3.37 (m, 4H, поглощен водой), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 7H).

Пример 567: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этил-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)бензамид



567A: метил 5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат: к раствору метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (500 мг, 2.024 ммоль) при 75°C добавляли NBS (720 мг, 4.05 ммоль) с последующим добавлением AIBN (83 мг, 0.506 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2.5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали с помощью колонки с силикагелем гексанами/EtOAc (от 100/0 до 50/50) с получением метил 5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (649.6 мг, 1.949 ммоль, 96% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.95 (t, *J*=1.5 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J*=9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.97 (d, *J*=1.8 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H).

567B: метил 5-бром-2-этил-3-фторбензоат: к раствору иодида меди (I) (466 мг, 2.448 ммоль) в Et_2O (5 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли метиллитий, 1.6 M в Et_2O (3.1 мл, 4.90 ммоль) и затем перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям метил 5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат (532 мг, 1.632 ммоль) в Et_2O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Температура реакционной смеси поднималась до 0°C, смесь перемешивали в течение 30 мин, и реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl. Водную фазу экстрагировали Et_2O (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество, которое очищали с помощью колонки с силикагелем гексанами/CH_2Cl_2 (от 100/0 до 80/20) с получением метил 5-бром-2-этил-3-фторбензоата (260 мг, 0.996 ммоль, 61% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (qd, *J*=7.4, 2.1 Гц, 2H), 1.20 (t, *J*=7.5 Гц, 3H).

567C: натрий 5-бром-2-этил-3-фторбензоат получали, используя способ, описанный для получения Примера 562C (263 мг, 0.978 ммоль, 98% выход).

567D: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-этил-3-фторбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566C (351 мг, 0.810 ммоль, 83% выход).

МС (ЭРИ) m/z 433.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.41 (dd, *J*=9.5, 1.9 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.35 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 3.86 (q, *J*=9.1 Гц, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 1H, поглощен MeOH), 2.74 (q, *J*=7.5 Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, *J*=7.5 Гц, 3H).

569E: трет-бутил (3R,4S)-3-(2-этил-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566D.

МС (ЭРИ) m/z 481.1 $(M+H)^+$.

567F: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этил-3-фторбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566E (403 мг, 0.727 ммоль, 90% выход).

МС (ЭРИ) m/z 555.1 $(M+H)^+$.

567G: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этил-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)бензамид, TFA, получали, используя способ, описанный для получения Примера 562E (395 мг, 0.695 ммоль, 96% выход).

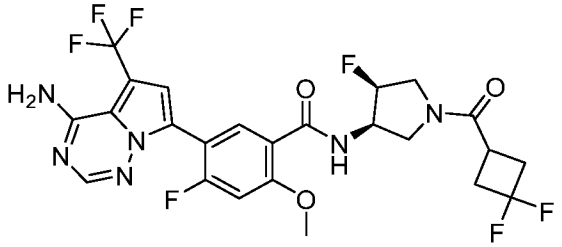
МС (ЭРИ) m/z 455.1 $(M+H)^+$.

567: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этил-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)бензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562.

МС (ЭРИ) m/z 663.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.94 (m, 1H), 8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (br dd, J=11.8, 4.8 Гц, 1H), 7.86 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.65 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.20 - 3.35 (m, 4H, поглощен водой), 3.13 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (br d, J=5.1 Гц, 2H), 1.18 (br t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 568: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид

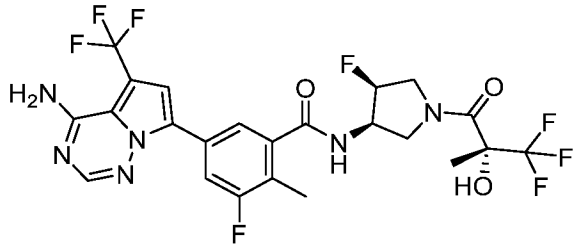


5-[4-Амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562.

МС (ЭРИ) m/z 575.3 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.74 мин.

Пример 569: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид

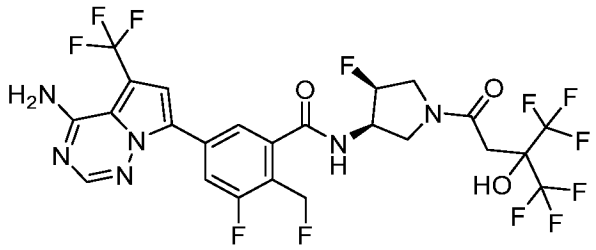


5-[4-Амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562.

МС (ЭРИ) m/z 581.3 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.71 мин.

Пример 570: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид



570A: метил 5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат получали, используя способ, описанный для получения Примера 567A (648 мг, 1.962 ммоль, 97% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.9, 2.0 Гц, 1H), 4.96 (d, *J*=1.9 Гц, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 3H).

570B: метил 5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензоат: к раствору метил 5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (648 мг, 1.988 ммоль) в THF (10 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (6.0 мл, 5.96 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества, которое разбавляли EtOAc (100 мл). Органические вещества промывали водой (20 мл x 2), рассолом (20 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество, которое очищали с помощью колонки с силикагелем гексанами/EtOAc (от 100/0 до 50/50) с получением метил 5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензоата (269 мг, 1.015 ммоль, 51% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J*=0.9 Гц, 1H), 7.50 (dt, *J*=8.9, 1.6 Гц, 1H), 5.84 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 5.72 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

570C: натрий 5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензоат: раствор метил 5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензоата (269 мг, 1.015 ммоль) и 1 н. раствора NaOH (1.5 мл, 1.522 ммоль) в MeOH (9 мл) нагревали до 100°C в течение 15 мин под воздействием микроволн. Реакционную смесь концентрировали с получением натрий 5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензоата (304 мг, 1.114 ммоль, ~100% выход).

570D: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-3-фтор-2-(фторметил)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566C. (285 мг, 0.579 ммоль, 57% выход).

МС (ЭРИ) m/z 437.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.8 Гц, 1H), 6.47 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 5.67 - 5.46 (m, 2H), 5.30 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

570E: трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(3-фтор-2-(фторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566D.

570F: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-(фторметил)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566E (368 мг, 0.584 ммоль, 90% выход).

МС (ЭРИ) m/z 559.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J*=11.7 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 1.22 (s, 9H).

570G: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-(фторметил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)бензамид, TFA, получали, используя способ, описанный для получения Примера 562E (309 мг, 0.540 ммоль, 82% выход).

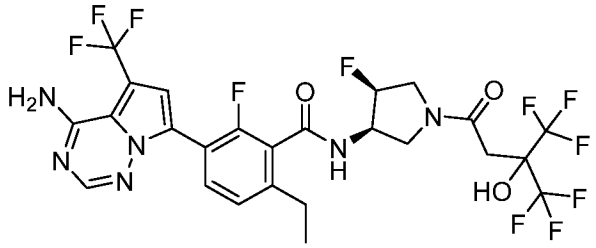
МС (ЭРИ) m/z 459.1 $(M+H)^+$.

570: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562 (5.9 мг, 8.9 мкмоль, 34% выход).

МС (ЭРИ) m/z 667.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.09 - 8.97 (m, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.03 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 7.74 (d, *J*=4.9 Гц, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 2H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 3.63 (m, 3H), 3.55 - 2.89 (m, 3H, поглощен водой).

Пример 571: 3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид



Метод 1: 571A этил 3-бром-6-(бромметил)-2-фторбензоат получали, используя способ, описанный для получения Примера 567A (298 мг, 0.877 ммоль, 92% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.62 (dd, *J*=8.2, 6.8 Гц, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 1.45 (t, *J*=7.2 Гц, 3H).

Метод 1: 571B этил 3-бром-6-этил-2-фторбензоат получали, используя способ, описанный для получения Примера 567B (105 мг, 0.382 ммоль, 44% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J*=8.1, 7.2 Гц, 1H), 6.95 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 4.45 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 2.69 (q, *J*=7.6 Гц, 2H), 1.42 (t, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.24 (t, *J*=7.5 Гц, 3H)

Метод 1: 571C натрий 3-бром-6-этил-2-фторбензоат получали, используя способ, описанный для получения Примера 562C (88 мг, 0.327 ммоль, 95% выход).

Метод 2: 571D 1-бром-4-этил-2-фторбензол: к раствору 3-фтор-4-бром-ацетофенона (2.0 г, 9.22 ммоль) в TFA (18 мл) при 0°C добавляли триэтилсилан (2.94 мл, 18.43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 23°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (150 мл) и промывали водой (50 мл), 1.5 M раствором Na_2HPO_4 (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество, которое очищали с помощью колонки с силикагелем с гексанами. Продукт собирали как 1-бром-4-этил-2-фторбензол (1.35 г, 6.65 ммоль, 72% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.45 (dd, *J*=6.6, 2.0 Гц, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 2.64 (q, *J*=7.6 Гц, 2H), 1.23 (t, *J*=7.6 Гц, 3H).

Метод 2: 571E 3-бром-6-этил-2-фторбензойная кислота: к раствору диизопропиламина (1.137 мл, 7.98 ммоль) в THF (14 мл) добавляли 2.5 M н-бутиллития в гексанах (2.9 мл, 7.31 ммоль) по каплям при -20°C в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 20 мин смесь охлаждали до -78°C, затем добавляли по каплям 1-бром-4-этил-2-фторбензол (1.35 г, 6.65 ммоль) в THF (1 мл). После перемешивания при -78°C в течение 45 мин добавляли кусок сухого льда, диоксида углерода (2.9 г, 66.5 ммоль). Реакционную смесь оставляли

нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакцию останавливали добавлением по каплям насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 мл) и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое растворяли в EtOAc (20 мл). Органическую фазу экстрагировали 1 н. раствором NaOH (3 x 20 мл). Объединенные водные слои подкисляли концентрированной HCl на бане с ледяной водой до pH ~2. Водный слой экстрагировали EtOAc (80 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали 3-бром-6-этил-2-фторбензойную кислоту (1.10 г, 4.45 ммоль, 67% выход).

МС (ЭРИ) m/z 247.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.74 (dd, *J*=6.2, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (dd, *J*=6.0, 2.3 Гц, 1H), 2.69 (q, *J*=7.6 Гц, 2H), 1.26 (t, *J*=7.6 Гц, 3H).

571F: трет-бутил (3R,4S)-3-(3-бром-6-этил-2-фторбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566C (121.4 мг, 0.280 ммоль, 86% выход).

МС (ЭРИ) m/z 433.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.54 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 6.99 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 6.21 - 6.07 (m, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.71 (br d, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.30 - 1.20 (m, 3H).

571G: трет-бутил (3R,4S)-3-(6-этил-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566D.

571F: трет-бутил (3R,4S)-3-(3-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-этил-2-фторбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали, используя способ, описанный для получения Примера 566E (168.3 мг, 0.276 ммоль, 97% выход).

МС (ЭРИ) m/z 555.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.83 (br s, 2H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.98 - 4.75 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.36 - 1.29 (m, 3H).

571G: 3-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-этил-2-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)бензамид, TFA, получали, используя способ, описанный для получения Примера 562E (146.4 мг, 0.258 ммоль, 93% выход).

МС (ЭРИ) m/z 455.1 $(M+H)^+$.

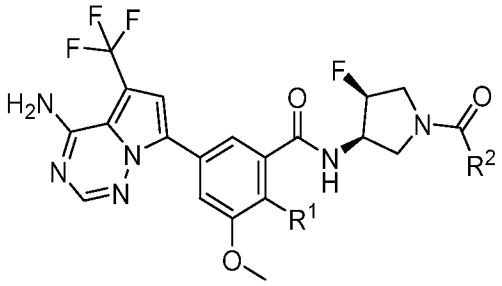
571: 3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-

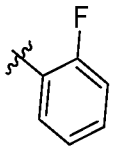
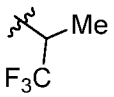
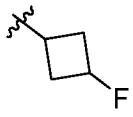
ил]бензамид получали, используя способ, описанный для получения Примера 562 (6.4 мг, 9.7 мкмоль, 46% выход).

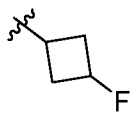
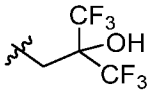
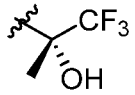
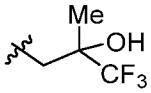
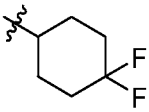
МС (ЭРИ) m/z 663.3 $(M+H)^+$.

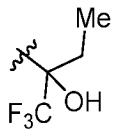
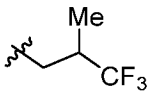
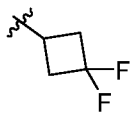
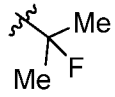
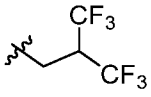
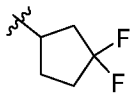
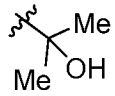
^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.19 - 9.05 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.53 (m, 1H), 4.19 - 3.22 (m, 4H, поглощен водой), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.66 (q, *J*=7.7 Гц, 2H), 1.20 (br t, *J*=6.7 Гц, 3H).

Таблица 36. Соединения в Таблице 36 получали способами, подробно изложенными в Примере 562. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. Время удерживания (RT) в ЖХ-МС определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
572	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		561.2	1.67 (2)
573	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		563.0	1.7 (1)
574	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		539.2	1.53 (2)

575	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		539.2	1.6 (1)
576	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		525.1	1.6 (2)
577	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		647.3	1.93 (2)
578	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		579.1	1.65 (2)
579	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		593.3	1.63 (2)
580	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		585.3	1.75 (1)
581	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		543.2	1.59 (2)

582	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		593.3	1.74 (1)
583	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		577.3	1.83 (1)
584	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		557.2	1.65 (2)
585	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		527.3	1.64 (2)
586	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		631.4	1.92 (1)
587	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		571.3	1.74 (1)
588	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		525.2	1.4 (2)

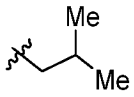
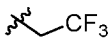
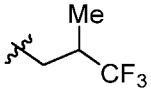
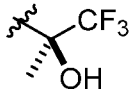
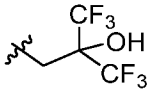
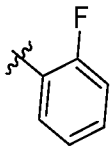
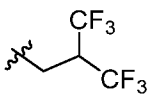
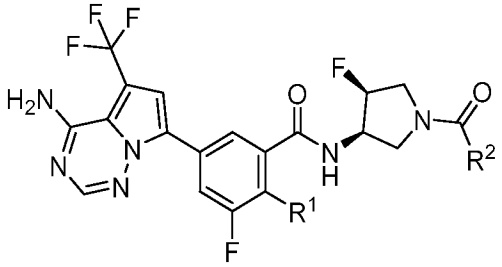
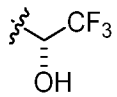
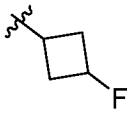
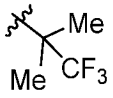
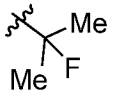
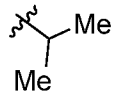
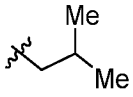
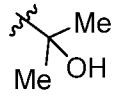
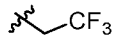
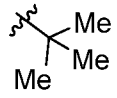
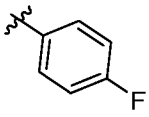
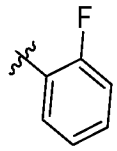
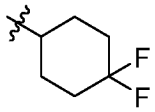
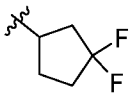
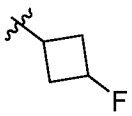
589	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		523.1	1.68 (1)
590	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-5-метоксибензамид	H		549.2	1.6 (2)
591	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2,3-диметоксибензамид	OMe		607.2	1.86 (2)
592	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2,3-диметоксибензамид	OMe		609.1	1.67 (2)
593	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2,3-диметоксибензамид	OMe		677.2	2.11 (1)
594	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2,3-диметоксибензамид	OMe		591.3	1.75 (2)
595	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2,3-диметоксибензамид	OMe		661.1	2.05 (1)

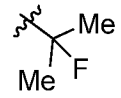
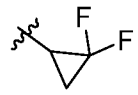
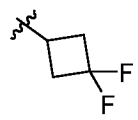
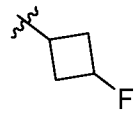
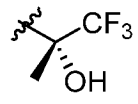
Таблица 37. Соединения в Таблице 37 получали способами, подробно изложенными в Примерах 569 и 570. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

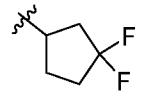
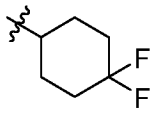
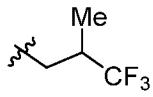
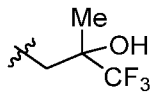
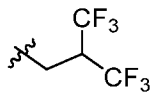


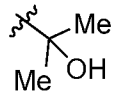
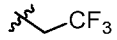
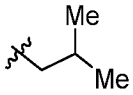
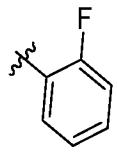
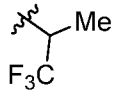
Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
596	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		553.0	1.73 (2)
597	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		527.3	1.64 (2)
598	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		565.3	1.9 (2)
599	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		515.4	1.75 (2)

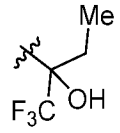
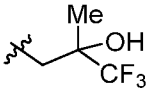
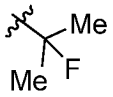
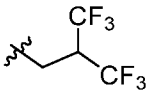
600	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		497.1	1.7 (2)
601	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		511.3	1.76 (2)
602	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		513.1	1.41 (1)
603	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		537.3	1.69 (2)
604	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		511.4	1.78 (2)
605	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		509.3	1.65 (1)
606	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		549.0	1.87 (2)

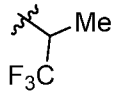
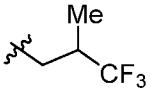
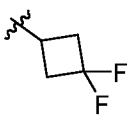
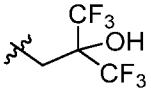
607	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		549.3	1.72 (1)
608	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		531.3	1.69 (2)
609	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		573.3	1.8 (2)
610	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		559.1	1.86 (2)
611	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		527.3	1.67 (2)
612	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		545.2	1.67 (3)

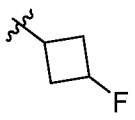
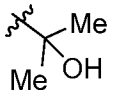
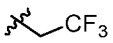
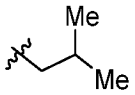
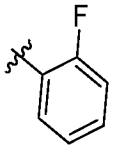
613	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		547.2	1.7 (4)
614	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		563.3	1.63 (3)
615	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		577.3	1.73 (4)
616	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		559.1	1.61 (4)
617	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		599.3	1.66 (4)

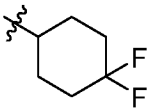
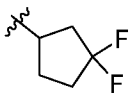
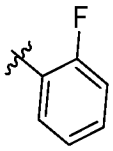
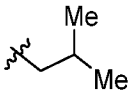
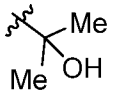
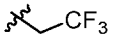
618	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		591.1	1.74 (4)
619	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		605.0	1.73 (4)
620	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		597.1	1.82 (4)
621	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		613.3	1.69 (3)
622	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		651.0	1.94 (4)

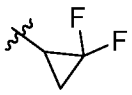
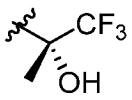
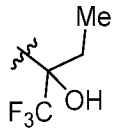
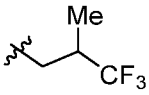
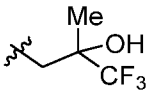
623	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		545.1	1.46 (4)
624	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		569.2	1.64 (3)
625	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		543.2	1.71 (4)
626	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		581.2	1.82 (4)
627	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		583.1	1.83 (4)

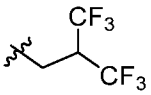
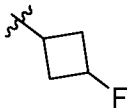
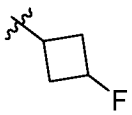
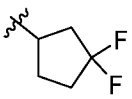
628	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		613.1	1.77 (4)
629	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		615.3	1.86 (4)
630	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		549.3	1.85 (4)
631	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фторбензамид	Cl		565.1	1.78 (4)
632	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		653.3	2.08 (4)

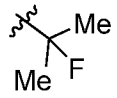
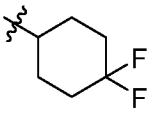
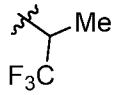
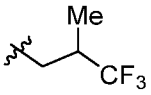
633	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		585.3	1.88 (4)
634	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		599.3	1.54 (3)
635	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фторбензамид	Cl		579.0	1.85 (4)
636	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		547.3	1.32 (3)
637	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		669.2	2.12 (4)

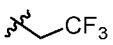
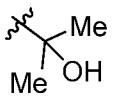
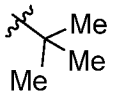
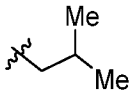
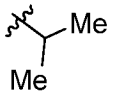
638	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		561.0	1.72 (4)
639	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		547.1	1.6 (4)
640	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		570.9	1.79 (4)
641	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		545.1	1.81 (3)
642	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.3	1.81 (3)

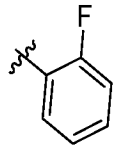
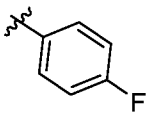
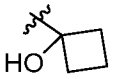
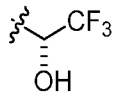
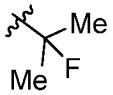
643	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фторбензамид	Cl		607.2	1.88 (4)
644	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фторбензамид	Cl		593.3	1.87 (4)
645	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		577.2	1.92 (4)
646	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		539.2	1.86 (3)
647	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		541.1	1.65 (4)
648	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		565.3	1.87 (4)

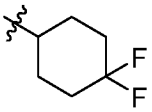
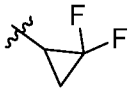
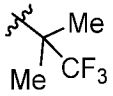
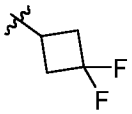
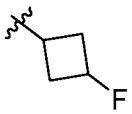
649	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этил-3-фторбензамид	Et		559.3	1.79 (3)
650	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		595.3	1.86 (3)
651	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		609.1	1.88 (3)
652	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		593.2	2.02 (4)
653	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		609.2	1.91 (4)

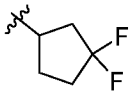
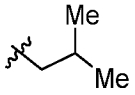
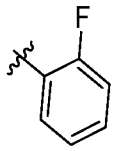
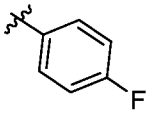
654	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		647.0	2.18 (4)
655	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		555.3	1.85 (4)
656	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		555.1	1.84 (3)
657	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		541.3	1.94 (4)
658	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этил-3-фторбензамид	Et		587.1	1.93 (4)

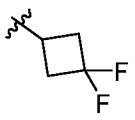
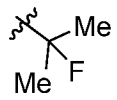
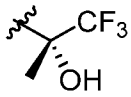
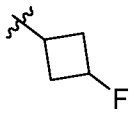
659	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		543.1	1.86 (3)
660	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этил-3-фторбензамид	Et		601.1	1.96 (3)
661	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		579.3	1.94 (3)
662	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579	1.96 (2)
663	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		523.4	1.67 (1)

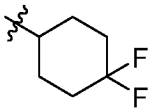
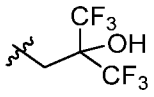
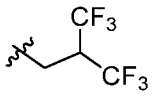
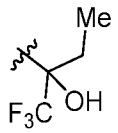
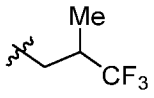
664	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		551.3	1.78 (2)
665	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		527.3	1.5 (2)
666	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		525.4	1.74 (1)
667	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		525.3	1.72 (1)
668	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		511.1	1.64 (2)

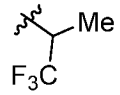
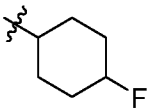
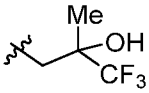
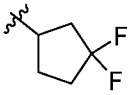
669	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.3	1.74 (1)
670	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.3	1.76 (1)
671	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		539.1	1.54 (2)
672	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		567.2	1.61 (1)
673	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		529.3	1.71 (1)

674	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		587.4	1.77 (1)
675	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		545.3	1.65 (1)
676	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.3	1.78 (1)
677	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		559.4	1.71 (1)
678	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		541.3, 541.3	1.66 (2)

679	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		573.4	1.75 (1)
680	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		541.1	1.75 (2)
681	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		579.3	1.84 (1)
682	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамид	OMe		539.1	1.73 (1)
683	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		579.3	1.54 (1)

684	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамид	OMe		575.2	1.52 (1)
685	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		545.1	1.65 (2)
686	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		597.2	1.65 (2)
687	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		557.3	1.82 (4)
688	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		543.3	1.96 (3)

689	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамид	OMe		603.1	2.05 (4)
690	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		665.3	2.11 (3)
691	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		649.0	2.23 (4)
692	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		611.3	1.87 (3)
693	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		595.4	1.99 (3)

694	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		581.0	1.9 (3)
695	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторциклогексанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		585.3	1.85 (3)
696	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		611.1	2.01 (4)
697	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамид	OMe		561.3	1.94 (4)
698	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамид	OMe		589.3	1.92 (4)

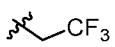
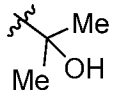
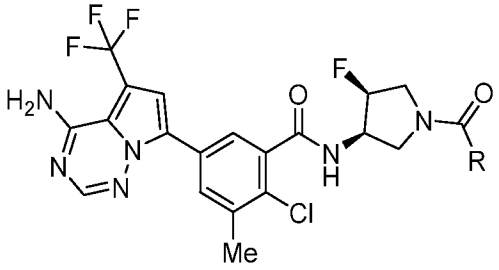
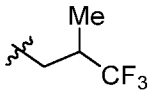
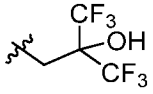
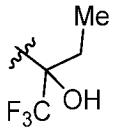
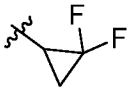
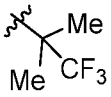
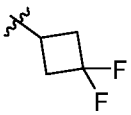
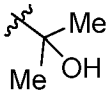
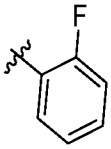
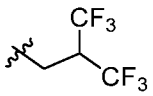
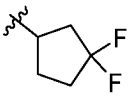
699	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		567.3	1.81 (4)
700	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		543.4	1.53 (3)

Таблица 38. Соединения в Таблице 38 получали способами, подробно изложенными в Примере 562. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
701	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		595.0	1.96 (4)
702	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		665.2	2.11 (4)

703	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		611.3	1.87 (4)
704	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		561.0	1.81 (4)
705	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		545.2	1.85 (4)
706	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		575.3	1.84 (4)
707	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		543.0	1.62 (4)
708	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		579.0	1.86 (4)
709	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		649.2	2.08 (4)
710	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		589.0	1.89 (4)

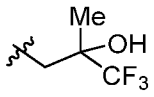
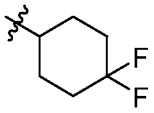
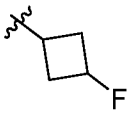
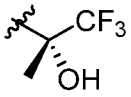
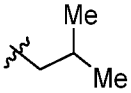
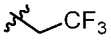
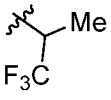
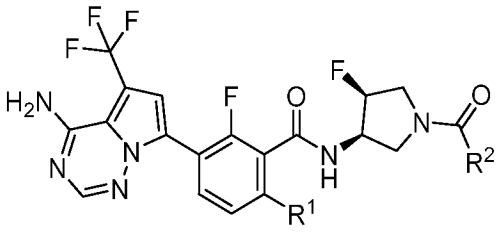
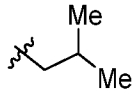
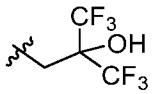
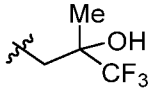
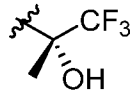
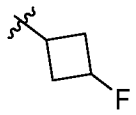
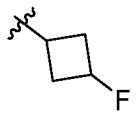
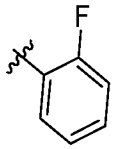
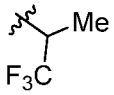
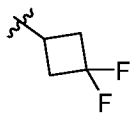
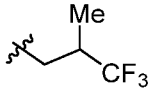
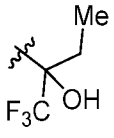
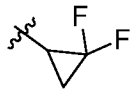
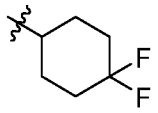
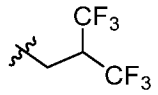
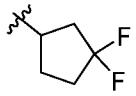
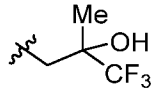
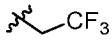
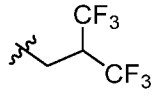
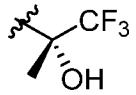
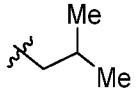
711	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		611.2	1.75 (3)
712	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		603.2	1.79 (3)
713	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		557.1	1.63 (3)
714	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		597.2	1.69 (3)
715	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		543.2	1.72 (3)
716	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		541.1	1.74 (3)
717	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		567.3	1.67 (3)
718	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензамид		581.2	1.77 (3)

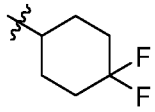
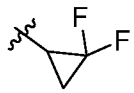
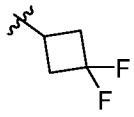
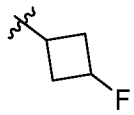
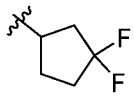
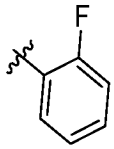
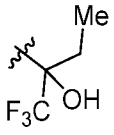
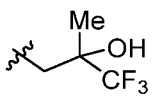
Таблица 39. Соединения в Таблице 39 получали способами, подробно изложенными в Примерах 562 и 571. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

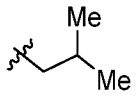
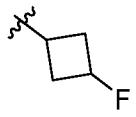
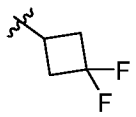
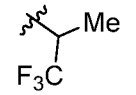
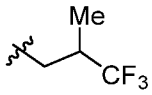
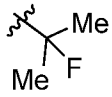
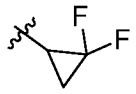


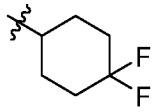
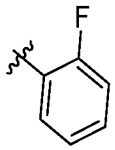
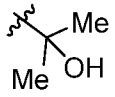
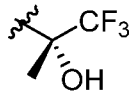
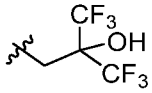
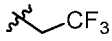
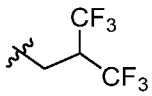
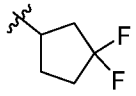
Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
719	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		529.3	1.65 (4)
720	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		653	1.95 (4)
721	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.1	1.67 (4)
722	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		585.0	1.52 (4)

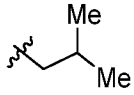
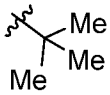
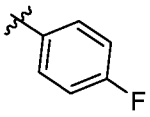
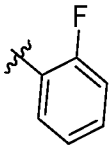
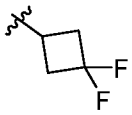
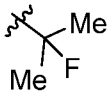
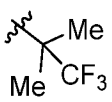
723	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		545.1	1.58 (4)
724	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		545.2	1.56 (4)
725	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		567.1	1.67 (4)
726	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		569.2	1.61 (3)
727	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-дифторбензамид	F		563.2	1.57 (3)
728	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		583.2	1.78 (4)
729	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.1	1.69 (4)
730	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-дифторбензамид	F		549.2	1.5 (3)

731	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-дифторбензамид	F		591.1	1.64 (3)
732	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,6-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		637.2	1.85 (3)
733	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-дифторбензамид	F		577.2	1.67 (4)
734	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		609.3	1.81 (4)
735	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		565.3	1.77 (4)
736	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		647.3	2.07
737	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		595.3	1.78 (4)
738	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		539.3	1.84 (4)

739	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-этил-2-фторбензамид	Et		601.1	1.84 (3)
740	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-этил-2-фторбензамид	Et		559.3	1.76 (4)
741	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-этил-2-фторбензамид	Et		573.3	1.82 (4)
742	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		555.3	1.69 (3)
743	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-этил-2-фторбензамид	Et		587.0	1.86 (4)
744	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-6-этил-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		577.1	1.8 (3)
745	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		595.3	1.63 (3)
746	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		595.0	1.6 (3)

747	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		527.3	1.57 (3)
748	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		525.3	1.6 (3)
749	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		541.3, 541.3	1.53, 1.56 (4)
750	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фтор-6-метилбензамид	Me		559.3	1.59 (3)
751	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		565.1	1.65 (4)
752	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		579.3	1.72 (3)
753	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		529.1	1.56 (3)
754	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фтор-6-метилбензамид	Me		545.2	1.57 (4)

755	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фтор-6-метилбензамид	Me		587.4	1.74 (3)
756	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		562.9	1.66 (3)
757	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		527.3	1.37 (4)
758	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		581.3	1.63 (3)
759	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		649.2	1.96 (4)
760	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		551.0	1.66 (4)
761	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-6-метилбензамид	Me		633.3	1.86 (3)
762	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фтор-6-метилбензамид	Me		573.3	1.67 (4)

763	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид	H		509.0	1.54 (1)
764	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		511.2	1.67 (2)
765	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид	H		511.1	1.61 (1)
766	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		549.3	1.7 (2)
767	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		549.1	1.68 (2)
768	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид	H		545.1	1.65 (2)
769	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		515.3	1.62 (2)
770	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		565.3	1.82 (2)

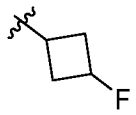
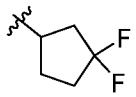
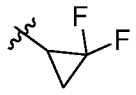
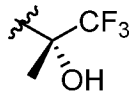
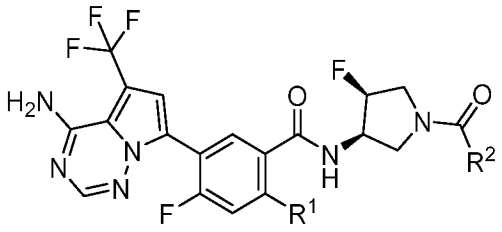
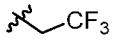
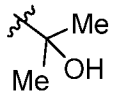
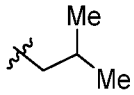
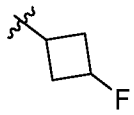
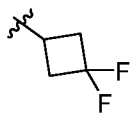
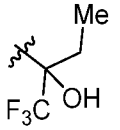
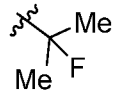
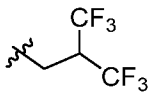
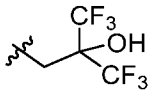
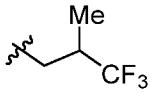
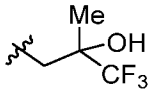
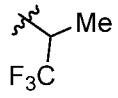
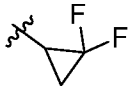
771	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	H		527.3, 527.3	1.48 (1)
772	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид	H		559.3	1.62 (1)
773	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-фторбензамид	H		531.0	1.59 (1)
774	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		567.3	1.57 (2)

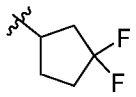
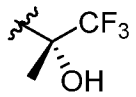
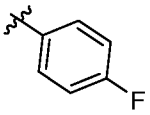
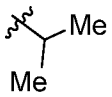
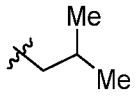
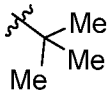
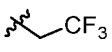
Таблица 40. Соединения в Таблице 40 получали способами, подробно изложенными в Примерах 562 и 568. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

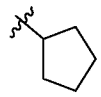
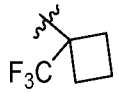
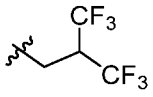
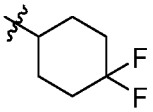
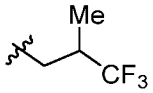
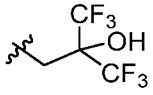
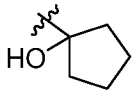


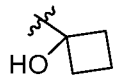
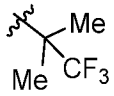
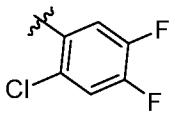
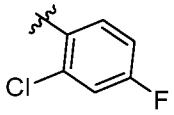
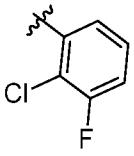
Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)

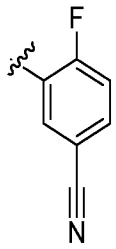
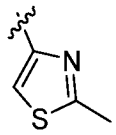
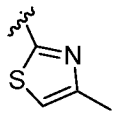
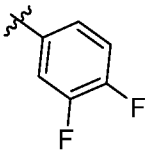
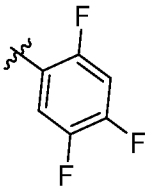
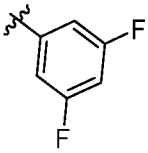
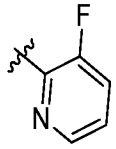
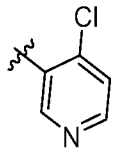
775	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		555.3	1.8 (3)
776	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		531.1	1.57 (4)
777	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		529.3	1.79 (4)
778	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		545.3	1.70 (4)
779	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		531.2	1.92 (3)
780	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-дифторбензамид	F		563.1	1.79 (4)
781	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.1	1.93 (4)

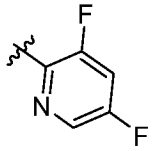
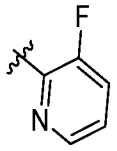
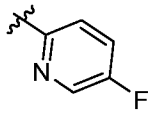
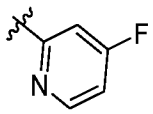
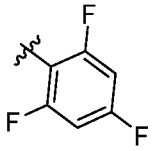
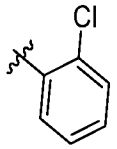
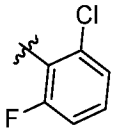
782	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		533.1	1.81 (4)
783	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		637.2	2.22 (4)
784	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		653.0	2.14 (3)
785	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		583.0	1.89 (4)
786	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.0	1.78 (4)
787	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		569.3	1.92 (4)
788	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-дифторбензамид	F		549.2	1.71 (4)

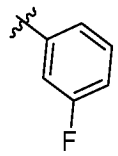
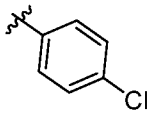
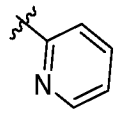
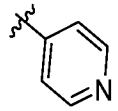
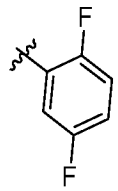
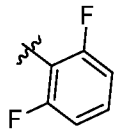
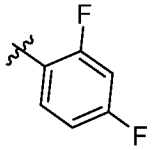
789	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,4-дифторбензамид	F		577.2	1.97 (3)
790	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,4-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		585.3	1.69 (3)
791	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		523.3	1.65 (2)
792	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.1	1.86 (2)
793	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		511.1	1.73 (2)
794	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		525.1	1.84 (2)
795	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		525.1	1.85 (2)
796	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		551.1	1.73 (1)

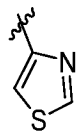
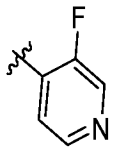
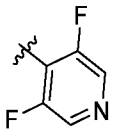
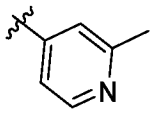
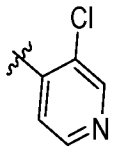
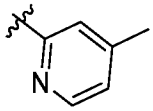
797	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-циклопентанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		537.4	1.75 (2)
798	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		591.2	1.81 (1)
799	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		633.3	1.95 (2)
800	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		587.4	1.76 (2)
801	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.3	1.77 (1)
802	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		649.3	1.98 (1)
803	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		553.4	1.54 (1)

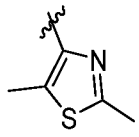
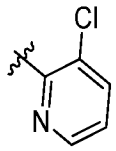
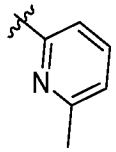
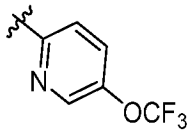
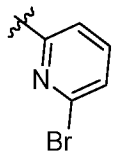
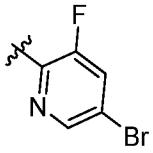
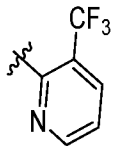
804	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		539.4	1.52 (2)
805	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		541.4	1.77 (2)
806	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.2	1.79 (1)
807	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		545.3	1.65 (2)
808	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-4,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		615.4	1.85 (4)
809	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-4-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		597.2	1.83 (4)
810	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-3-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		597.0	1.8 (4)

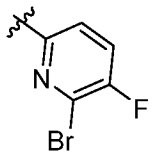
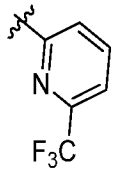
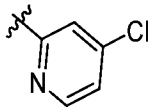
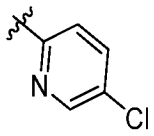
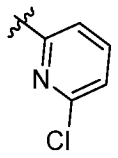
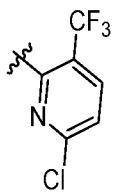
811	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(5-циано-2-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		588.2	1.76 (4)
812	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-1,3-тиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		566.1	1.72 (4)
813	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		566.2	1.85 (4)
814	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.0	1.78 (4)
815	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,4,5-трифторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		599.2	1.88 (4)
816	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.0	1.87 (4)
817	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.3	1.63 (4)
818	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-3-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.2	1.58 (4)

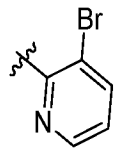
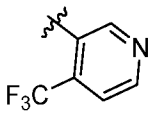
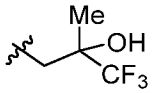
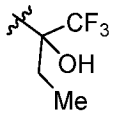
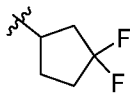
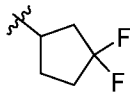
819	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		582.1	1.64 (4)
820	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фтор-2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		578.3	1.66 (4)
821	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.1	1.65 (4)
822	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.2	1.65 (4)
832	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,4,6-трифторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		599.2	1.81 (4)
824	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		579.2	1.75 (3)
825	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-6-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		597.1	1.86 (4)

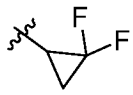
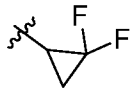
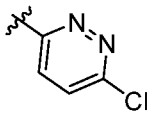
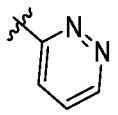
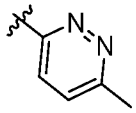
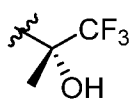
826	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.1	1.84 (4)
827	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		579.1	1.83 (4)
828	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.2	1.57 (4)
829	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.3	1.31 (3)
830	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.2	1.75 (4)
831	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.0	1.81 (4)
832	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.1	1.79 (4)

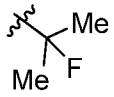
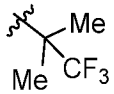
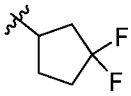
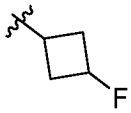
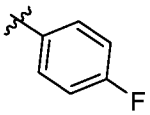
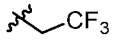
833	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,3-тиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		552.2	1.62 (4)
834	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.3	1.61 (4)
835	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		582.2	1.67 (3)
836	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.2	1.84 (4)
837	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		560.2	1.59 (4)
838	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3-хлорпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.2	1.56 (3)
839	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метилпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		560.1	1.63 (4)

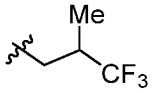
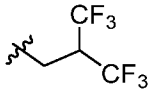
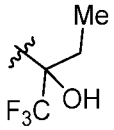
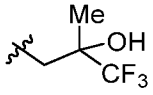
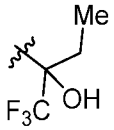
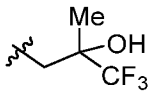
840	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-диметил-1,3-тиазол-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.3	1.7 (4)
841	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.2	1.83 (4)
842	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(6-метилпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		560.3	1.71 (4)
843	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[5-(трифторметокси)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		630.2	1.92 (4)
844	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(6-бромпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		623.9	1.75 (3)
845	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(5-бром-3-фторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		642.2	1.79 (4)
846	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		614.3	1.71 (4)

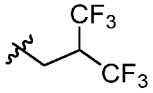
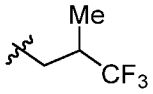
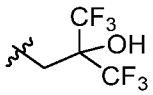
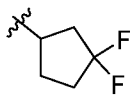
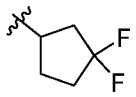
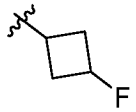
847	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(6-бром-5-фторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		642.2	1.88 (4)
848	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		614.3	1.88 (4)
849	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.0	1.69 (3)
850	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		632.0	1.79 (3)
851	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(5-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.3	1.79 (4)
852	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(6-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		580.2	1.78 (4)
853	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[6-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		648.2	1.87 (4)

854	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3-бромпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		624.0	1.65 (4)
855	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		614.1	1.68 (4)
856	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		594.9	1.77 (2)
857	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		595.1	1.85 (2)
858	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		565.3	1.79 (2)
859	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		573.1	
860	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		573.1	

861	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		545.1	
862	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		545.2	
863	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,3,3,3-тетрафтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		583.4	1.96 (4)
864	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(6-хлорпиридазин-3-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид	Me		581.2	1.65 (4)
865	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридазин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		547.1	1.51 (4)
866	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(6-метилпиридазин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		561.2	1.46 (3)
867	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		597.3	1.7 (2)

868	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		545.1	1.9 (2)
869	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид	OMe		561.3	1.68 (1)
870	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		595.3	1.96 (2)
871	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид	OMe		589.3	1.78 (1)
872	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		557.4	1.73 (1)
873	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		579.0	1.79 (1)
874	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		567.3	1.75 (2)

875	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		595.1	1.98 (4)
876	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		649.0	2.06 (4)
877	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		611.0	1.91 (4)
878	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		581.2	1.9 (4)
879	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		611.4	1.82 (4)
880	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		614.9	1.79 (2)
881	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		615.2	1.83 (2)

882	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		653.2	2.05 (2)
883	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		599.2	1.97 (2)
884	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		585.1	1.89 (2)
885	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		669.3	2.03 (2)
886	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид	Cl		593.1	1.71 (3)
887	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид	Cl		593.2	1.71 (3)
888	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		561.0	1.73 (4)

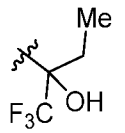
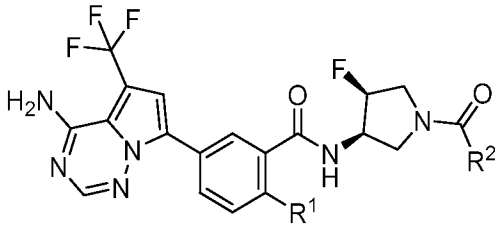
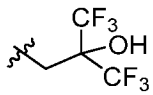
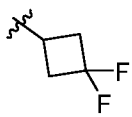
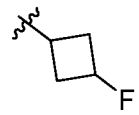
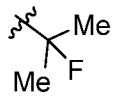
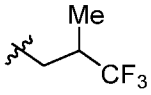
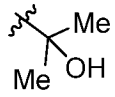
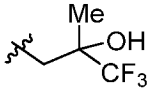
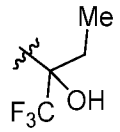
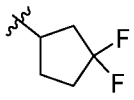
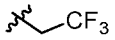
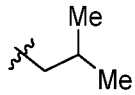
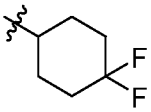
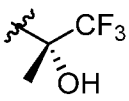
889	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		581.0	1.74 (2)

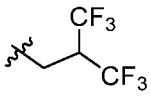
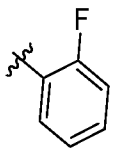
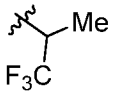
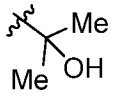
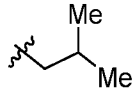
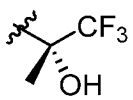
Таблица 41. Соединения в Таблице 41 получали способами, подробно изложенными в Примерах 31, 562, 566 и 567. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

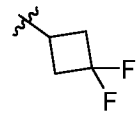
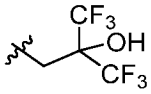
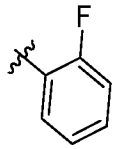
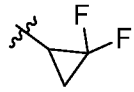
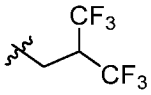


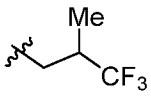
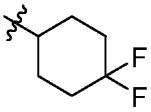
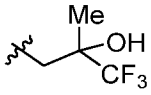
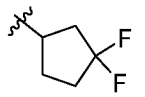
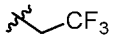
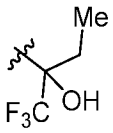
Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
890	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		563.3	1.82 (4)
891	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		685.2	2.07 (3)
892	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		595.1	1.81 (3)

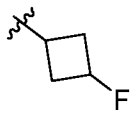
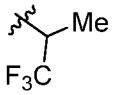
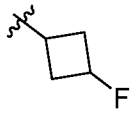
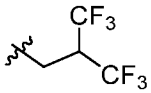
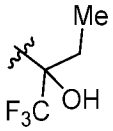
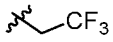
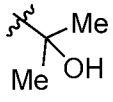
893	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		577.3, 577.3	1.75, 1.77 (4)
894	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		565.3	1.79 (4)
895	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		615.3	1.88 (3)
896	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		581.3	1.73 (4)
897	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		563.3	1.61 (3)
898	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		631.3	1.80 (4)

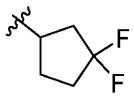
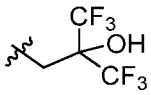
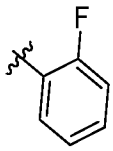
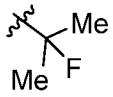
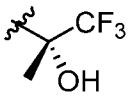
899	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		631.3	1.82 (4)
900	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		609.3	1.88 (4)
901	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		587.3	1.74 (4)
902	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		561.1	1.8 (4)
903	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		623.1	1.87 (3)
904	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		617.3	1.74 (4)

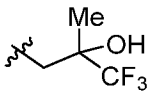
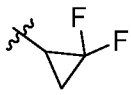
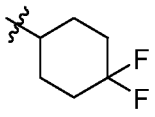
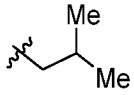
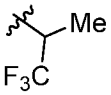
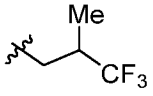
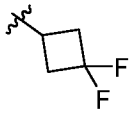
905	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		669.2	2.07 (4)
906	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		599.0	1.81 (4)
907	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметил)бензамид	CF_3		601.0	1.82 (4)
908	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		527.3	1.46 (4)
909	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		525.1	1.72 (3)
910	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		581.2	1.67 (4)

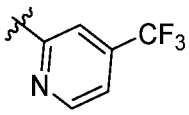
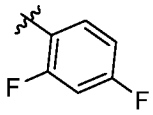
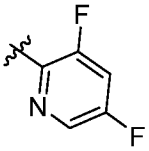
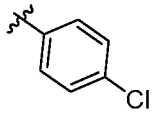
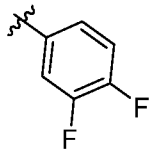
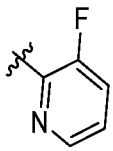
911	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		559.3	1.68 (4)
912	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		649.1	2.03 (4)
913	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		563.1	1.75 (3)
914	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		545.1	1.58 (3)
915	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		633.1	1.99 (4)
916	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		527.1	1.66 (4)

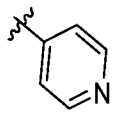
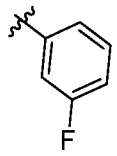
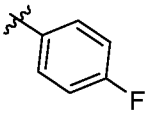
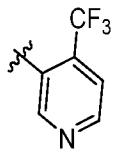
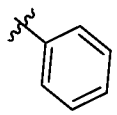
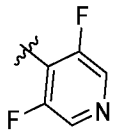
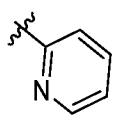
917	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		579.3	1.8 (4)
918	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		587.3	1.71 (3)
919	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		595.2	1.66 (3)
920	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		573.2	1.69 (3)
921	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		551.0	1.65 (3)
922	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		595.3	1.76 (3)

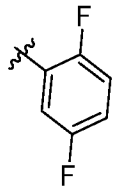
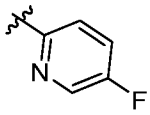
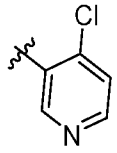
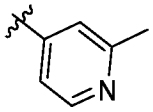
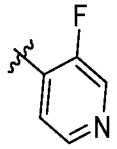
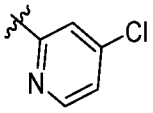
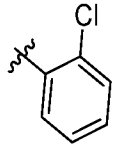
923	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		541.4	1.64 (3)
924	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(фторметил)бензамид	CH_2F		565.1	1.69 (3)
925	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		543.2, 543.3	1.67, 1.70 (2)
926	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		635.2	2.02 (2)
927	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		597.2	1.8 (2)
928	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		553.2	1.71 (2)
929	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		529.0	1.52 (2)

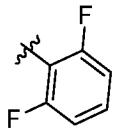
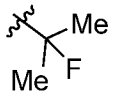
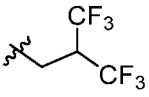
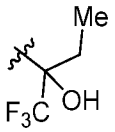
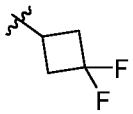
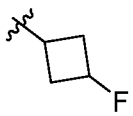
930	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		575.2	1.81 (2)
931	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		651.1	2.07 (2)
932	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		565.0	1.79 (2)
933	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		531.0	1.77 (2)
934	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		529.2	1.75 (2)
935	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.2	1.72 (2)

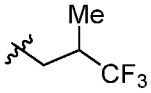
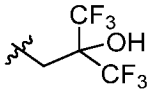
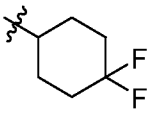
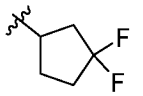
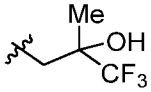
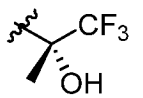
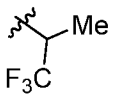
936	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		597.2	1.78 (2)
937	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		547.2	1.71 (2)
938	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		589.2	1.83 (2)
939	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		527.3	1.79 (2)
940	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		567.2	1.8 (2)
941	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		581.2	1.9 (2)
942	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		561.2	1.76 (2)

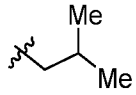
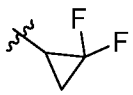
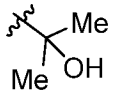
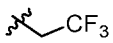
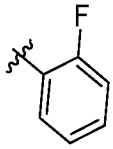
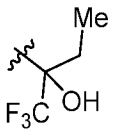
943	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		616.2	1.85 (3)
944	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.1	1.79 (3)
945	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		584.0	1.7 (4)
946	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,3-тиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		554.2	1.55 (4)
947	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		580.9	1.84 (4)
948	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.3	1.81 (3)
949	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		566.1	1.49 (3)

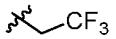
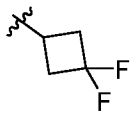
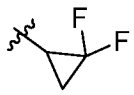
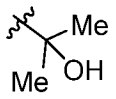
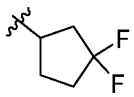
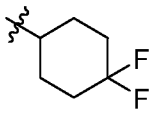
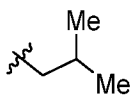
950	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		548.1	1.5 (4)
951	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		565.3	1.92 (4)
952	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		565.2	1.73 (4)
953	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		615.9	1.65 (3)
954	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-бензоил-4-фторпирролидин-3-ил]-2-хлорбензамид	Cl		547.0	1.75 (4)
955	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		584.1	1.62 (4)
956	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		548.1	1.48 (3)

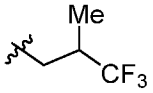
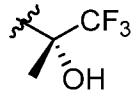
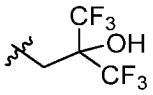
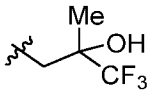
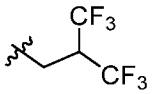
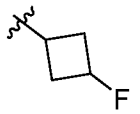
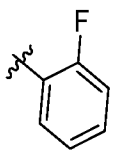
957	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.1	1.79 (3)
958	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		565.8	1.78 (4)
959	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-3-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		582.2	1.55 (4)
960	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		562.0	1.57 (4)
961	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		566.2	1.53 (4)
962	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		582.2	1.74 (4)
963	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		580.9	1.77 (4)

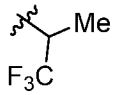
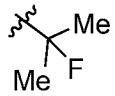
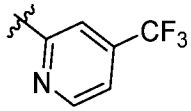
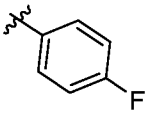
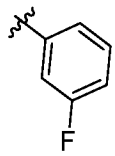
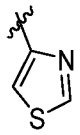
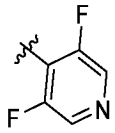
964	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид	Cl		583.2	1.74 (4)
965	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		525.4	1.71 (3)
966	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		629.3	2.00 (3)
967	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		591.3	1.84 (4)
968	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этилбензамид	Et		555.3	1.80 (4)
969	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		537.4, 537.4	1.62, 1.65 (3)
970	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		523.3	1.79 (4)

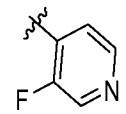
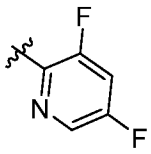
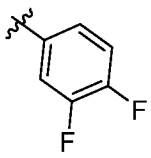
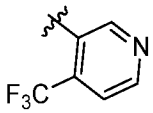
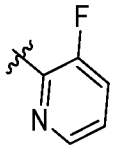
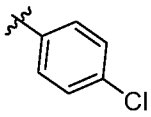
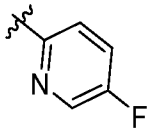
971	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		575.3	1.93 (4)
972	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		645.2	2.14 (4)
973	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этилбензамид	Et		583.0	1.83 (3)
974	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этилбензамид	Et		569.0	1.87 (4)
975	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		591.2	1.85 (4)
976	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Et		577.0	1.79 (4)
977	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		561.2	1.80 (4)

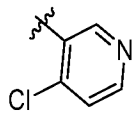
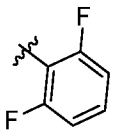
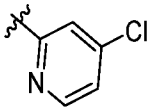
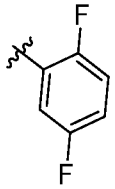
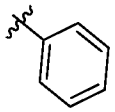
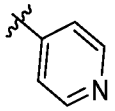
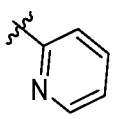
978	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		521.1	1.84 (4)
979	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этилбензамид	Et		541.2	1.75 (4)
980	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		523.0	1.54 (3)
981	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		547.2	1.76 (4)
982	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этил-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	Et		559.2	1.81 (3)
983	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		509.3	1.65 (3)
984	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		576.9	1.73 (4)

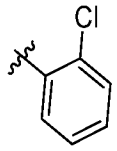
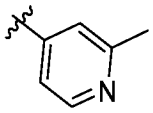
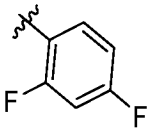
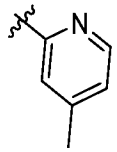
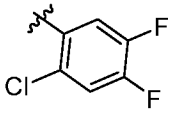
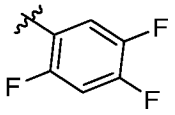
985	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		533.3	1.62 (3)
986	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		541.1	1.65 (3)
987	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		527.3	1.60 (3)
988	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		509.3	1.44 (4)
989	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		554.9	1.68 (3)
990	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		568.9	1.70 (3)
991	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		507.3	1.71 (4)

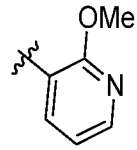
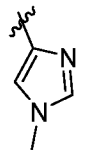
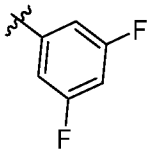
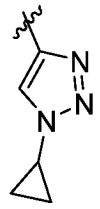
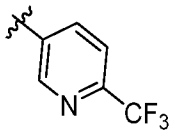
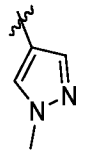
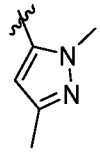
992	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		561.4	1.79 (3)
993	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.3	1.63 (3)
994	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		631.3	1.98 (3)
995	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		577.3	1.71 (4)
996	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		615.3	1.95 (4)
997	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		523.4, 523.4	1.57, 1.60 (3)
998	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		545.3	1.69 (3)

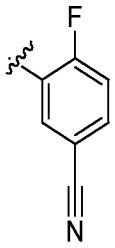
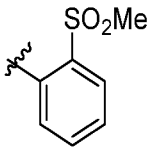
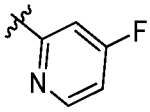
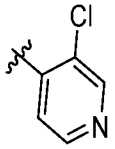
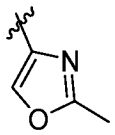
999	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		547.0	1.69 (3)
1000	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		511.3	1.67 (3)
1001	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		596.0	2.01 (4)
1002	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		544.9	1.73 (3)
1003	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		545.1	1.73 (3)
1004	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,3-тиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		534.0	1.52 (4)
1005	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.3	1.69 (4)

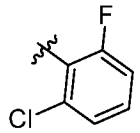
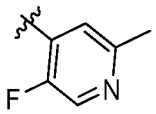
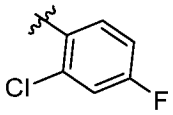
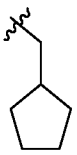
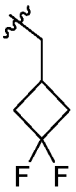
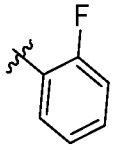
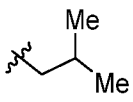
1006	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.0	1.52 (4)
1007	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.1	1.55 (3)
1008	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.2	1.78 (4)
1009	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		596.0	1.57 (3)
1010	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.2	1.46 (3)
1011	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		561.2	1.83 (4)
1012	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.2	1.59 (3)

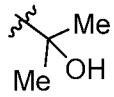
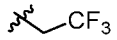
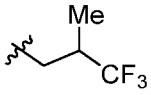
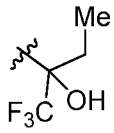
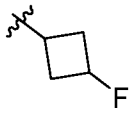
1013	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-3-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		562.2	1.55 (4)
1014	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.2	1.72 (4)
1015	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		562.1	1.73 (3)
1016	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		562.8	1.75 (3)
1017	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-бензоил-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		526.9	1.69 (3)
1018	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		528.1	1.22 (3)
1019	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		528.1	1.45 (3)

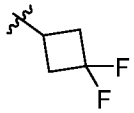
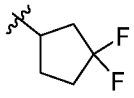
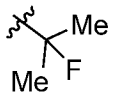
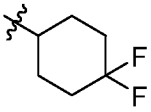
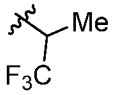
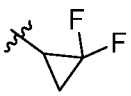
1020	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		561.3	1.86 (4)
1021	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		542.0	1.21 (3)
1022	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.1	1.86 (4)
1023	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метилпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		542.4	1.59 (3)
1024	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,4,6-трифторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		581.3	1.85 (4)
1025	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-4,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		597.1	1.84 (3)
1026	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,4,5-трифторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		580.9	1.79 (3)

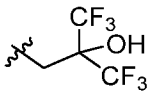
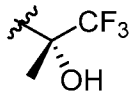
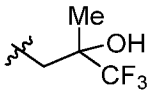
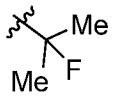
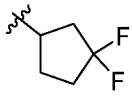
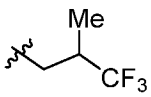
1027	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метоксипиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		558.3	1.51 (3)
1028	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		531.3	1.38 (4)
1029	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.3	1.80 (3)
1030	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(1-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		558.2	1.56 (3)
1031	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		596.1	1.75 (3)
1032	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		531.1	1.42 (3)
1033	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		545.2	1.56 (3)

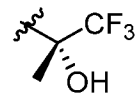
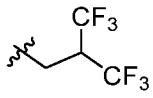
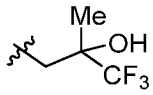
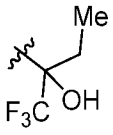
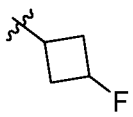
1034	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-3-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.3	1.73 (3)
1035	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(5-циано-2-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		570.1	1.66 (3)
1036	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метансульфонилбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		605.0	1.62 (3)
1037	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.3	1.65 (3)
1038	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3-хлорпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		562.3	1.65 (4)
1039	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		563.1	1.75 (3)
1040	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-1,3-оксазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		532.2	1.52 (3)

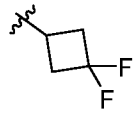
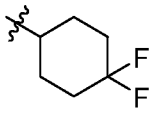
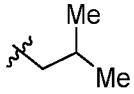
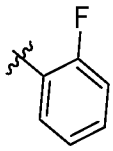
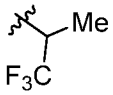
1041	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-6-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.1	1.80 (3)
1042	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фтор-2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		560.3	1.56 (4)
1043	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-4-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		579.0	1.88 (4)
1044	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-циклопентилацетил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		533.3	1.66 (4)
1045	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		555.2	1.70 (4)
1046	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		615.3	1.92 (4)
1047	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		577.0	1.92 (4)

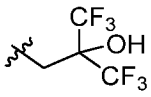
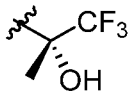
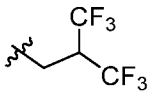
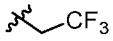
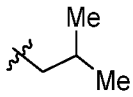
1048	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		579.3	1.57 (3)
1049	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		603.3	1.82 (3)
1050	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		631.2	1.99 (4)
1051	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		647.4	1.9 (4)
1052	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		579.3	1.86 (3)
1053	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		593.3, 593.3	1.78, 1.81 (3)

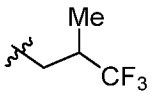
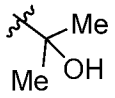
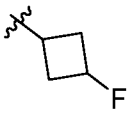
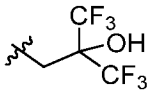
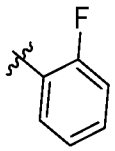
1054	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		611.3	1.88 (3)
1055	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		625.0	1.93 (4)
1056	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		581.0	1.91 (4)
1057	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		639.0	2.00 (3)
1058	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		617.0	1.86 (3)
1059	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		597.3	1.84 (4)

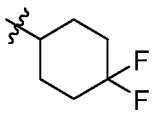
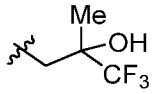
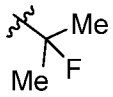
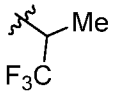
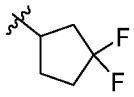
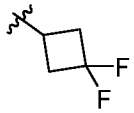
1060	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		701.0	2.18 (4)
1061	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		633.3	1.85 (4)
1062	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(трифторметокси)бензамид	OCF_3		647.0	1.91 (4)
1063	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		595.1	1.83 (4)
1064	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		639.1	1.85 (4)
1065	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		645.3	1.99 (3)

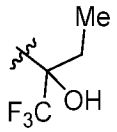
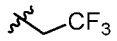
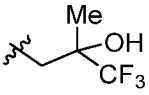
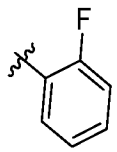
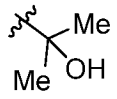
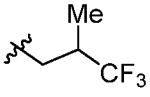
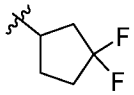
1066	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		647.3	1.82 (3)
1067	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		699.1	2.05 (4)
1068	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		661.1	1.82 (4)
1069	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		611.1	1.75 (4)
1070	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		661.1	1.84 (4)
1071	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		607.3, 607.3	1.84, 1.87 (4)

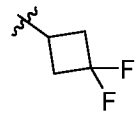
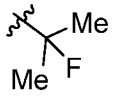
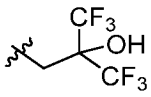
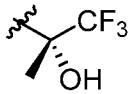
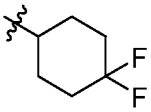
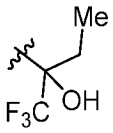
1072	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		625.3	1.77 (3)
1073	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		653.3	1.87 (4)
1074	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		593.3	1.76 (3)
1075	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		591.4	1.83 (4)
1076	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		629.3	1.83 (4)
1077	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		631.0	1.85 (4)

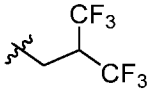
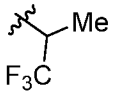
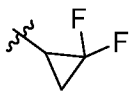
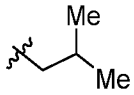
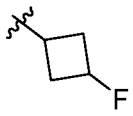
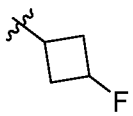
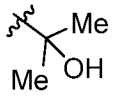
1078	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид	OCH_2CF_3		715.2	2.13 (3)
1079	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		561.2	1.69 (3)
1080	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		615.1	1.71 (4)
1081	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		667.1	1.99 (4)
1082	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		585.0	1.67 (3)
1083	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		559.0	1.77 (4)

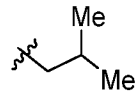
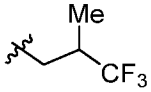
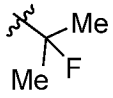
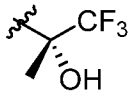
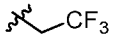
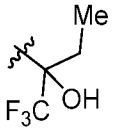
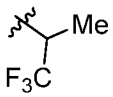
1084	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		613.1	1.83 (3)
1085	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		561.1	1.50 (4)
1086	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дифторметокси)бензамид	$OCHF_2$		579.3	1.7 (4)
1087	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		575.1, 575.1	1.65, 1.68 (4)
1088	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		683.0	2.05 (4)
1089	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		597.1	1.72 (3)

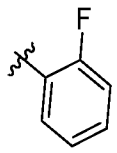
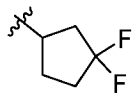
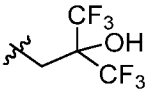
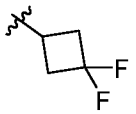
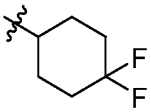
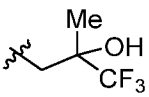
1090	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дифторметокси)бензамид	$OCHF_2$		621.1	1.8 (4)
1091	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		629.1	1.72 (3)
1092	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		563.1	1.71 (3)
1093	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		599.0	1.8 (4)
1094	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дифторметокси)бензамид	$OCHF_2$		607.1	1.75 (3)
1095	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(дифторметокси)бензамид	$OCHF_2$		593.1	1.74 (4)

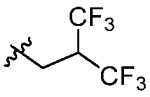
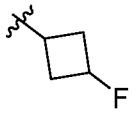
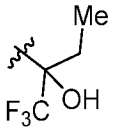
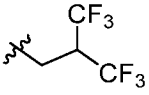
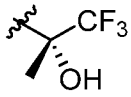
1096	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	$OCHF_2$		629.1	1.79 (4)
1097	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		563.3	1.76 (3)
1098	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		607.2	1.82 (3)
1099	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		575.3	1.91 (4)
1100	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		539.4	1.59 (4)
1101	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		591.3	1.90 (3)
1102	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этоксибензамид	OEt		585.2	1.88 (4)

1103	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этоксибензамид	OEt		571.3	1.77 (3)
1104	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		539.2	1.81 (3)
1105	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		541.4	1.86 (4)
1106	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		661.2	2.13 (3)
1107	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		593.3	1.76 (3)
1108	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этоксибензамид	OEt		599.4	1.86 (3)
1109	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		607.2	1.80 (3)

1110	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		645.1	2.20 (4)
1111	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		576.9	1.92 (3)
1112	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этоксибензамид	OEt		557.2	1.82 (4)
1113	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		537.4	1.80 (3)
1114	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		553.3	1.71 (3)
1115	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-этокси-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид	OEt		553.3	1.74 (3)
1116	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		525.0	1.46 (2)

1117	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		523.3	1.82 (2)
1118	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		577.3	1.94 (2)
1119	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		527.3	1.84 (2)
1120	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		579.3	1.78 (2)
1121	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		549.2	1.55 (1)
1122	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		593.0	1.86 (2)
1123	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		563.0	1.86 (2)

1124	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		561.3	1.74 (1)
1125	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		571.0	1.86 (2)
1126	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		647.2	2.12 (2)
1127	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		525.0	1.82 (2)
1128	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		557.0	1.82 (2)
1129	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		585.3	1.88 (2)
1130	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		593.3	1.84 (2)

1131	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		631.3	1.97 (2)
1132	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		543.2	1.66 (2)
1133	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид	OMe		539.05, 539.05	1.73, 1.76 (2)
1134	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		563.4	1.69 (1)
1135	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(метиламино)бензамид	NHMe		630.0	2.06 (4)
1136	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(метиламино)бензамид	NHMe		578.2	1.86 (4)

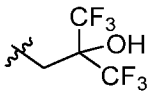
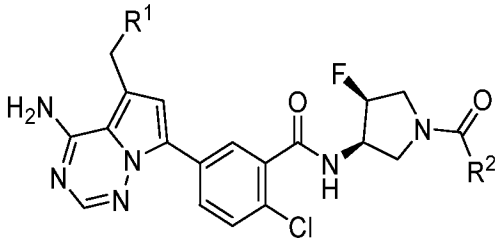
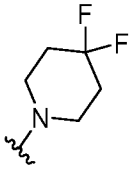
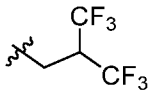
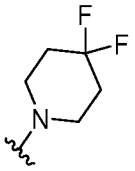
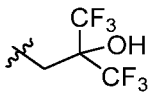
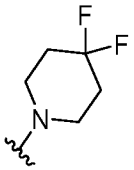
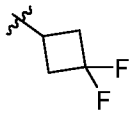
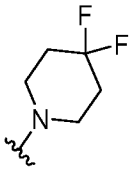
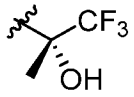
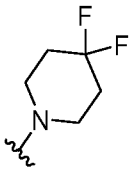
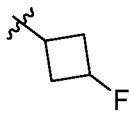
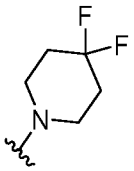
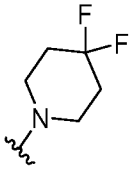
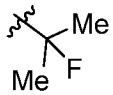
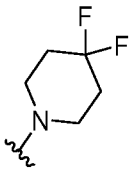
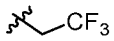
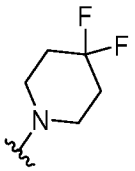
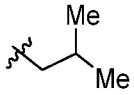
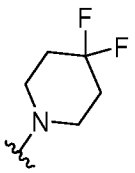
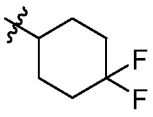
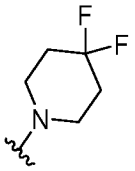
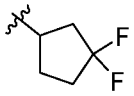
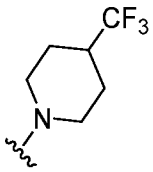
1137	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-(метиламино)бензамид	NHMe		646.1	2.11 (4)

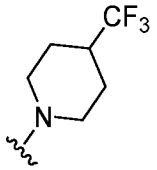
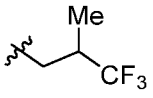
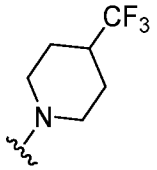
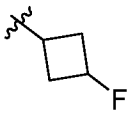
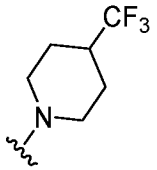
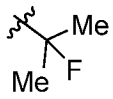
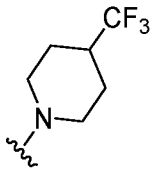
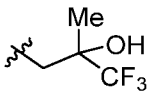
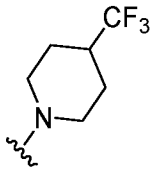
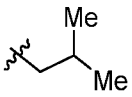
Таблица 42. Соединения в Таблице 42 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57, 63 и 562. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

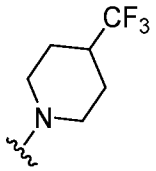
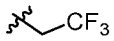
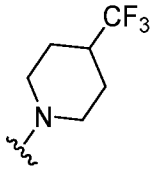
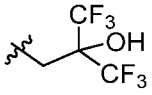
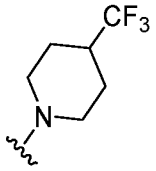
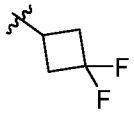
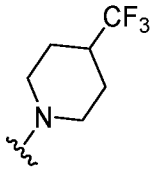
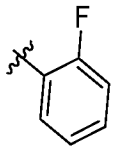
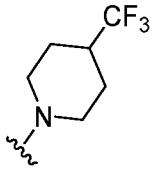
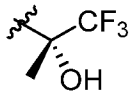


Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1138	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			699.9	1.63 (3)
1139	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			716.3	2.15 (4)

1140	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			626.1	1.47 (3)
1141	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			648.4	1.84 (4)
1142	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид			608.4, 608.4	1.80, 1.83 (4)
1143	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид			594.4	1.42 (3)
1144	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			596.4	1.89 (4)

1145	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			618.1	1.32 (3)
1146	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			592.4	1.90 (4)
1147	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			654.4	1.94 (4)
1148	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			640.2	1.87 (4)
1149	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид			626.1	1.47 (3)

1150	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			678.3	1.61 (3)
1151	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид			640.3, 640.3	2.02, 2.04 (3)
1152	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			628.3	1.50 (3)
1153	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			694.1	1.51 (3)
1154	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			624.1	1.49 (3)

1155	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			650.1	2.06 (4)
1156	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			748.3	2.34 (4)
1157	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			658.3	1.49 (3)
1158	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид			662.3	1.52 (3)
1159	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			680.3	1.44 (3)

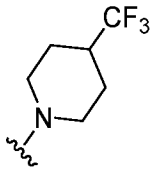
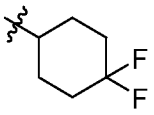
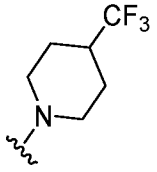
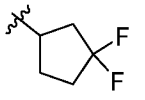
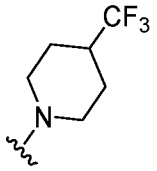
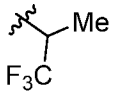
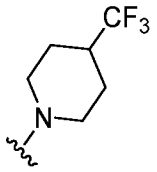
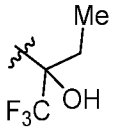
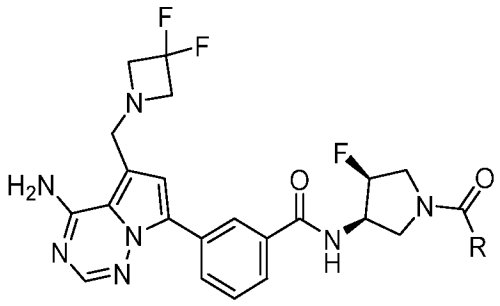
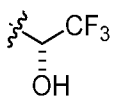
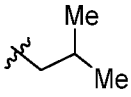
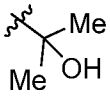
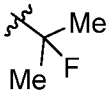
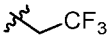
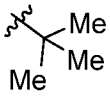
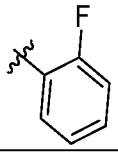
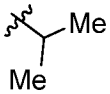
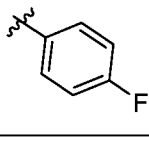
1160	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			686.4	1.56 (3)
1161	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид			672.4	1.54 (3)
1162	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид			664.3	1.52 (3)
1163	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-хлор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид			694.3	1.53 (3)

Таблица 43. Соединения в Таблице 43 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57, 63 и 562. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1164	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		572.3	1.73 (2)
1165	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		530.3	1.82 (2)
1166	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		532.1	1.50 (2)
1167	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		534.3	1.73 (2)
1168	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-циклобутанкарбонил-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		528.3	1.78 (2)
1169	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		556.3	1.76 (2)
1170	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		530.1	1.43 (1)
1171	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		568.2	1.84 (2)
1172	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		516.1	1.32 (1)
1173	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]бензамид		568.1	1.76 (2)

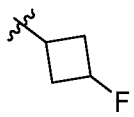
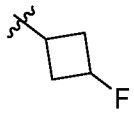
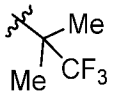
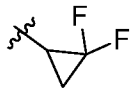
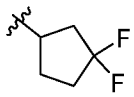
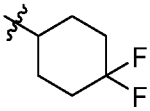
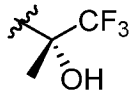
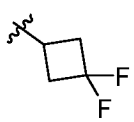
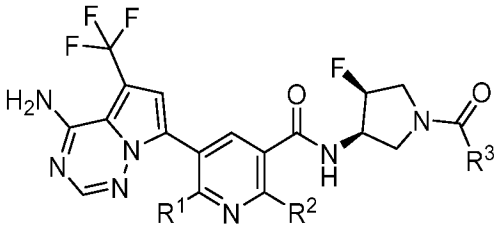
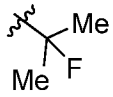
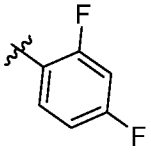
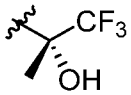
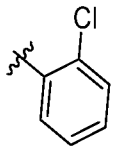
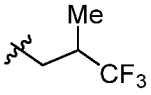
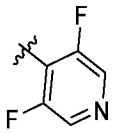
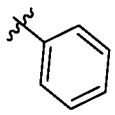
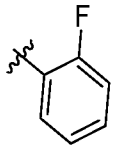
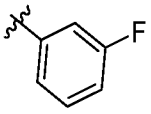
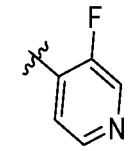
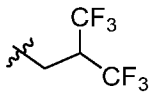
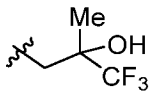
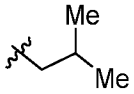
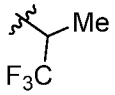
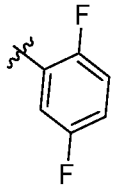
1174	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		546.2	1.75 (2)
1175	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		546.1	1.72 (2)
1176	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		584.2	1.94 (2)
1177	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		550.1	1.66 (2)
1178	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		578.1	1.84 (2)
1179	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		592.1	1.78 (2)
1180	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		586.0	1.66 (2)
1181	3-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]бензамид		564.3	1.66 (2)

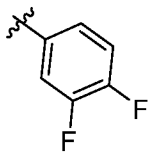
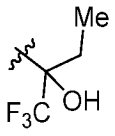
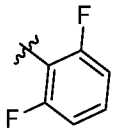
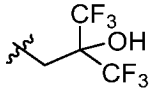
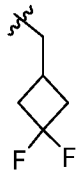
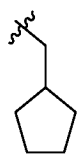
Таблица 44. Соединения в Таблице 44 получали способами, подробно изложенными в Примере 563. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».

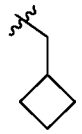
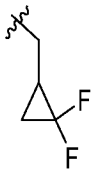
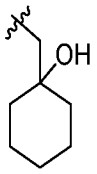
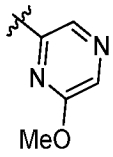


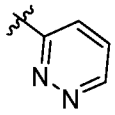
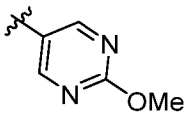
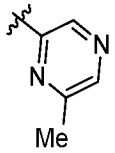
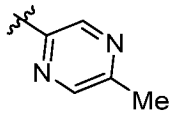
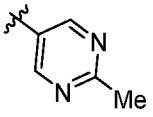
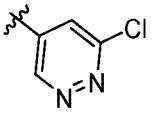
Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1182	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		524.3	1.36 (4)
1183	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		526.2	1.37 (4)
1184	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		578.3	1.46 (4)
1185	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		578.3	1.35 (4)

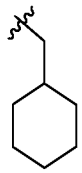
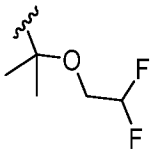
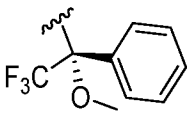
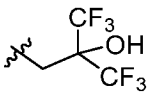
1186	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		575.9	1.59 (4)
1187	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		576	(4)1.65
1188	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		579.3	1.31 (4)
1189	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-бензоил-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		541.9	1.53 (4)
1190	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		560.2	1.41 (4)
1191	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		560	1.57 (4)

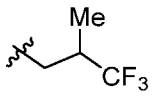
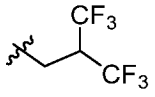
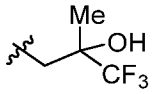
1192	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		561.1	1.22 (4)
1193	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		630.3	1.7 (4)
1194	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		592.4	1.4 (4)
1195	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		522.2	1.42 (4)
1196	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		562.3	1.45 (4)
1197	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		578.3	1.46 (4)

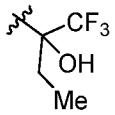
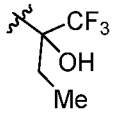
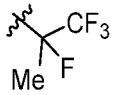
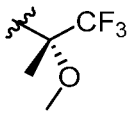
1198	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		578.2	1.29 (3)
1199	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		592	1.16 (3)
1200	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		578.3	1.20 (3)
1201	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	Me	Me		646.3	1.52 (3)
1202	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		572.1	1.91 (4)
1203	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-циклопентилацетил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		550.4	2.05 (4)

1204	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-циклобутилацетил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		536.2	1.85 (4)
1205	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифторциклопропил)ацетил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		558	1.73 (4)
1206	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-циклопропилацетил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		522	1.69 (4)
1207	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(1-метилциклопропил)ацетил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		536	1.81 (4)
1208	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(1-гидроксициклогексил)ацетил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		580.4	1.83 (4)
1209	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(6-метоксипиразин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		576.32, 576.33	1.71, 1.91 (4)

1210	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридазин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		546.1	1.51 (4)
1211	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		576.2	1.61 (4)
1212	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(6-метилпиразин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		560.1	1.63 (4)
1213	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-метилпиразин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		560.1	1.63 (4)
1214	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		559.9	1.49 (3)
1215	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(6-хлорпиридазин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		580.2	1.62 (3)

1216	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2-циклогексилацетил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		564.3	2.05 (4)
1217	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифторэтокси)-2-метилпропаноил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		590.1	1.89 (2)
1218	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(трет-бутокси)ацетил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		554.2	1.79 (2)
1219	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		656.1	2.28 (2)
1220	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		648.3	2.11 (2)

1221	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		578.4	1.86 (1)
1222	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		632.3	2.12 (2)
1223	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{спиро[2.2]пентан-1-карбонил}пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		534.3	1.84 (2)
1224	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		594.1	1.83 (2)
1225	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		564.2	1.88 (2)

1226	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		594.0	1.86 (2)
1227	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		594.2	1.86 (2)
1228	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		536.2	1.99 (4)
1229	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,3,3,3-тетрафтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		582.2	2.03 (4)
1230	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	OMe		594.1	

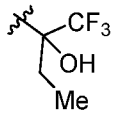
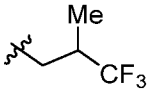
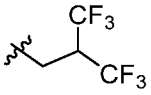
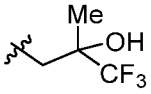
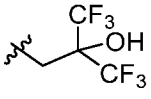
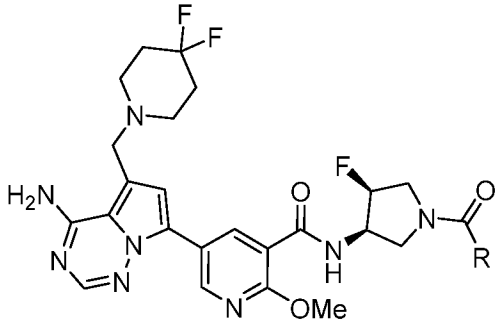
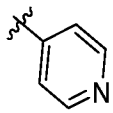
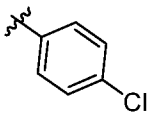
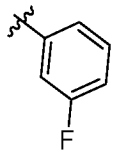
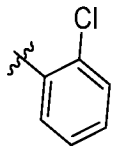
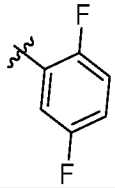
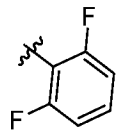
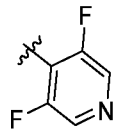
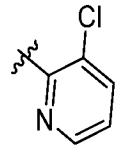
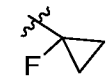
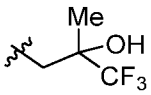
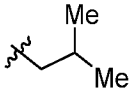
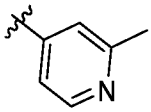
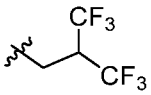
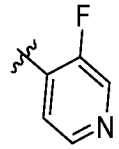
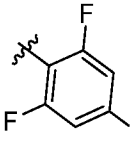
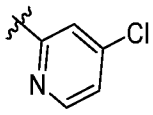
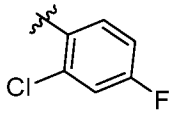
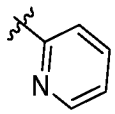
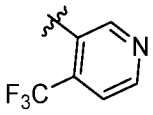
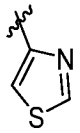
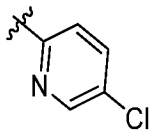
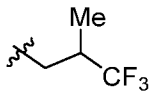
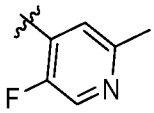
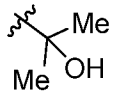
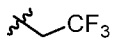
1231	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		578.4	1.30 (1)
1232	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		562.3	1.52 (2)
1233	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		616.3	1.62 (1)
1234	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		578.3	1.38 (1)
1235	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		548.3	1.49 (2)
1236	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид	H	Me		632.0	1.77 (2)

Таблица 45. Соединения в Таблице 45 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57, 63 и 563. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1237	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		610.2	1.64 (4)
1238	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		643	2.07 (4)
1239	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		627.2	2.01 (4)
1240	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2-хлорбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		643	2.00 (4)
1241	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		645.1	1.98 (4)

1242	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,6-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		645.1	1.96 (4)
1243	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		646.1	1.91 (4)
1244	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		644.2	1.90 (4)
1245	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1-фторциклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		591.2	1.92 (4)
1246	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		659.1	1.93 (4)
1247	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		589	2.01 (4)
1248	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		624.2	1.80 (4)
1249	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		697.1	2.20 (4)
1250	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		628	1.74 (4)
1251	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,4,6-трифторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		663.1	2.01 (4)

1252	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(4-хлорпиридин-3-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		644.1	1.85 (4)
1253	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-4-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		661.2	2.09 (4)
1254	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		610.2	1.41 (3)
1255	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		678.4	1.53 (3)
1256	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,3-тиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		616.2	1.40 (3)
1257	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(5-хлорпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		644.1	1.63 (3)
1258	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		642.9	1.65 (3)
1259	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фтор-2-метилпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		641.9	1.41 (3)
1260	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		591.2	1.35 (3)
1261	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		615.2	1.39 (3)

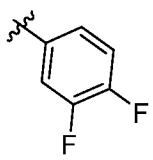
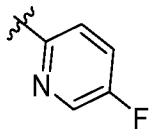
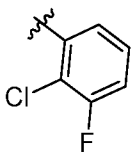
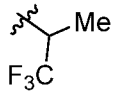
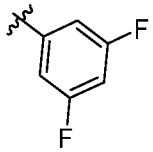
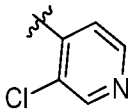
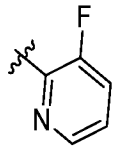
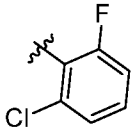
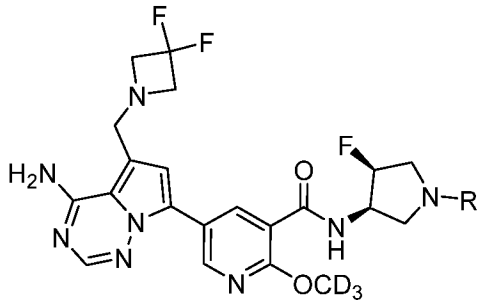
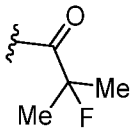
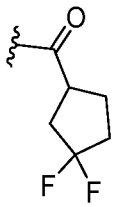
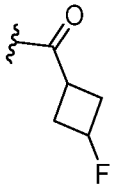
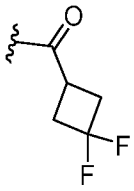
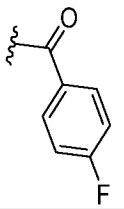
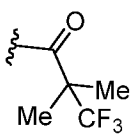
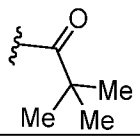
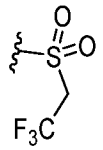
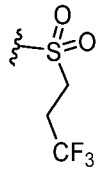
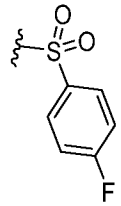
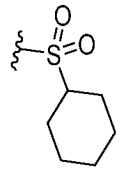
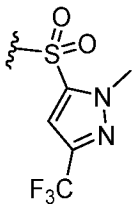
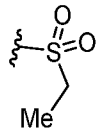
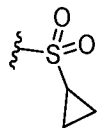
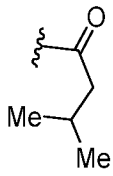
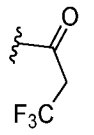
1262	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,4-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		644.9	1.63 (3)
1263	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-2-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		645.9	1.48 (3)
1264	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		628.3	1.42 (3)
1265	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-3-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		660.9	1.65 (3)
1266	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		629.2	1.46 (3)
1267	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		645.1	1.54 (3)
1268	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3-хлорпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		644.2	1.32 (3)
1269	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		628.2	1.44 (3)
1270	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2-хлор-6-фторбензоил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		661	2.11 (3)

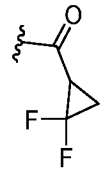
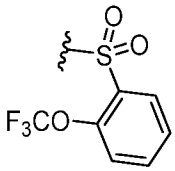
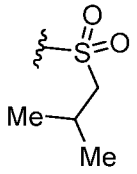
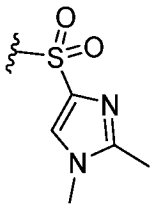
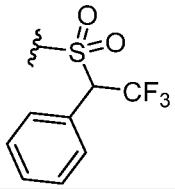
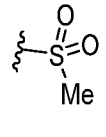
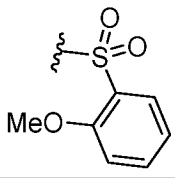
Таблица 46. Соединения в Таблице 46 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57, 63 и 563. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах,

используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1271	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		568.1	1.88 (2)
1272	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		612.4	1.84 (2)
1273	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		580.41, 580.41	1.70, 1.73 (2)
1274	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		598.4	1.81 (2)
1275	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		602.4	1.85 (2)
1276	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		618.4	1.98 (2)
1277	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-		564.4	1.85 (2)

	фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид			
1278	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		626.3	1.88 (4)
1279	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		640.2	1.95 (4)
1280	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фторбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		638.1	1.95 (4)
1281	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(циклогексансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		626.3	2.02 (4)
1282	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]сульфонил}пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		692.2	1.89 (4)
1283	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(этансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		572.1	1.67 (4)
1284	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(циклопропансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		584.1	1.71 (4)
1285	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		564.5	1.47 (1)
1286	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		590.4	1.40 (1)

1287	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		584.1	1.24 (1)
1288	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(трифторметокси)бензолсульфонил]пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		704.1	1.85 (3)
1289	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		600.3	1.56 (3)
1290	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		638.3	1.22 (3)
1291	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифторбутансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		654.3	1.61 (3)
1292	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-циклопропилметансульфонил-4-фторпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		598.1	1.41 (3)
1293	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		702.2	1.79 (3)
1294	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-метансульфонилпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		558.3	1.24 (3)
1295	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метоксибензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		650.3	1.55 (3)

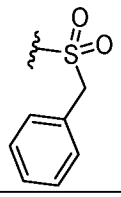
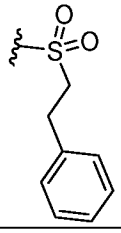
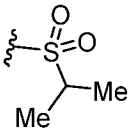
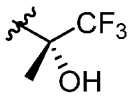
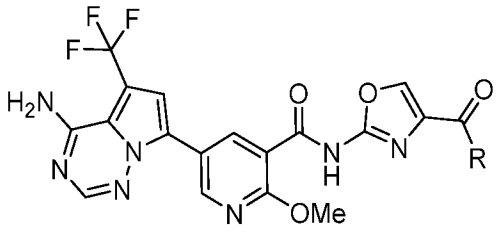
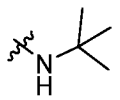
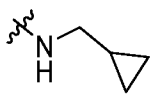
1296	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-фенилметансульфонилпирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		634.1	1.55 (3)
1297	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фенилэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		648.2	1.64 (3)
1298	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пропан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		586.4	1.43 (3)
1299	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-(метокси-d3)никотинамид		620.0	1.88 (2)

Таблица 47. Соединения в Таблице 47 получали способами, подробно изложенными в Примере 10. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1300	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-(трет-бутилкарбамоил)-1,3-оксазол-2-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.3	1.73 (4)
1301	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-[(циклопропилметил)карбамоил]-1,3-		517.3	1.78 (4)

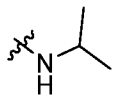
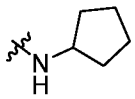
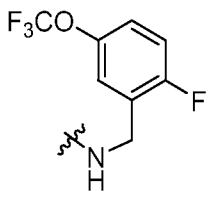
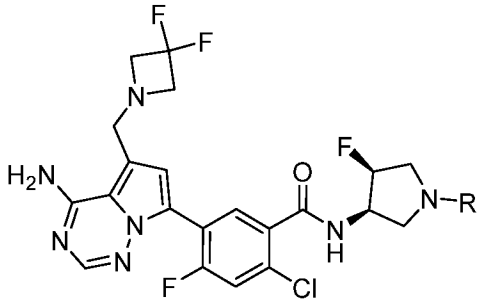
	оксазол-2-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			
1302	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-{4-[(пропан-2-ил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}пиридин-3-карбоксамид		505	1.59 (3)
1303	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[4-(циклопентилкарбамоил)-1,3-оксазол-2-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		531	1.74 (3)
1304	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-[(циклопропилметил)(пропил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		559.3	1.97 (3)
1305	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[5-({[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		671.2	2.15 (3)

Таблица 48. Соединения в Таблице 48 получали способами, подробно изложенными в Примерах 57, 63 и 562. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)

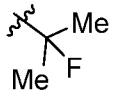
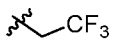
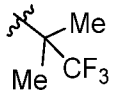
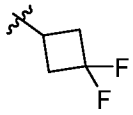
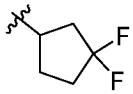
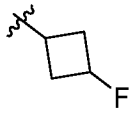
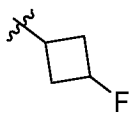
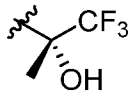
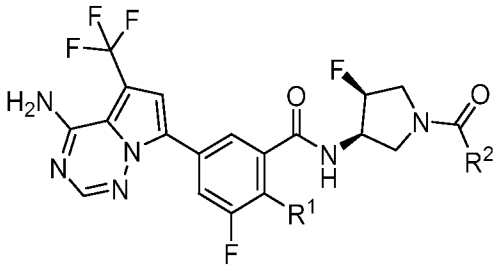
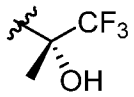
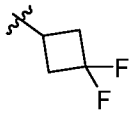
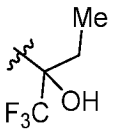
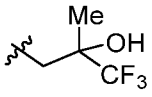
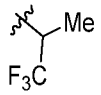
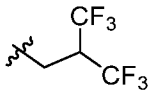
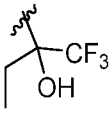
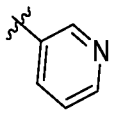
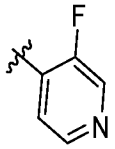
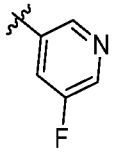
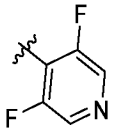
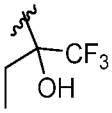
1306	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		586.3	1.4 (1)
1307	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		608.0	1.66 (2)
1308	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид		636.3	1.54 (1)
1309	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		616.3	1.39 (1)
1310	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фторбензамид		630.3	1.81 (2)
1311	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		598.3	1.31 (1)
1312	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторциклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]бензамид		598.1	1.68 (2)
1313	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-хлор-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид		638.3	1.7 (2)

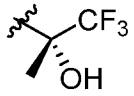
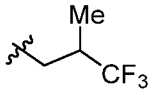
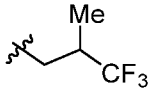
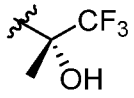
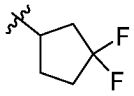
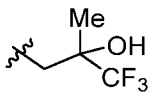
Таблица 49. Соединения в Таблице 49 получали способами, подробно изложенными в Примерах 562 и 567. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах,

используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	RT (Метод)
1314	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		567.2	1.66 (1)
1315	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-фторбензамид	H		545.3	1.70 (1)
1316	3-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-5-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	H		581.4	1.78 (1)
1317	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{спиро[2.2]пентан-1-карбонил}пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		535.1	1.79 (1)
1318	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		595.1	1.77 (1)

1319	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		565.1	1.83 (2)
1320	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		633.3	2.03 (2)
1321	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		595.2	1.70 (1)
1322	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		546.0	1.53 (2)
1323	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-фторпиридин-4-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.3	1.68 (2)
1324	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид	Me		564.3	1.64 (1)
1325	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,5-дифторпиридин-4-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид	Me		582.3	1.75 (2)
1326	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		615.2	1.91 (2)

1327	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		601.2	1.76 (1)
1328	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		585.3	1.80 (3)
1329	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		585.1	1.80 (3)
1330	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		599.1	
1331	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-хлор-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	Cl		599.1	
1332	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,3-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		585.1	1.72 (4)
1333	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,3-дифторбензамид	F		577.1	1.88 (4)
1334	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,3-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.1	1.78 (4)

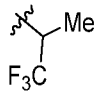
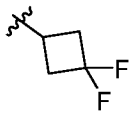
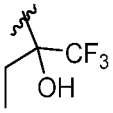
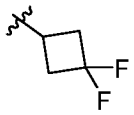
1335	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,3-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]бензамид	F		569.1	1.75 (3)
1336	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2,3-дифторбензамид	F		563.3	1.76 (4)
1337	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2,3-дифтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]бензамид	F		599.0	1.88 (4)
1338	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-этил-3-фторбензамид	Et		573.0	1.84 (4)

Таблица 49. Данные ЯМР для отдельных Примеров из Таблиц 36-49

Пример	Данные ЯМР
572	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.17 (d, J=11.0 Гц, 1H), 8.12 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (br d, J=18.9 Гц, 1H), 7.68 - 7.29 (m, 6H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.54 (m, 1H), 4.05 - 3.40 (m, 7H), 2 способных к обмену протона
593	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J=13.8, 7.4 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (d, J=1.9 Гц, 3H), 3.84 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.57 - 3.22 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
596	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.42 - 9.14 (m, 1H), 9.03 - 8.86 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.11 (d, J=4.7 Гц, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
598	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.72 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 1H), 4.32 - 3.36 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
599	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.71 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.71 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 1H), 4.85 - 4.51 (m, 1H), 4.33 - 3.41 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 6H), 2 способных к обмену протона

629	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 - 9.00 (m, 1H), 8.33 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 5.48 - 5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 1H), 4.18 - 3.26 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 1.41 (br s, 3H), 3 способных к обмену протона
630	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.01 (br dd, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 8.32 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.77 (br d, J=3.7 Гц, 2H), 5.43 - 5.11 (m, 1H), 4.99 - 4.48 (m, 1H), 4.25 - 3.27 (m, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
631	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.17 - 8.92 (m, 1H), 8.33 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 2.83 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
632	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.47 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
645	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.74 (m, 1H), 8.18 (d, J=15.9 Гц, 1H), 8.05 (br t, J=12.8 Гц, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 5.50 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 3.14 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
646	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 (br dd, J=17.5, 6.9 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 7.64 (d, J=6.7 Гц, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.78 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.41 (m, 3H), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.17 (br t, J=7.2 Гц, 3H), 0.96 - 0.79 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
647	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 4.04 - 3.45 (m, 2H), 3.35 - 3.16 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 6H), 1.17 (br t, J=7.2 Гц, 3H), 3 способных к обмену протона
662	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.68 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 5.47 - 5.13 (m, 1H), 4.86 - 4.43 (m, 1H), 4.05 - 3.56 (m, 4H), 2.85 (br d, J=4.2 Гц, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (br s, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
663	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.82 (br dd, J=12.8, 7.0 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.63 (d, J=4.3 Гц, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.79 - 4.48 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 3H), 3.43 - 3.13 (m, 2H), 2.28 (br s, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 2 способных к обмену протона
664	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (br dd, J=10.8, 5.0 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.67 (d, J=4.3 Гц, 1H), 5.49 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
667	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J=11.6 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.4 Гц, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 3.36 (m, 4H, поглощен водой), 2.29 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

668	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.74 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (br d, J=11.4 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, J=5.2 Гц, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.18 (m, 4H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 6H)
670	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.73 (m, 1H), 8.21 (d, J=9.3 Гц, 1H), 8.08 (br t, J=11.6 Гц, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.30 (t, J=8.9 Гц, 2H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 1H), 4.11 - 3.51 (m, 4H), 2.28 (br d, J=16.5 Гц, 3H)
677	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.76 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (ddd, J=11.3, 4.5, 1.7 Гц, 1H), 7.92 (dd, J=4.2, 1.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 1H), 3.96 - 3.57 (m, 3H, поглощен водой), 3.48 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)
680	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=14.2, 7.5 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 8.10 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J=3.7 Гц, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 3.96 (перекрывание br d, J=5.8 Гц, 3H), 4.03 - 3.19 (перекрывание m, 4H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 0.92 (dt, J=6.6, 3.4 Гц, 6H), 2 способных к обмену протона
681	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.83 - 8.60 (m, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.33 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (перекрывание m, 3H) 4.07 - 3.41 (перекрывание m, частично подавлен, 4H), 2 способных к обмену протона
682	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.65 (br dd, J=13.3, 7.5 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.62 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 3.95 (br d, J=3.7 Гц, 3H), 3.91 - 3.10 (m, 5H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H), 2 способных к обмену протона
686	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.75 - 8.61 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.10 (dd, J=11.0, 1.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J=3.1 Гц, 1H), 7.07 (br d, J=5.9 Гц, 1H), 5.39 - 5.15 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 3.31 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)
687	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=14.8, 7.5 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 8.09 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.63 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 5.19 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 3.95 (br d, J=4.3 Гц, 3H), 3.92 - 3.16 (m, 4H), 2.78 - 2.46 (m, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
688	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.70 (br dd, J=19.5, 7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 3.97 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.57 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 1.50 - 0.91 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
689	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=16.6, 7.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.60 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.10 – 3.78 (перекрывание m, 1H), 3.94 (br d, J=9.5 Гц, 3H), 3.75 - 3.18 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.04 (br d, J=8.9 Гц, 2H), 1.96 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
690	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J=16.3 Гц, 1H), 8.73 (dd, J=14.0, 7.6 Гц, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J=3.3 Гц, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.55 (m, 1H), 4.24 - 2.91 (m, 9H, поглощен водой)

701	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.4 Гц, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.90 - 4.46 (m, 1H), 4.11 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.17 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.16 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
702	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.60 (d, J=2.4 Гц, 2H), 5.44 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.56 (m, 1H), 3.39 - 2.87 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
709	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J=3.6, 2.0 Гц, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=2.6 Гц, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 3.59 (m, 3H, поглощен водой), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)
711	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.83 - 4.47 (m, 1H), 4.16 - 3.56 (m, 4H), 3.35 - 2.66 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
719	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.31 - 9.21 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (q, J=7.3 Гц, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.39 - 5.06 (m, 1H), 4.81 - 4.53 (m, 1H), 4.01 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.11 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
720	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.38 - 9.24 (m, 1H), 8.89 (d, J=12.7 Гц, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.24 - 3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H). 1 протон под пиком воды.
721	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.14 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 4.94 (m, 1H), 4.84 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.12 (m, 2H), 2.94 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 3 способных к обмену протона
722	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.39 - 9.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.46 - 3.26 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
734	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.20 - 8.95 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.45 - 6.31 (m, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 1H), 4.20 - 3.43 (m, 3H), 3.33 - 3.14 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (q, J=7.4 Гц, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 1H), 1.41 (br s, 3H), 1.22 (br t, J=7.3 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона
735	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.22 - 8.95 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 3.09 (m, 6H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 1.22 (br t, J=7.5 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона
736	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.14 - 9.01 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.21 (td, J=7.5, 2.4 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона

745	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.14 - 8.95 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 1H), 0.97 - 0.78 (m, 3H), 3 способных к обмену протона
746	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.18 - 8.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 1H), 4.88 - 4.47 (m, 1H), 4.18 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3 способных к обмену протона
747	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.08 (br dd, J=18.9, 7.3 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.62 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.52 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.56 (m, 1H), 4.31 - 3.50 (m, 3H), 3.53 - 3.10 (m, частично под пиком воды, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.48 - 1.05 (m, 4H), 3 способных к обмену протона
748	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.15 - 8.92 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 1H), 3,96 – 3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.91 (dt, J=6.5, 4.3 Гц, 6H), 2 способных к обмену протона
759	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J=3.6, 2.0 Гц, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=2.6 Гц, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 3.59 (m, 3H, поглощен водой), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)
763	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.42 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.44 - 5.04 (m, 1H), 4.85 - 4.49 (m, 1H), 3.91 - 3.63 (m, частично подавлен, 4H), 3.55 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.74 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 2 способных к обмену протона
764	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.91 - 4.46 (m, 1H), 3.98 - 3.13 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
771	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.65 (br d, J=6.3 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.42 (br t, J=7.7 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.17 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 1H), 3.93 - 3.22 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 3.02 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
773	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.73 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.90 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 3.60 (m, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 2.74 (m, 1H), 2.03 - 1.77 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
774	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) d 8.80 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (br t, J=6.9 Гц, 1H), 7.67 (q, J=6.1 Гц, 1H), 7.42 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.12 (m, 3H), 1.52 (s, 3H)
775	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.58 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 7.38 (s, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.84 - 4.49 (m, 1H), 4.08 - 3.15 (m, 6H), 2 способных к обмену протона

776	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.58 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 6H), 3 способных к обмену протона
777	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.69 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.57 (br t, J=9.0 Гц, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.01 - 3.12 (m, 4H), 2.27 - 1.89 (m, 3H), 0.90 (s, 6H), 2 способных к обмену протона
778	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.72 (br dd, J=15.6, 7.0 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.57 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.40 - 4.83 (m, 2H), 4.77 - 4.47 (m, 1H), 3.98 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 2.65 (m, частично подавлен, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
783	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.76 (dd, J=13.2, 7.5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.46 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.42 (m, 4H), 3.10 - 2.75 (m, 2H).
784	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.79 (dd, J=18.4, 7.4 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (td, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 7.61 (t, J=10.2 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.86 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 2H), 3.19 - 2.88 (m, 2H)
790	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.73 (br dd, J=19.1, 6.9 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.57 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 5.36 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.56 (m, 2H), 3.40 - 3.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H)
791	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.54 (br dd, J=11.2, 7.4 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 5.41 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.31 (m, 1H), 3.90 - 3.07 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.78 (br dd, J=8.3, 5.0 Гц, 1H), 2 способных к обмену протона
792	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.60 (m, 1H), 8.08 (br d, J=11.6 Гц, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 5.44 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.07 - 3.44 (m, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
793	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=18.8, 7.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.82 - 4.39 (m, 1H), 4.04 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.14 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J=3.7 Гц, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
794	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.67 (br dd, J=15.4, 7.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.41 - 5.02 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.00 - 3.40 (m, 3H), 3.37 - 3.13 (m, 1H), 2.44 (d, J=2.7 Гц, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
799	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.77 - 8.64 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.4, 2.8 Гц, 1H), 7.33 (t, J=5.6 Гц, 2H), 5.46 - 5.15 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 4.43 - 3.59 (m, 4H, поглощен водой), 3.50 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.44 (d, J=1.3 Гц, 3H)
802	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.87 (m, 1H), 8.80 - 8.63 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.4, 3.9 Гц, 1H), 7.33 (t, J=5.6 Гц, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 1H), 4.17 - 2.87 (m, 6H), 2.44 (s, 3H)

807	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.56 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.96 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 3.45 (m, 4H), 3.08 - 2.78 (m, 1H), 2.45 (br d, J=4.1 Гц, 3H), 1.94 (dt, J=12.9, 6.2 Гц, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
838	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.92 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.04 (br s, 2H), 7.76 (s, 3H), 5.71 - 5.51 (m, 2H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 3.59 (m, 4H), 4.32 - 3.39 (m, 2H), 1.54 - 0.96 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
842	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.70 (m, 1H), 8.03 (d, J=10.7 Гц, 1H), 7.79 (td, J=7.4, 3.8 Гц, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 3H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.78 - 4.43 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.44 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
856	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 1H), 4.15 - 3.40 (m, 4H), 3.36 - 3.30 (m, 2H, поглощен водой), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
857	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 3.59 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 1H), 0.98 - 0.78 (m, 3H)
858	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 3.21 (m, 5H), 2.46 (d, J=2.5 Гц, 3H), 1.28 (td, J=6.8, 2.4 Гц, 3H)
859	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=11.4, 4.2 Гц, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 3.20 (m, 5H, поглощен MeOH), 2.52 (d, J=4.2 Гц, 3H), 2.46 - 1.85 (m, 6H).
860	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=11.4, 4.2 Гц, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 3.20 (m, 5H, поглощен MeOH), 2.52 (d, J=4.2 Гц, 3H), 2.46 - 1.85 (m, 6H).
861	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (dd, J=7.1, 5.7 Гц, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.27 (m, 3H, поглощен водой), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.45 (d, J=4.8 Гц, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 2H).
862	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (dd, J=7.1, 5.7 Гц, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.27 (m, 3H, поглощен водой), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.45 (d, J=4.8 Гц, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 2H).
863	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.77 - 8.64 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.81 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 3.29 (m, 4H), 2.43 (br s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H)
864	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.67 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.30 - 3.20 (m, 4H), 2.45 (br d, J=15.3 Гц, 3H)
865	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.34 (br t, J=4.1 Гц, 1H), 8.82 - 8.68 (m, 1H), 8.10 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 8.01 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.57 (m, 1H), 4.25 - 3.40 (m, 4H, поглощен водой), 2.44 (br d, J=16.5 Гц, 3H)

866	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.70 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 3.40 (m, 4H, поглощен водой), 2.69 (d, J=5.5 Гц, 3H), 2.44 (d, J=15.4 Гц, 3H)
867	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (dd, J=9.8, 8.8 Гц, 1H), 8.11 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J=4.0 Гц, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.34 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)
868	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.47 - 8.32 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.61 (m, 2H), 3.48 - 3.28 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
873	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.48 - 8.32 (m, 1H), 8.18 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 5.47 - 5.10 (m, 1H), 4.93 - 4.50 (m, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.90 - 3.44 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
875	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.36 (br t, J=8.1 Гц, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.14 (m, 7H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.20 (m, 2H, поглощен DMSO), 1.15 - 1.05 (m, 3H)
876	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.37 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.46 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 2.68 (m, 9H)
877	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.30 (m, 1H), 8.17 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.30 (m, 6H, поглощен водой), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 3H)
878	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.23 - 3.25 (m, 8H, поглощен водой), 1.26 (br d, J=5.8 Гц, 3H)
879	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.83 - 4.51 (m, 1H), 4.25 - 3.12 (m, 7H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.53 - 2.32 (m, 1H, поглощен DMSO), 1.41 (br s, 3H)
880	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.71 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.08 (m, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 4.08 - 3.32 (m, 3H, поглощен водой), 2.22 - 1.97 (m, 1H), 1.74 (tt, J=13.7, 6.6 Гц, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)
881	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.73 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 1H), 4.17 - 3.14 (m, 4H), 2.86 - 2.66 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 1H, поглощен DMSO), 1.40 (br s, 3H)
882	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=19.5, 7.3 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br dd, J=7.3, 3.1 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.77 - 4.47 (m, 1H), 4.06 - 3.53 (m, 3H), 3.47 - 3.14 (m, 1H, поглощен водой), 2.83 (br s, 1H), 2.72 - 2.23 (m, 2H, поглощен DMSO)

883	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=19.5, 7.3 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br dd, J=7.3, 3.1 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.77 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 3.53 (m, 3H), 3.46 - 3.14 (m, 1H, поглощен водой), 2.83 (br s, 1H), 2.72 - 2.19 (m, 2H, поглощен DMSO), 1.10 (q, J=6.8 Гц, 3H)
884	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.89 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (br t, J=6.9 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.21 - 3.15 (m, 5H, поглощен водой), 1.30 - 1.20 (m, 3H)
885	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.83 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.73 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.20 - 3.61 (m, 3H), 3.50 - 2.88 (m, 3H, поглощен водой)
886	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (br dd, J=18.5, 7.5 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (br dd, J=7.3, 3.1 Гц, 1H), 7.71 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.79 - 4.51 (m, 1H), 4.10 - 3.09 (m, 5H, поглощен водой), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 1H)
887	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (br dd, J=7.3, 3.7 Гц, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.44 (m, 1H), 4.07 - 3.34 (m, 3H, поглощен водой), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 1H)
888	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.02 - 8.91 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.39 - 5.01 (m, 2H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.88 - 3.16 (m, 5H, поглощен водой), 2.55 - 2.28 (m, 4H, поглощен DMSO)
889	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.34 (br d, J=6.5 Гц, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.48 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 3.51 (m, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)
894	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.96 (br dd, J=15.1, 7.2 Гц, 1H), 8.41 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.22 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 7.91 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 5.37 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 4.22 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
899	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.41 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.90 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 5.41 - 5.04 (m, 1H), 4.77 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 1H), 4.11 - 3.54 (m, 3H), 2.23 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 0.98 - 0.77 (m, 3H), 3 способных к обмену протона
905	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.12 - 8.90 (m, 1H), 8.41 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.91 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.74 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.16 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.23 (m, 1H), 3.11 - 2.71 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
906	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.88 (m, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (br dd, J=19.2, 8.2 Гц, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.43 - 5.05 (m, 1H), 4.93 - 4.42 (m, 1H), 4.04 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.29 (m, 2H), 2 способных к обмену протона

910	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.72 (m, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.08 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 5.74 (d, J=2.0 Гц, 1H), 5.62 (d, J=2.0 Гц, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 4.07 - 3.41 (m, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 3H). МС (ЭРИ) 581.3 $(M+H)^+$
912	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.78 (m, 2H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.62 (d, J=3.3 Гц, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 1H), 4.90 - 4.50 (m, 1H), 4.23 - 3.35 (m, 4H), 3.18 - 2.88 (m, 2H). МС (ЭРИ) 649.3 $(M+H)^+$
916	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (br dd, J=14.8, 7.5 Гц, 1H), 8.42 - 8.21 (m, J=8.2 Гц, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.75 - 5.54 (m, 2H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.27 - 3.38 (m, 4H), 1.47 - 1.11 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
922	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.26 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 2H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.74 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.35 (m, 3H), 2.24 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 3H), 3 способных к обмену протона
923	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.28 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 5.76 - 5.57 (m, 2H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 5.18 - 4.87 (m, 1H), 4.78 - 4.44 (m, 1H), 4.01 - 3.50 (m, 3H), 3.38 - 3.19 (m, частично подавлен, 2H), 2.98 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
924	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.77 (m, 1H), 8.28 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.68 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J=4.6 Гц, 1H), 5.77 - 5.55 (m, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.54 (m, 1H), 4.25 - 3.50 (m, 4H), 3.49 - 3.28 (m, частично подавлен, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
926	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.88 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 3H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 3H), 3.79 - 3.61 (m, 1H), 3.53 - 3.21 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 1H)
927	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.83 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 3H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 5.41 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 3.60 (s, перекрывание с пиком воды, 4H), 2.32 - 1.94 (m, 1H), 1.76 (td, J=14.3, 7.0 Гц, 1H), 1.00 - 0.78 (m, 3H), 3 способных к обмену протона
931	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.04 - 8.87 (m, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 2.87 (m, 2H)
934	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.96 (br dd, J=17.9, 7.2 Гц, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.27 - 3.56 (m, 4H), 1.48 - 1.20 (m, 3H), 1.14 (br s, 1H), 2 способных к обмену протона
941	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 (br dd, J=16.7, 7.4 Гц, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 3H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.51 (m, 1H), 4.05 - 3.34 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.74 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
965	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J=12.4, 6.9 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.51 (d, J=4.3 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.45 - 5.09 (m, 1H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 4.24 - 3.31 (m, частично подавлен, 6H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 6H), 1.19 (t, J=7.6 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона

972	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (dt, J=8.1, 2.1 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=6.0, 1.8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.56 (m, 1H), 4.19 - 2.71 (m, 8H), 1.19 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 3H)
981	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.68 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (br d, J=2.0 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=2.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.47 - 5.09 (m, 1H), 4.81 - 4.47 (m, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 2H) 3.53 - 3.22 (m, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 1.26 - 1.11 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
985	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.39 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.46 (m, 1H), 4.12 - 3.23 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
986	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.82 - 8.64 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.52 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 7.39 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.89 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.54 (m, 3H), 3.48 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.66 (m, 4H), 2.39 (br s, 3H), 2 способных к обмену протона
990	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.63 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.52 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 5.49 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.25 (m, 4H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.40 (br d, J=5.2 Гц, 3H), 2.05 (br s, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
993	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.54 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.39 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (br s, 3H), 3 способных к обмену протона
997	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.68 (br dd, J=16.8, 7.0 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.51 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 5.17 - 4.84 (m, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 3.95 - 3.49 (m, 3H), 3.35 - 2.64 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
1000	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.66 (br dd, J=13.9, 6.9 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.52 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 7.38 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 6H), 2 способных к обмену протона.
1023	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.92 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, частично под пиком воды, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1024	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.63 (m, 1H), 8.14 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (dd, J=14.8, 8.3 Гц, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.08 - 3.33 (m, частично под пиком воды, 4H), a2.47 - 2.21 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
1037	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 5.50 - 5.09 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.25 - 3.74 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.40 (br d, J=13.3 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона

1044	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.68 (dd, J=20.0, 7.1 Гц, 1H), 8.17 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.05 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 3.98 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.40 (d, J=2.6 Гц, 3H), 2.37 - 2.11 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.21 - 1.03 (m, 2H)
1045	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.62 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.78 - 4.48 (m, 1H), 4.02 - 3.14 (m, 4H, поглощен водой), 2.77 - 2.58 (m, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H, поглощен DMSO), 2.40 (d, J=3.4 Гц, 4H), 2.35 - 2.19 (m, 2H)
1046	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.74 (m, 1H), 8.38 - 8.10 (m, 3H), 7.72 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (q, J=7.7 Гц, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 5.41 - 5.07 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.07 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.19 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
1047	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (br dd, J=18.6, 7.3 Гц, 1H), 8.29 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.65 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 5.38 - 5.05 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 3H), 3.39 - 3.18 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1048	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (br dd, J=19.2, 7.9 Гц, 1H), 8.26 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 5.31 - 5.02 (m, 1H), 4.76 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 3.65 (m, частично подавлен, 3H), 3.45 - 3.26 (m, частично подавлен, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 3 способных к обмену протона
1049	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.88 (m, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.86 - 4.52 (m, 1H), 4.12 - 3.62 (m, частично подавлен, 5H), 3.49 - 3.21 (m, частично подавлен, 1H), 2 способных к обмену протона
1071	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.38 (m, 1H), 8.34 (br dd, J=13.6, 7.8 Гц, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.37 - 5.00 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.86 - 4.55 (m, 1H), 4.01 - 3.10 (m, частично под пиком воды, 5H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.14 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
1072	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.41 (dd, J=10.9, 2.2 Гц, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.9 Гц, 1H), 5.42 - 5.10 (m, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.86 - 4.54 (m, 1H), 4.06 - 3.50 (m, частично подавлен, 3H), 3.46 - 3.09 (m, частично подавлен, 2H), 2.93 - 2.65 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
1074	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.33 (m, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7 Гц, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 5.04 - 4.88 (m, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.39 - 3.33 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
1075	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.30 (m, 2H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.42 - 5.10 (m, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 2H), 4.86 - 4.45 (m, 1H), 4.04 - 3.57 (m, 3H), 3.39 - 3.06 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (dt, J=13.2, 6.7 Гц, 1H), 0.97 - 0.77 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1079	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.72 (br dd, J=19.7, 7.5 Гц, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.47 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.27 - 3.54 (m, 3H), 3.03 - 2.82 (m, 1H), 1.50 - 1.06 (m, 6H), 2 способных к обмену протона

1091	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.62 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.84 - 4.49 (m, 1H), 4.21 - 3.66 (m, частично подавлен, 3H), 3.62 - 3.19 (m, частично подавлен, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.40 (br s, 3H), 3 способных к обмену протона
1093	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.81 - 8.62 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.58 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.27 - 3.59 (m, 4H), 3.55 - 3.13 (m, 2H), 1.27 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 3 способных к обмену протона
1101	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.66 - 8.43 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.50 - 5.03 (m, 1H), 4.93 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (quin, J=6.9 Гц, 2H), 4.15 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.09 (m, частично под пиком воды, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 1H), 1.43 (q, J=6.7 Гц, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
1103	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.43 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (dd, J=9.0, 2.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.30 (t, J=8.2 Гц, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.96 - 4.53 (m, 1H), 4.26 (quin, J=7.2 Гц, 2H), 4.06 - 3.56 (m, 3H), 3.48 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.66 (m, 4H), 1.43 (q, J=7.2 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона
1107	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.43 (m, 2H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 5.6 Гц, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.61 (m, частично подавлен, 3H), 3.55 - 3.20 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (q, J=6.4 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона
1113	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.43 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.5, 1.8 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 6.0 Гц, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 4.98 - 4.56 (m, 1H), 4.25 (quin, J=6.6 Гц, 2H), 4.12 - 3.47 (m, 3H), 3.39 - 3.05 (m, 1H), 2.28 - 1.93 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1118	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.57 - 8.35 (m, 2H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 1H), 3.96 (перекрывание br d, J=7.0 Гц, 3H), 4.13 - 3.19 (перекрывание m, 4H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 1H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 2 способных к обмену протона
1121	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.53 - 8.33 (m, 2H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.98 - 4.45 (m, 1H), 3.96 (перекрывание br d, J=6.7 Гц, 3H), 4.13 - 3.21 (перекрывание m, частично подавлен, 4H), 2 способных к обмену протона
1126	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.96 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 8.56 - 8.37 (m, 2H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 6.7 Гц, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 4.91 - 4.59 (m, 1H), 4.25 - 2.90 (m, 9H)
1127	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.59 - 8.43 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 5.51 - 5.14 (m, 1H), 5.02 - 4.52 (m, 1H), 4.33 - 3.26 (перекрывание m, частично подавлен, 4H), 3.96 (перекрывание br d, 3H), 1.45 - 1.20 (m, 3H), 1.15 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 2 способных к обмену протона
1131	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.51 - 8.41 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.50 - 5.16 (m, 1H), 5.03 - 4.53 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.97 (перекрывание br d, J=9.2 Гц, 3H), 4.19 - 3.24 (перекрывание m, 4H), 3.10 - 2.71 (m, 2H), 2 способных к обмену протона

1134	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 3.57 (m, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 3H)
1135	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.75 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (dd, J=8.9, 2.7 Гц, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 2.98 (m, 6H, поглощен водой), 2.87 (d, J=4.6 Гц, 3H)
1136	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.45 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 4.08 - 3.40 (m, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)
1137	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (dd, J=6.1, 1.8 Гц, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.79 (dd, J=8.9, 1.2 Гц, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.21 - 3.60 (m, 4H), 3.20 - 2.92 (m, 2H), 2.86 (d, J=4.9 Гц, 3H)
1141	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.08 - 8.67 (m, 1H), 8.26 - 7.98 (m, 3H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 1H), 5.41 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 3.64 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 1H), 2.38 - 1.85 (m, 4H), 1.62 - 1.48 (m, 3H).
1146	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.34 - 9.05 (m, 1H), 8.96 - 8.75 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 1H), 5.43 - 5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.13 (m, 6H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 5H), 1.00 - 0.81 (m, 6H).
1149	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 (br dd, J=17.4, 7.3 Гц, 1H), 8.15 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.46 - 5.11 (m, 1H), 4.88 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 2.93 (m, перекрывание с пиком воды, 9H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 1.76 (m, 3H), 1.58 - 1.04 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1151	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.59 - 9.25 (m, 1H), 8.90 (br dd, J=18.3, 7.3 Гц, 1H), 8.17 (br dd, J=4.0, 2.1 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.08 (d, J=4.0 Гц, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 1H), 4.79 - 4.45 (m, 1H), 3.97 - 3.15 (m, 7H), 3.04 (br d, J=11.3 Гц, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.46 - 2.16 (m, 3H), 2.09 (br t, J=11.3 Гц, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H)
1157	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (dd, J=15.9, 7.4 Гц, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.43 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.42 (m, 1H), 3.99 - 3.59 (m, перекрывание с пиком воды, 6H), 3.45 - 2.94 (m, 3H), 2.87 - 2.65 (m, 4H), 2.46 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.86 (br d, J=11.8 Гц, 2H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 2 способных к обмену протона
1158	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.79 (m, 1H), 8.24 - 7.99 (m, 2H), 7.89 (br d, J=15.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 5.50 - 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.44 (m, 1H), 4.07 - 2.93 (m, перекрывание с пиком воды, 9H), 2.45 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (br dd, J=5.0, 2.3 Гц, 2H), 2 способных к обмену протона
1161	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.59 - 9.32 (m, 1H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (d, J=4.6 Гц, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.46 (m, 1H), 4.12 - 3.49 (m, 5H), 3.35 - 2.96 (m, 4H), 2.43 - 2.22 (m, 3H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.55 - 1.33 (m, 2H)

1170	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.74 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.42 - 5.00 (m, 1H), 4.81 - 4.44 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 - 3.59 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 2 способных к обмену протона
1172	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.76 (br dd, J=16.2, 7.0 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.68 (m, 3H), 3.60 - 3.36 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1174	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 5.12 - 4.84 (m, 1H), 4.84 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.35 (m, 7H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 2H).
1175	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 5.12 - 4.84 (m, 1H), 4.84 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.35 (m, 7H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 2H).
1176	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.64 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.19 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.37 - 5.12 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (br t, J=12.3 Гц, 4H), 3.71 - 3.41 (m, 4H), 1.47 (br d, J=11.9 Гц, 6H), 2 способных к обмену протона
1180	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.98 - 3.57 (m, 7H, поглощен водой), 1.55 (br s, 3H)
1181	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.60 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.89 - 4.49 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.97 - 3.42 (m, 8H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 4H)
1182	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 (br dd, J=14.8, 7.2 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.49 - 5.03 (m, 1H), 4.87 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 3.29 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.45 - 1.03 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
1185	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 - 8.57 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.4 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.39 - 5.09 (m, 1H), 4.72 - 4.48 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.05 - 3.27 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br d, J=3.1 Гц, 3H), 2 способных к обмену протона
1196	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.97 - 8.64 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.46 - 5.06 (m, 1H), 4.88 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 3.42 (m, 5H), 2.58 (d, J=2.1 Гц, 3H), 2.32 (d, J=1.2 Гц, 3H), 3 способных к обмену протона
1198	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.89 - 4.47 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, частично подавлен, 4H), 2.59 (br d, J=18.3 Гц, 3H), 2.33 (br d, J=10.4 Гц, 3H), 3 способных к обмену протона
1217	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=18.3 Гц, 1H), 8.52 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.33 - 6.01 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 1H), 4.04 (br d, J=3.1 Гц, 3H), 3.97 - 3.16 (m, 5H, поглощен водой), 1.42 - 1.33 (m, 6H)

1218	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 1H), 4.13 - 3.14 (m, 9H), 1.18 (d, J=3.1 Гц, 9H)
1219	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.37 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 8.15 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.55 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 5H), 5.35 - 5.01 (m, 1H), 4.82 - 4.25 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.0 Гц, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.64 (br d, J=14.7 Гц, 3H), 3.55 - 2.96 (m, 3H, поглощен водой)
1220	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.90 (m, 2H), 8.79 (dd, J=8.9, 2.5 Гц, 1H), 8.55 (dd, J=10.5, 7.8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.62 (m, 1H), 4.25 - 3.87 (m, 5H), 3.86 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 2.87 (m, 2H)
1221	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 8.63 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 1H), 4.20 - 3.21 (m, 7H, поглощен водой), 2.65 - 2.36 (m, 3H, поглощен DMSO), 1.07 (br d, J=6.1 Гц, 3H)
1222	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.76 (br d, J=17.0 Гц, 1H), 8.49 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.26 (m, 7H, поглощен водой), 3.05 - 2.75 (m, 2H)
1223	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.55 - 8.39 (m, 1H), 8.14 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.89 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.16 (m, 7H, поглощен водой), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 0.98 - 0.63 (m, 4H)
1224	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.81 - 8.75 (m, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 1H), 4.23 - 3.22 (m, 7H), 2.55 (s, 2H), 1.42 (br s, 3H)
1225	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 (br s, 1H), 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.29 - 3.40 (m, 8H), 1.35 - 1.24 (m, 3H)
1226	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 - 3.28 (m, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.79 (br dd, J=14.1, 7.4 Гц, 1H), 0.94 (br d, J=6.5 Гц, 3H)
1227	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 - 3.39 (m, 3H), 2.15 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 1H), 0.90 (br d, J=6.0 Гц, 3H)
1228	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.76 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 8.58 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 5.02 - 4.68 (m, 1H), 4.24 - 3.13 (m, 7H)
1229	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=11.6 Гц, 1H), 8.57 (br dd, J=15.6, 7.0 Гц, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.91 - 4.61 (m, 1H), 4.31 - 3.41 (m, 7H, поглощен водой), 1.89 - 1.69 (m, 3H)
1230	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9.03 - 8.90 (m, 2H), 8.71 (br dd, J=15.7, 7.6 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.95 - 4.72 (m, 1H, поглощен водой), 4.70 - 4.41 (m, 1H), 4.22 - 3.86 (m, 5H), 3.64 - 3.42 (m, 4H), 1.67 (s, 3H).

1231	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.96 - 8.82 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 3.61 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (td, J=14.2, 7.3 Гц, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)
1232	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.40 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.4 Гц, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 1H), 4.82 - 4.50 (m, 1H), 4.11 - 3.18 (m, 4H), 2.84 (br s, 1H), 274 - 2.27 (m, 5H, поглощен DMSO), 1.17 - 1.04 (m, 3H)
1233	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 9.00 - 8.83 (m, 1H), 8.39 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.4 Гц, 1H), 5.49 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.55 (m, 1H), 4.32 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.16 - 3.25 (m, 3H), 3.10 - 2.73 (m, 1H), 2.58 (Br, 2H), 2.54 (s, 3H)
1234	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.19 (br s, 1H), 8.98 - 8.85 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 1H), 4.20 - 3.16 (m, 4H), 2.93 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 1H, поглощен DMSO), 1.42 (br s, 3H)
1235	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.90 - 8.74 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.0 Гц, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 3.23 (m, 5H), 2.60 (d, J=1.8 Гц, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 3H)
1236	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.91 - 8.77 (m, 1H), 8.39 (br d, J=5.3 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 5.50 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 3.30 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
1237	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.04 (m, 1H), 8.90 (dd, J=11.0, 2.4 Гц, 1H), 8.75 (dd, J=10.1, 2.4 Гц, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 2H), 8.62 - 8.41 (m, 1H), 7.87 (d, J=13.7 Гц, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, J=16.2 Гц, 1H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.92 - 4.60 (m, 1H), 4.11 - 3.33 (m, перекрывание с d при 4.02 и пиком воды, 6H), 4.02 (перекрывание d, J=8.9 Гц, 3H), 2.62 (br s, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 4H)
1247	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.76 (br d, J=16.2 Гц, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.91 - 4.52 (m, 1H), 4.03 (d, J=4.8 Гц, 3H), 4.02 - 3.19 (m, перекрывание с пиком воды, 10H), 2.26 - 1.95 (m, 7H), 1.03 - 0.71 (m, 6H), 2 способных к обмену протона
1254	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 (dd, J=8.5, 2.4 Гц, 1H), 8.74 (dd, J=13.6, 2.3 Гц, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 7.96 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 7.03 (d, J=10.7 Гц, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.01 (d, J=7.6 Гц, 3H), 3.96 - 3.47 (m, перекрывание с пиком воды, 5H), 2.62 (br s, 3H), 2.00 (br s, 4H)
1256	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.38 - 9.21 (m, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 8.90 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.70 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.63 (m, 1H), 4.45 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 - 3.55 (m, 6H), 2.62 (br s, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 4H)
1262	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 - 8.84 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.62 - 8.43 (m, 1H), 8.04 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.48 - 5.08 (m, 1H), 4.93 - 4.52 (m, 1H), 4.03 (br d, J=2.7 Гц, 3H), 3.99 - 3.44 (m, перекрывание с пиком воды, 9H), 3.11 - 2.91 (m, 1H), 2.15 (br s, 4H), 2 способных к обмену протона

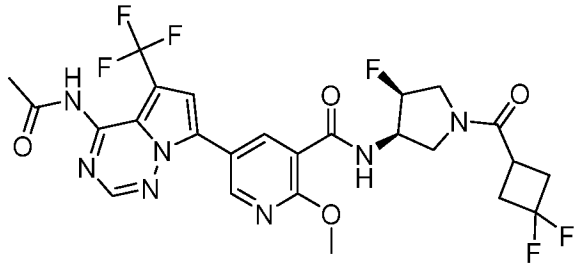
1275	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.59 - 8.44 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.66 (br dd, J=5.6, 1.8 Гц, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.01 (br d, J=3.8 Гц, 3H), 3.82 (br d, J=5.3 Гц, 1H), 3.71 (br s, 4H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 3.18 (d, J=2.9 Гц, 1H).
1278	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 8H), 3.42 - 3.39 (m, 1H).
1285	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.52 (m, 1H), 4.07 - 3.52 (m, 9H), 3.48 - 3.19 (m, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 3H), 0.92 (dt, J=6.5, 2.7 Гц, 6H)
1290	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.45 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, частично подавлен, 7H), 3.63 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2 способных к обмену протона
1295	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.48 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.13 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.71 - 4.37 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, J=9.0 Гц, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.46 (br s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2 способных к обмену протона
1298	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.54 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.79 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.44 (dt, J=13.5, 6.8 Гц, 1H), 3.32 (br t, J=9.8 Гц, 1H), 1.26 (d, J=6.7 Гц, 6H), 2 способных к обмену протона
1299	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.91 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (br t, J=12.4 Гц, 4H), 3.63 - 3.40 (m, 1H, поглощен водой), 1.54 (s, 3H).
1300	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 2 способных к обмену протона
1303	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.19 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.74 -1.63 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 4H), 2 способных к обмену протона
1304	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 – 3.26 (m, 4H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.09 – 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.68 (m, 3H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.32 - 0.12 (m, 2H), 3 способных к обмену протона
1306	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.93 (br dd, J=10.8, 7.5 Гц, 1H), 8.03 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J=10.4 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.44 (m, 1H), 4.20 - 3.11 (m, 10H, поглощен водой), 1.62 - 1.44 (m, 6H)
1307	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.77 (m, 1H), 8.06 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=10.3 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 10H, поглощен водой)

1308	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J=10.4 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 1H), 4.80 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 3.62 (m, 10H, поглощен водой), 1.45 (br d, J=15.0 Гц, 6H)
1309	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=10.4 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.10 (m, 9H, поглощен водой), 2.91 - 2.65 (m, 4H)
1310	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 1H), 4.09 - 3.38 (m, 9H, поглощен водой), 3.32 - 3.06 (m, 2H), 2.42 - 1.98 (m, 5H), 1.90 - 1.68 (m, 1H)
1311	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 (br dd, J=11.0, 7.5 Гц, 1H), 8.04 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.3 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 5.09 - 4.87 (m, 1H), 4.75 - 4.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90 - 3.16 (m, 8H, поглощен водой), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 2H, поглощен DMSO), 2.35 - 2.14 (m, 2H)
1312	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 (br t, J=8.2 Гц, 1H), 8.04 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.2 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.36 - 5.01 (m, 2H), 4.77 - 4.48 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.87 - 3.14 (m, 8H), 2.55 - 2.28 (m, 5H)
1313	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.05 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92 - 3.40 (m, 7H), 1.53 (s, 3H)
1314	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.72 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (br d, J=9.9 Гц, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.11 - 3.53 (m, 3H), 1.56 (s, 3H).
1315	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.65 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.71 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 1H), 4.02 - 3.09 (m, 5H, поглощен водой), 2.90 - 2.70 (m, 4H).
1316	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.70 (br d, J=17.6 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.73 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 3.12 (m, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 3H)
1317	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br d, J=11.4 Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.50 (m, 1H), 4.15 - 3.16 (m, 4H, поглощен водой), 2.28 (br s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.25 (br s, 1H), 0.99 - 0.61 (m, 4H)
1318	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=11.4 Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 1H), 4.21 - 3.19 (m, 5H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)
1319	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.80 - 8.64 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (br d, J=11.5 Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.62 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 3.21 (m, 5H), 2.31 (br s, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 3H)
1320	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=1.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J=5.3 Гц, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.82 - 4.54 (m, 1H), 4.30 (ddd, J=14.1, 8.8, 5.6 Гц, 1H), 4.17 - 2.76 (m, 6H), 2.31 (br s, 3H)

1321	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.74 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (br d, J=11.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.72 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 3.62 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.98 - 0.82 (m, 3H)
1322	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.76 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.19 (d, J=12.8 Гц, 1H), 8.07 (br dd, J=15.1, 12.1 Гц, 1H), 7.97 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.12 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.33 - 2.21 (m, 3H)
1323	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 8.18 (d, J=15.0 Гц, 1H), 8.06 (br dd, J=16.8, 11.3 Гц, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (dt, J=10.3, 5.1 Гц, 1H), 5.47 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.33 - 2.21 (m, 3H)
1324	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 8.06 (br dd, J=16.0, 11.7 Гц, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.85 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.32 - 2.21 (m, 3H)
1325	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 - 8.75 (m, 1H), 8.69 (br d, J=2.7 Гц, 2H), 8.18 (d, J=15.0 Гц, 1H), 8.06 (br dd, J=18.2, 11.4 Гц, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 1H), 4.93 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 3.15 (m, 4H, поглощен водой), 2.32 - 2.20 (m, 3H)
1326	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.12 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 3.13 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)
1327	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 3.12 (m, 3H), 1.53 (s, 3H)
1328	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.14 - 8.97 (m, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.27 - 3.15 (m, 5H), 1.27 (br t, J=7.9 Гц, 3H)
1329	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.14 - 9.00 (m, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.23 - 3.20 (m, 5H, поглощен водой), 1.41 - 1.20 (m, 3H)
1330	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.98 (m, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Гц, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.23 (m, 4H, поглощен водой), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.26 (m, 2H, поглощен DMSO),1.10 (dd, J=6.8, 2.5 Гц, 3H).
1331	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 - 8.98 (m, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Гц, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.23 (m, 4H, поглощен водой), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.26 (m, 2H, поглощен DMSO),1.10 (dd, J=6.8, 2.5 Гц, 3H).
1332	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 (br dd, J=19.0, 7.0 Гц, 1H), 8.33 (br dd, J=10.3, 7.8 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.12 - 3.18 (m, 3H), 1.56 (s, 3H)
1333	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.15 - 3.06 (m, 4H), 2.41 - 1.96 (m, 6H), 1.78 (br d, J=6.4 Гц, 1H)

1334	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.87 (m, 1H), 8.37 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 3.06 (m, 5H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 1.43 (br s, 3H)
1335	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.75 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.66 (d, J=3.5 Гц, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 3.24 (m, 5H), 1.36 - 1.22 (m, 3H)
1336	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.80 (br dd, J=13.8, 7.3 Гц, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (br d, J=3.8 Гц, 1H), 7.65 (d, J=3.7 Гц, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 3.07 (m, 5H), 2.90 - 2.67 (m, 4H)
1337	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.33 (br dd, J=11.7, 7.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.18 - 3.13 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 1H), 1.79 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 1.00 - 0.82 (m, 3H)
1338	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.94 - 8.84 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (br dd, J=11.5, 2.9 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 7.64 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 3.07 (m, 5H, поглощен водой), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 1.22 - 1.10 (m, 3H)

Пример 1339: N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-5-[4-ацетамидо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

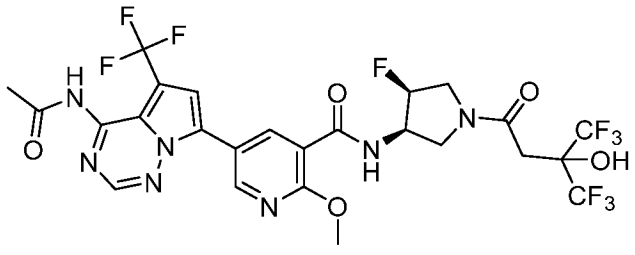


Получен согласно способам, описанным в Примере 564.

МС (ЭРИ) m/z 600.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.07 - 8.48 (m, 3H), 8.20 - 7.90 (m, 1H), 7.64 - 7.35 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.89 - 4.59 (m, 1H), 4.05 (br t, J=7.0 Гц, 3H), 4.00 - 3.09 (m, 5H), 2.91 - 2.68 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).

Пример 1340: 5-[4-ацетамидо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

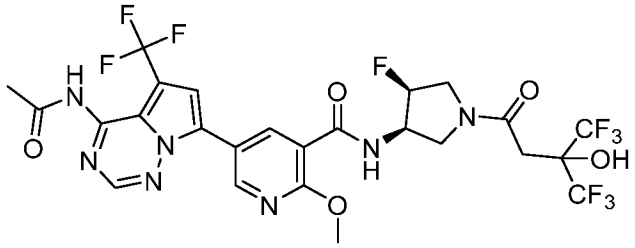


Получен согласно способам, описанным в Примере 564.

МС (ЭРИ) m/z 690.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.04 - 7.31 (m, 6H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 4.22 - 3.27 (m, 7H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

Пример 1341: 5-[4-ацетамидо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

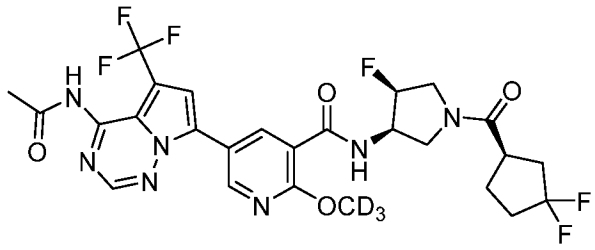


Получен согласно способам, описанным в Примере 564.

МС (ЭРИ) m/z 622.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.10 - 7.13 (m, 6H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.79 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 2.86 (m, 6H), 2.55 (s, 3H, поглощен DMSO), 1.54 (s, 3H).

Пример 1342: N-[(3R,4S)-1-[(1R)-3,3-дифторциклопентанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-5-[4-ацетамидо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

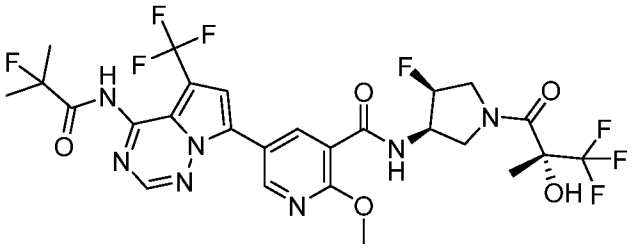


Получен согласно способам, описанным в Примере 564.

МС (ЭРИ) m/z 617.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 - 7.34 (m, 5H), 5.45 - 5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.15 - 3.15 (m, 4H), 2.55 (s, 3H, поглощен DMSO), 2.41 - 1.69 (m, 7H).

Пример 1343: N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-5-[4-(2-фтор-2-метилпропанамидо)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

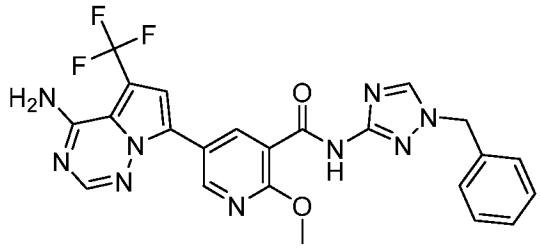


Получен согласно способам, описанным в Примере 564.

МС (ЭРИ) m/z 668.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.09 - 7.02 (m, 6H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.10 - 3.15 (m, 6H), 1.72 - 1.50 (m, 9H).

Пример 1344: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-(1-бензил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

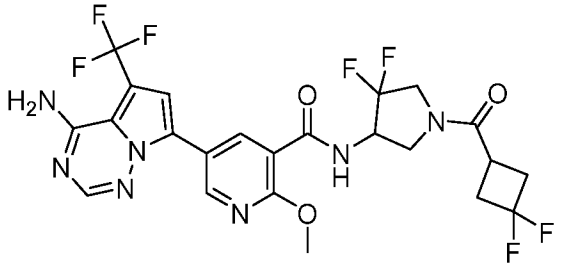


Получен согласно способам, описанным в Примере 10.

МС (ЭРИ) m/z 510.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.55 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.78 - 8.47 (m, 2H), 8.16 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 5H), 5.36 (br s, 2H), 4.00 (br s, 3H).

Пример 1345: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

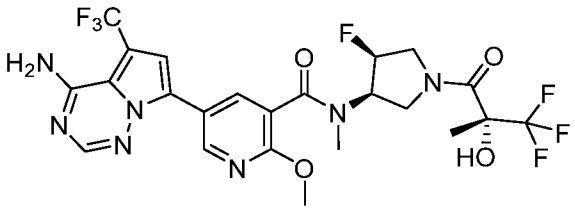


Получен согласно способам, описанным в Примере 563.

МС (ЭРИ) m/z 576.5 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.77 - 8.63 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.19 - 4.95 (m, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 6H), 3.59 - 3.39 (m, 1H, поглощен водой), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 4H).

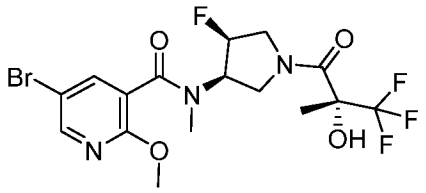
Пример 1346: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамид



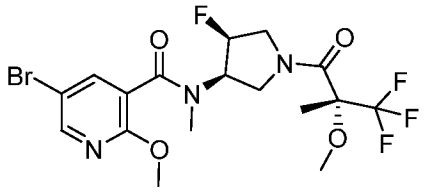
1346A: 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA: к раствору трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0.263 ммоль) (пожалуйста, ссылка на синтез 1549A) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли TFA (0.405 мл, 5.26 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали в 10 мл Et_2O. Твердое вещество собирали как 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, TFA (109.5 мг, 0.253 ммоль, 96% выход).

МС (ЭРИ) m/z 318.1 (M+H).

1346B: 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамид



1346C: 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамид



К раствору 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (109.6 мг, 0.239 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaH (33.5 мг, 0.837 ммоль) и перемешивали при 23°C в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли метилиодид (0.037 мл, 0.598 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 50 мл EtOAc, затем промывали 10 x 2 мл 10% раствора LiCl, 10 мл рассола и высушивали над Na_2SO_4. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенное вещество. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-

((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамида (27.2 мг, 0.058 ммоль, 24% выход), МС (ЭРИ) m/z 472.1 (M+H); и 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамида (13.3 мг, 0.027 ммоль, 11% выход), МС (ЭРИ) m/z 486.1 (M+H).

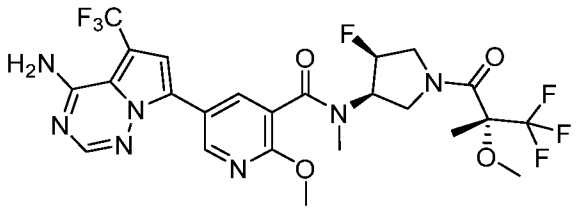
1346D: N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: дегазированный раствор 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамида (23 мг, 0.049 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (12.99 мг, 0.051 ммоль), ацетата калия (7.65 мг, 0.078 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1.989 мг, 2.435 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь использовали как есть.

1346: дегазированный раствор 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (13.5 мг, 0.048 ммоль), N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (24.95 мг, 0.048 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (0.072 мл, 0.144 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид - CH_2Cl_2 (1.961 мг, 2.402 мкмоль) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% B за 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (7.1 мг, 12 мкмоль, 25%).

МС (ЭРИ) m/z 594.2 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (br d, *J*=1.5 Гц, 1H), 8.46 - 8.32 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.08 (m, 1H), 5.53 - 5.05 (m, 1H), 4.46 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.50 (m, 7H, поглощен водой), 3.12 - 2.83 (m, 3H), 1.55 (br d, *J*=6.9 Гц, 3H).

Пример 1347: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамид



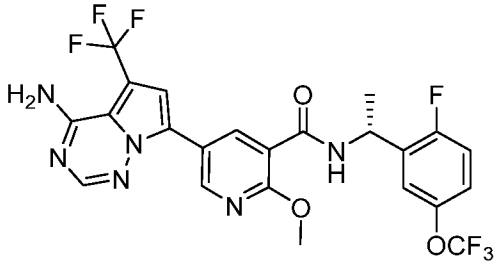
1347A: N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: дегазированный раствор 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамида (1346C, 13.3 мг, 0.027 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7.29 мг, 0.029 ммоль), ацетата калия (4.29 мг, 0.044 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1.117 мг, 1.368 мкмоль) в диоксане (1 мл) нагревали до 100°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь использовали как есть.

1347: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-N-метилникотинамид получали, используя способ, описанный для получения 1346 (2.9 мг, 4.6 мкмоль, 13% выход).

МС (ЭРИ) m/z 608.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.95 (br d, *J*=7.1 Гц, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 5.57 - 5.32 (m, 1H), 5.27 - 4.96 (m, 1H), 4.41 - 3.38 (m, 10H, поглощен водой), 3.12 - 2.86 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H).

Пример 1348: (2R)-1-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-ил}-2-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он



1348A: 7-иодо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: раствор 5-иодо-*N*,*N*-бис(4-метоксибензил)-7-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0.50 г, 0.880 ммоль) в TFA (4.6 мл, 59.7 ммоль) нагревали при 135°C под воздействием микроволн в течение 25 мин. TFA удаляли под вакуумом и однократно совыпаривали с простым эфиром. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 40 г колонка),

элюируя каждый раз 200 мл гексанами, 95:5, 90:10, 80:20, 85:15, 300 мл 80:20, и 300 мл 70:30 гексанами:EtOAc, с получением 7-иодо-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (179.9 мг, 0.548 ммоль, 62% выход) в виде светло-рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 329.0 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.10 (d, J=2.9 Гц, 1H).

1348B: трет-бутил 5-бром-2-метоксиникотинат: DMAP (0.074 г, 0.603 ммоль) добавляли к части раствора 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (2.0 г, 8.62 ммоль), трет-бутанола (3.30 мл, 34.5 ммоль) и DCC (2.67 г, 12.93 ммоль) в дихлорметане (8.62 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную колбу помещали в соникатор на 1 мин. Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакцию разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом досуха, и оставшееся масло разбавляли простым эфиром (20 мл). Суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин. Суспензию фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Масло растворяли в простом эфире (20 мл) и фильтровали через 25 мм шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Сырой продукт полностью растворяли в гексанах (20 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин. Небольшое количество осадка удаляли фильтрованием через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 80 г колонка), элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил 5-бром-2-метоксиникотината (1.6055 г, 5.57 ммоль, 65%) в виде бесцветного масла.

МС (ЭРИ) m/z 288.0/290.0 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.18 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

1348C: трет-бутил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: смесь трет-бутил 5-бром-2-метоксиникотината (1.59 г, 5.52 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.68 г, 6.63 ммоль) и ацетата калия (0.81 г, 8.29 ммоль) в диоксане (27 мл) дегазировали азотом. Продолжая дегазирование, добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (0.451 г, 0.552 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит, промывая EtOAc. Объединенный фильтрат промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением

коричневого масла. Сырой продукт растворяли в дихлорметане и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 80 г колонка), элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (1.6681 г, 4.98 ммоль, 90% выход) в виде светлого не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 254.1 (M+H-82 тетраметилэтилен).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.52 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.37 - 7.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

1348D: трет-бутил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат: смесь 5-иодо-7-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (71.5 мг, 0.218 ммоль) и трет-бутил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (94.8 мг, 0.283 ммоль) в трифосфате калия (2.0 М водный раствор) (330 мкл, 0.654 ммоль) дегазировали N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (17.8 мг, 0.022 ммоль) с последующим дегазированием N_2. Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 2.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли, слой EtOAc промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением светлого рыжеватого твердого вещества. Сырой продукт растворяли в дихлорметане и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 12 г колонка), элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (46.5 мг, 0.114 ммоль, 52% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 410.3/411.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

1348E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, TFA: раствор трет-бутил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (42.2 мг, 0.103 ммоль) в TFA (1985 мкл, 25.8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. Избыток TFA удаляли под вакуумом с последующим двухкратным совыпариванием с простым эфиром с получением, после высушивания под вакуумом, 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, TFA (44.0 мг, 0.078 ммоль, 75% выход) в виде светлого желто-рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 354.1/355.2 $(M+H)^+$.

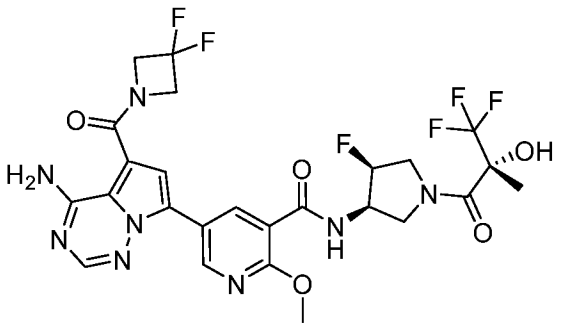
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.28 - 7.99 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

1348: раствор 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, TFA (15.0 мг, 0.042 ммоль), (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амина, HCl (12.13 мг, 0.047 ммоль), BOP (22.54 мг, 0.051 ммоль) и триэтиламина (20.71 мкл, 0.149 ммоль) в DMF (425 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 80 мин. Реакцию разбавляли метанолом и фильтровали через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 46% B, 46-86% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (2R)-1-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-ил}-2-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]пропан-1-она (10 мг, 0.017 ммоль, 41% выход).

МС (ЭРИ) m/z 559.3/560.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.48 (br d, J=6.9 Гц, 3H).

Пример 1349: 5-[4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1349A: 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновая кислота, натриевая соль: суспензию этил 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (0.50 г, 1.754 ммоль) в THF (5.3 мл), этанола (5.3 мл) и 1 н. гидроксида натрия (5.3 мл, 5.26 ммоль)

перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновой кислоты, натриевой соли (0.4461 г, 1.73 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 257.0 $(M+H)^+$.

1349B: (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон: к перемешанной суспензии 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновой кислоты, натриевой соли (0.15 г, 0.584 ммоль), 3,3-дифторазетидина, HCl (0.060 г, 0.642 ммоль) и BOP (0.208 г, 0.700 ммоль) в DMF при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0.33 мл, 2.33 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 135 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и 10% водный раствор LiCl. Слои разделяли, и слой EtOAc промывали 10% водным раствором LiCl (2 x), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 x), рассолом высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали под вакуумом с получением (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (0.1689 г, 0.509 ммоль, 87% выход) в виде светлого оранжево-рыжеватого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 333.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.55 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.23 - 4.95 (m, 2H), 4.71 - 4.37 (m, 2H).

1349C: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат:

виалу, заполненную (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метаноном (90.0 мг, 0.271 ммоль) и трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилатом (164 мг, 0.3523 ммоль) в трифосфате калия (2.0 M водный раствор) (406 мкл, 0.813 ммоль) и диоксане (2.7 мл), дегазировали N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (22.1 мг, 0.027 ммоль) и опять продолжали дегазирование азотом. Виалу герметично закрывали и перемешивали при 105°C в течение 2.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и слой EtOAc промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением светло-коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество растворяли в дихлорметане и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne-Isco RediSep Rf, 24 г колонка), элюируя 50 мл гексанами и 80:20 гексанами:EtOAc, с последующим элюированием 200 мл 1:1 гексаны:EtOAc, 200 мл 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH и 100 мл 95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH с получением липкого рыжеватого твердого вещества. Вещество

после хроматографии суспендировали в простом эфире, обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, затем быстро перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали простым эфиром и высушивали под вакуумом с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (98.1 мг, 0.166 ммоль, 61% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 591.3/592.3 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.61 (br s, 1H), 8.95 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.49 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.31 (br d, J=1.6 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 5.15 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.40 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

1349D: 5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, соль TFA: раствор трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (95.3 мг, 0.161 ммоль) в TFA (1614 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 55 мин. Избыток TFA удаляли под вакуумом с последующим двухкратным совыпариванием с простым эфиром. Сырой продукт суспендировали в простом эфире, обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, собирали фильтрованием, промывали простым эфиром и высушивали под вакуумом с получением 5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, соли TFA (127.6 мг, 0.211 ммоль, ~100% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 491.2/492.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.65 (br s, 1H), 9.52 - 9.28 (m, 1H), 9.13 - 9.01 (m, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.60 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 - 7.35 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 5.23 - 4.97 (m, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.68 - 4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.06 (m, 1H).

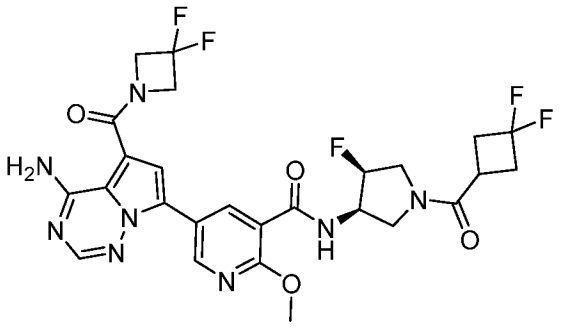
1349: раствор 5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, соли TFA (15.0 мг, 0.025 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (4.3 мг, 0.027 ммоль), BOP (13.17 мг, 0.030 ммоль) и триэтиламина (13.8 мкл, 0.099 ммоль) в DMF (248 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через 25 мм шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Сырое вещество очищали с помощью препаративной

ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 19% B, 19-59% B за 20 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-[4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (8.8 мг, 11.8 мкмоль, 47%).

МС (ЭРИ) m/z 631.2/633.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.59 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.81 (br d, J=2.9 Гц, 1H), 8.56 - 8.37 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 5.02 - 4.80 (m, 2H), 4.75 - 4.59 (m, 2H), 4.52 (br t, J=9.1 Гц, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

Пример 1350: 5-[4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



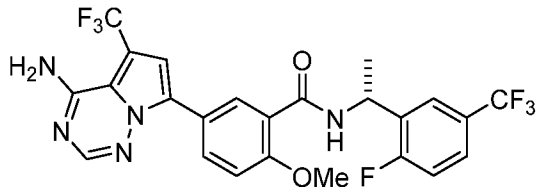
Раствор 5-(4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, соли TFA (15.0 мг, 0.025 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (3.72 мг, 0.027 ммоль), BOP (13.17 мг, 0.030 ммоль) и триэтиламина (13.84 мкл, 0.099 ммоль) в DMF (248 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через 25 мм шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0.45 мкм. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание

при 21% B, 21-61% B за 20 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-[4-амино-5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (9.3 мг, 12.9 мкмоль, 52% выход).

МС (ЭРИ) m/z 609.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.59 (br s, 1H), 8.94 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.81 (dd, J=19.9, 2.3 Гц, 1H), 8.45 (br t, J=8.6 Гц, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 5.52 - 5.19 (m, 1H), 5.03 - 4.53 (m, 3H), 4.07/4.08 (s, 3H вместе), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.69 (m, 4H).

Пример 1351: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

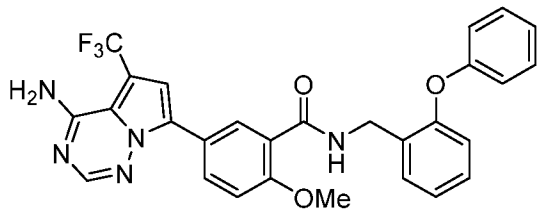


Получен, как подробно описано в Примере 31.

МС (ЭРИ) m/z 543.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.88 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.41 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.48 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 1352: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метокси-N-[(2-феноксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид



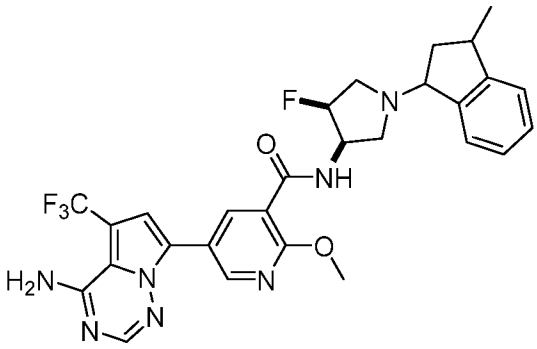
Получен, как подробно описано в Примере 31.

МС (ЭРИ) m/z 535.5 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.74 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.68 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 7.36 (br t, J=7.9 Гц, 2H), 7.29 (br

t, J=7.2 Гц, 1H), 7.17 (br t, J=7.4 Гц, 1H), 7.09 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 6.98 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 6.89 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 4.55 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H).

Пример 1353: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



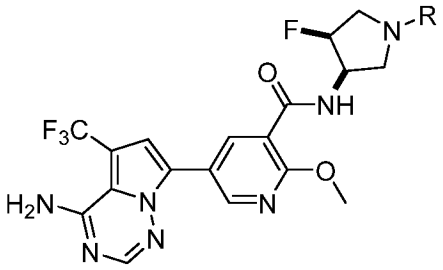
В виалу 1 драм загружали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (20 мг, 0.046 ммоль) с 3-метилиндан-1-оном (16.64 мг, 0.114 ммоль, 2.5 экв.) в смеси MeOH (0.300 мл) и AcOH (0.075 мл). К смеси добавляли боран-2-пиколиновый комплекс (19.48 мг, 0.182 ммоль, 4 экв.) Смесь нагревали до 50°C и перемешивали на протяжении ночи. Сырую смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент = 39-79% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением целевого соединения (12.7 мг, 49% выход) в виде смеси двух диастереомеров.

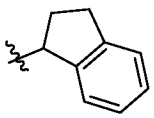
МС (ЭРИ) m/z 570.2 $(M+H)^+$.

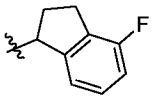
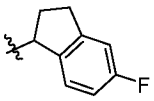
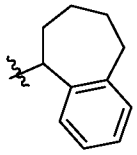
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 1H), 8.74 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 5.43 (br s, 0.5H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.99 (br s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 3H).

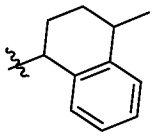
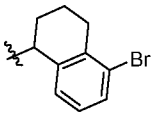
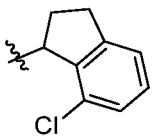
Таблица 50. Соединения в Таблице 50 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1353. В некоторых случаях, когда наблюдалось низкое или неполное преобразование в целевой продукт по данным аналитической ЖХ-МС неочищенной реакционной смеси, к сырой смеси добавляли дополнительный исходный кетон или альдегид (2.5 дополнительных эквивалента) и/или дополнительный боран-2-

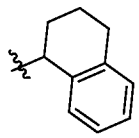
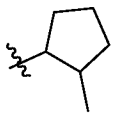
пиколиновый комплекс (4 дополнительных эквивалента) вместе с дополнительным нагреванием полученной в результате смеси до 55°C на протяжении ночи для улучшения результата реакции. В большинстве случаев получали смесь двух или более диастереомеров в качестве конечных продуктов. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных, которые могут относится либо к отдельному диастереомеру, либо к смеси двух или более диастереомеров в зависимости от стереохимии исходного альдегида или кетона и по данным препаративной ВЭЖХ. Соединения в этой Таблице, содержащие вторичный свободный спиртовой фрагмент на атоме углерода, соседнем с фторированным атомом углерода, были результатом дополнительного восстановления кетонного фрагмента до вторичного спирта во время реакции. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1 – 6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».

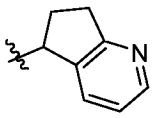
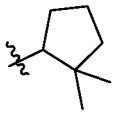
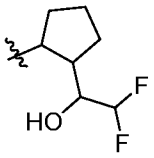


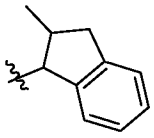
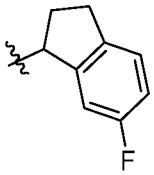
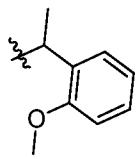
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1354	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	556.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.48 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.24 мин

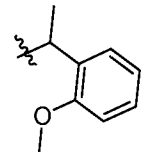
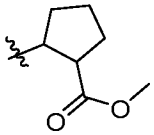
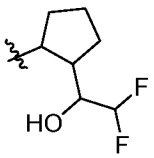
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1355	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	574.2 (2)	8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=2.7 Гц, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.04 (t, *J*=8.6 Гц, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 0.5H), 5.17 - 5.13 (m, 0.5H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H).
1356	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	574.2 (2)	8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.86 - 8.82 (m, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=6.4 Гц, 1H), 7.08 (br d, *J*=9.3 Гц, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.26 (t, *J*=4.7 Гц, 0.5H), 5.15 (t, *J*=4.8 Гц, 0.5H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.28 (br t, *J*=6.1 Гц, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 2H).
1357	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил}пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	584.2 (2)	8.91 (dd, *J*=4.3, 2.4 Гц, 1H), 8.86 (d, *J*=2.4 Гц, 0.45H), 8.83 (d, *J*=2.4 Гц, 0.55H), 8.41 (br d, *J*=7.8 Гц, 1H), 8.17 (d, *J*=3.2 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=3.5 Гц, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 4H), 5.30 - 5.25 (m, 0.5H), 5.18 - 5.15 (m, 0.5H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 4.07 (s, 1.4H), 4.05 (s, 1.6H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H).

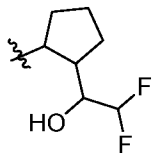
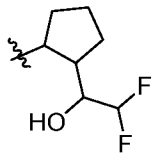
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1358	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метил-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	584.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 3H), 5.31 - 5.24 (m, 0.5H), 5.19 - 5.13 (m, 0.5H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.75 (br d, *J*=18.9 Гц, 0.6H), 3.42 (br d, *J*=5.8 Гц, 0.4H), 3.17 (br d, *J*=4.0 Гц, 0.4H), 3.03 - 2.83 (m, 1.6H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=6.4 Гц, 2H), 1.76 (br d, *J*=9.2 Гц, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 5H).
1359	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	648.1 (2)	8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.07 (br d, *J*=5.5 Гц, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.22 (br s, 2H).
1360	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(7-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	590.2 (1)	8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 5.28 - 5.21 (m, 0.5H), 5.17 - 5.11 (m, 0.5H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H).

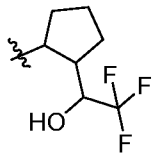
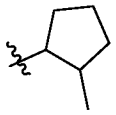
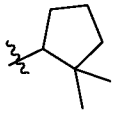
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1361	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	570.2 (1)	8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.13 (br s, 2H), 7.08 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 4H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=5.2 Гц, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H).
1362	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	1-5 изомеров	606.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.30 - 6.22 (m, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.50 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 5H).
1363	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилциклопентил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	522.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br d, *J*=5.2 Гц, 0.5H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.37 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 3.17 (d, *J*=4.9 Гц, 1H), 1.97 - 1.64 (m, 3H), 1.55 (br s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.99 (br d, *J*=5.5 Гц, 3H).

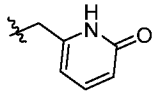
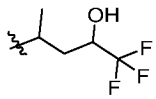
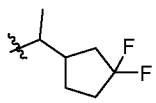
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1364	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	557.2 (1)	8.90 (br d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=4.8 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (br t, *J*=6.9 Гц, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.19 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.06 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H).
1365	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилциклопентил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	536.2 (2)	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.11 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 - 0.84 (m, 1H).
1366	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-5 изомеров	588.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.88 (t, *J*=55.8 Гц, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.17 - 5.11 (m, 0.5H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (br d, *J*=3.4 Гц, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 7H).

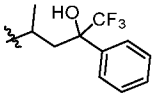
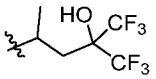
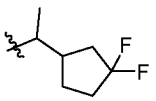
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1367	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	570.2 (1)	8.90 (d, *J*=9.2 Гц, 1H), 8.83 (dd, *J*=12.4, 2.0 Гц, 1H), 8.43 - 8.26 (m, 1H), 8.17 (br d, *J*=3.1 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=5.8 Гц, 1H), 7.36 (dd, *J*=15.6, 7.0 Гц, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 5.19 (br s, 0.5H), 5.08 (br s, 0.5H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.39 (br d, *J*=9.8 Гц, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.79 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H).
1368	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(6-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	574.1 (2)	8.90 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 7.03 (br t, *J*=8.7 Гц, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 3.39 (br d, *J*=9.5 Гц, 1H), 3.29 - 2.62 (m, 6H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).
1369	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-метоксифенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	574.2 (2)	8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.83 (br s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 1.28 (br s, 3H). ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.52 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.19 мин

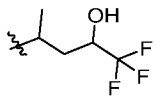
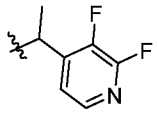
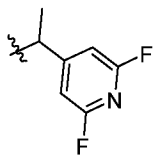
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1370	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-метоксифенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	574.2 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.52 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.22 мин
1371	метил 2-[(3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-ил]циклопентан-1-карбоксилат	 1-3 изомера	566.2 (2)	8.94 - 8.86 (m, 2H), 8.49 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H).
1372	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-5 изомеров	588.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.10 - 5.84 (m, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.59 (br s, 4H), 1.42 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H).

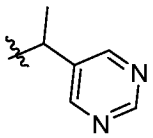
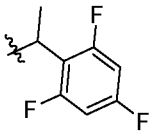
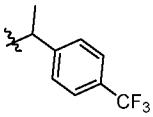
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1373	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-5 изомеров	588.2 (1)	8.94 - 8.85 (m, 2H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.03 - 5.77 (m, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.53 (br dd, *J*=14.3, 7.9 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.03 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.65 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.63 (br d, *J*=10.4 Гц, 1H), 1.51 (br s, 1H).
1374	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[2-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-5 изомеров	588.2 (1)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 0.5H), 5.19 - 5.12 (m, 0.5H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (br s, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (br s, 1H).
1375	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	1-5 изомеров	606.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.36 (br s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.89 (br d, *J*=11.3 Гц, 1H), 2.82 (br d, *J*=11.6 Гц, 1H), 2.64 (br t, *J*=8.2 Гц, 1H), 1.97 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 5H).

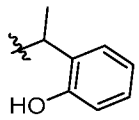
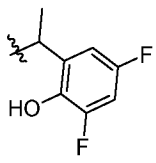
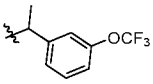
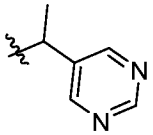
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1376	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-5 изомеров	606.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.45 (br d, *J*=5.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.28 (br s, 0.5H), 5.17 (br s, 0.5H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.21 (br s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.46 (m, 1H).
1377	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)циклопентил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	1-5 изомеров	606.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.60 (br s, 1H), 1.51 (br s, 1H).
1378	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилциклопентил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	522.2 (2)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.57 - 8.37 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 0.5H), 5.21 - 5.12 (m, 0.5H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.39 (br d, *J*=12.2 Гц, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.71 (br s, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 0.82 (br s, 3H).
1379	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилциклопентил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	536.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.10 (br s, 0.5H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.91 (br t, *J*=8.1 Гц, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.65 (br t, *J*=8.1 Гц, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 4H).

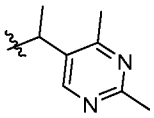
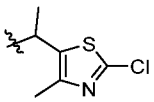
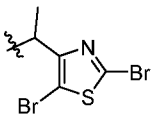
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1380	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	547.1 (6)	8.92 (s, 1H), 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.22 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 5.28 (br s, 0.5H), 5.17 (br s, 0.5H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (br t, *J*=8.4 Гц, 1H).
1381	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5,5,5-трифтор-4-гидроксипентан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	580.1 (5)	8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.73 (br t, *J*=9.5 Гц, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.06 (br t, *J*=6.0 Гц, 3H). ЖХ-МС, Метод 5 время удерживания = 1.34 мин ЖХ-МС, Метод 6 время удерживания = 2.10 мин
1382	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,3-дифторциклопентил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	572.2 (5)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 0.93 (br s, 2H).

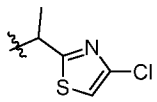
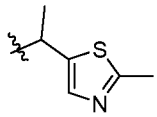
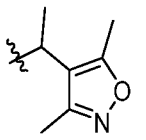
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1383	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5,5,5-трифтор-4-гидрокси-4-фенилпентан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 4 изомера	656.1 (5)	8.92 (br d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 5.24 (br d, *J*=13.1 Гц, 0.5H), 5.16 - 5.10 (m, 0.5H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 1.96 (m, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 3H).
1384	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[5,5,5-трифтор-4-гидрокси-4-(трифторметил)пентан-2-ил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 4 изомера	648.1 (6)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.82 (dd, *J*=6.6, 2.3 Гц, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=2.4 Гц, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.89 (br d, *J*=14.6 Гц, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 3H).
1385	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,3-дифторциклопентил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	572.2 (6)	8.92 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.83 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 3H).

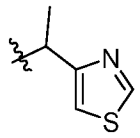
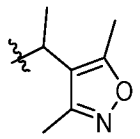
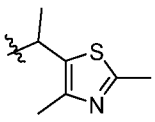
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1386	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(5,5,5-трифтор-4-гидроксипентан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	580.1 (6)	ЖХ-МС, Метод 5 время удерживания = 1.35 мин ЖХ-МС, Метод 6 время удерживания = 2.18 мин
1387	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,3-дифторпиридин-4-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	581.2 (1)	8.92 - 8.89 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (br t, *J*=6.7 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 5.29 - 5.24 (m, 0.5H), 5.18 - 5.13 (m, 0.5H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=4.3 Гц, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (br t, *J*=8.2 Гц, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=6.7 Гц, 3H).
1388	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,6-дифторпиридин-4-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	581.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.44 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.26 (br d, *J*=10.7 Гц, 0.5H), 5.18 - 5.12 (m, 0.5H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=3.7 Гц, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1389	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиримидин-5-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	546.2 (1)	9.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.43 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.83 (br t, *J*=8.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 1.39 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).
1390	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2,4,6-трифторфенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	598.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.42 (br dd, *J*=11.3, 8.9 Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.19 (br t, *J*=9.3 Гц, 2H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 4H), 3.37 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 3H).
1391	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{1-[4-(трифторметил)фенил]этил}пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	612.1 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 5.26 (br d, *J*=14.3 Гц, 0.5H), 5.15 (br d, *J*=14.3 Гц, 0.5H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 3.59 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 3.37 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H).

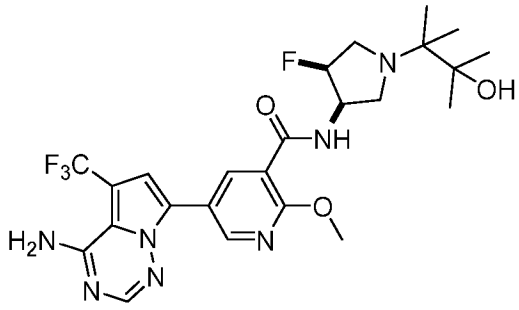
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1392	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-гидроксифенил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	560.2 (2)	8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.83 - 8.80 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 2.58 (m, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H).
1393	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	596.2 (2)	8.91 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 6.91 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 5.30 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 3.88 (br s, 1H), 3.19 - 2.62 (m, 3H), 1.32 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H).
1394	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	628.2 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.40 (br d, *J*=10.7 Гц, 1H), 3.04 - 2.54 (m, 1H), 1.32 (br s, 3H).
1395	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(пиримидин-5-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	546.2 (2)	9.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 3H), 8.43 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.64 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 1.39 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1396	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	574.2 (1)	8.91 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.37 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).
1397	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2-хлор-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	599.1 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.06 (br d, *J*=3.4 Гц, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).
1398	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,5-дибром-1,3-тиазол-4-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	706.9 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.44 (br dd, *J*=17.5, 7.5 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (br d, *J*=4.3 Гц, 0.5H), 5.15 (br d, *J*=4.3 Гц, 0.5H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=4.9 Гц, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.39 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.18 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (q, *J*=7.8 Гц, 1H), 1.36 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1399	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	585.1 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.42 (br t, *J*=6.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.35 (br d, *J*=11.9 Гц, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 1.39 (br d, *J*=5.5 Гц, 3H).
1400	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	565.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 5.24 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=2.4 Гц, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.36 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.20 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.56 (br d, *J*=8.9 Гц, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H), 1.32 (br s, 1H).
1401	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	563.2 (1)	8.91 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.27 (br s, 0.5H), 5.16 (br s, 0.5H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.36 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.75 (br t, *J*=7.9 Гц, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1402	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[1-(1,3-тиазол-4-ил)этил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 Смесь 2 изомеров	551.1 (2)	9.07 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.11 (br s, 0.5H), 4.43 (br dd, *J*=14.2, 8.7 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 3.37 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.41 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H).
1403	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	563.2 (2)	8.91 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.54 (br dd, *J*=15.0, 7.0 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.35 (br s, 1H), 2.94 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).
1404	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[1-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)этил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	579.2 (2)	8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.13 (br s, 0.5H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).

Пример 1405: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-2,3-диметилбутан-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



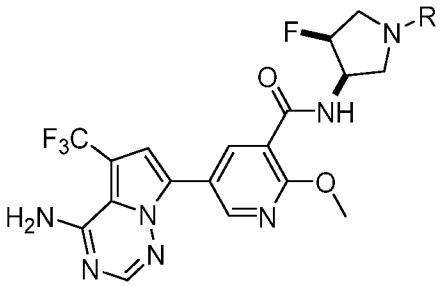
В 0.2-0.5 мл реакционном сосуде для микроволн объединяли 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (10 мг, 0.023 ммоль) и 2,2,3,3-тетраметилоксиран (0.25 мл, 1.949 ммоль), затем добавляли дистиллированную воду (150 мкл). Смесь нагревали до 175°C в течение 3.5 ч в микроволновом реакторе. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в потоке азота. Остаток растворяли в 2 мл DMF. Сырое вещество фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент = 28-68% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (1.3 мг, 10% выход).

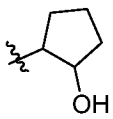
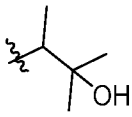
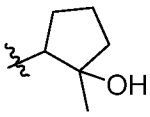
МС (ЭРИ) m/z 540.2 $(M+H)^+$.

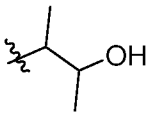
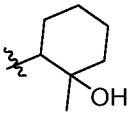
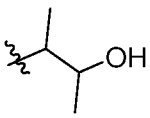
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.87 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.16 (br s, 0.5H), 5.05 (br s, 0.5H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40 (br d, *J*=12.5 Гц, 1H), 3.27 - 3.02 (m, 2H), 2.73 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 1.14 (s, 6H), 1.00 (br s, 3H), 0.98 (br s, 3H).

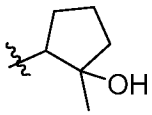
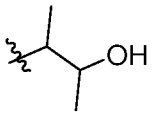
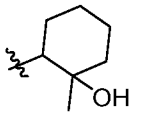
Таблица 51. Соединения в Таблице 51 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1405. В большинстве случаев для завершения реакций требовалось 30 минут или меньше при 170-175°C. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных, которые могут относится либо к одному диастереомеру, либо к смеси двух или более диастереомеров, в зависимости от стереохимии исходного эпоксидного соединения и от данных препаративной ВЭЖХ. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые

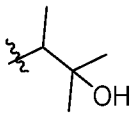
метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1 – 6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».



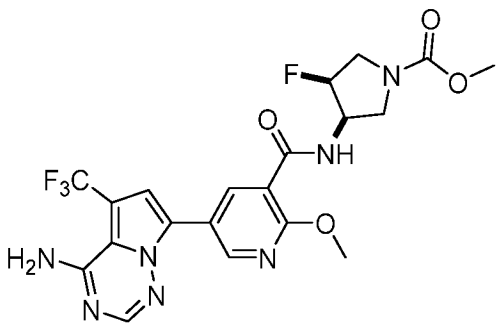
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1406	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидроксициклопентил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 4 изомера	524.2 (1)	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.86 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 (br s, 0.5H), 5.12 (br s, 0.5H), 4.61 (br s, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 3H).
1407	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	526.2 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.29 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.83 мин
1408	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилциклопентил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	538.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.26 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.71 мин

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1409	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	512.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.23 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.61 мин
1410	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилциклогексил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	552.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.35 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.92 мин
1411	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	512.2 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.24 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.64 мин

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1412	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилциклопентил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	538.2 (1)	8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.13 - 5.08 (m, 0.5H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.39 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.27 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.74 мин
1413	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 2 изомера	512.2 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.26 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.70 мин
1414	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилциклогексил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1-3 изомера	552.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.37 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.96 мин

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС, время удерживания
1415	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	 1 изомер	526.2 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.31 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 1.85 мин

Пример 1416: метил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

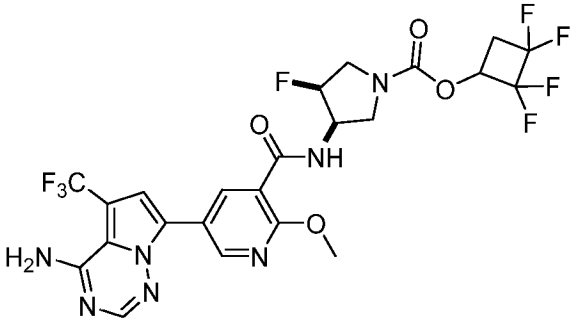


В виале 1 драм объединяли 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (15 мг, 0.034 ммоль) с DIPEA (0.018 мл, 0.102 ммоль) в DMF (0.3 мл). Смесь обрабатывали метилхлорформиатом (3.17 мкл, 3.87 мг, 0.041 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Сырую смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент = 21-61% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением целевого соединения (9.4 мг, 55% выход).

МС (ЭРИ) m/z 498.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.23 (m, 1H).

Пример 1417: 2,2,3,3-тетрафторциклобутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

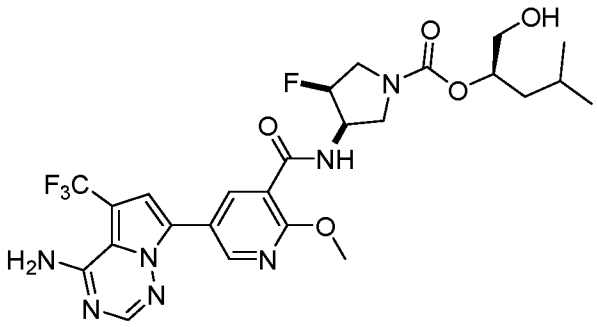


В виале 1 драм объединяли *N,N'*-дисукцинимидил карбонат (87 мг, 0.341 ммоль), 2,2,3,3-тетрафторциклобутанол (0.049 мл, 0.478 ммоль) и DIPEA (0.179 мл, 1.024 ммоль) в смеси ацетонитрила (0.15 мл) и DCM (0.15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь затем обрабатывали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамидом (30 мг, 0.068 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали в потоке азота до остатка, повторно растворяли в 2 мл DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент = 33-73% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью хиральной SFC при следующих условиях: прибор = Waters 100 Prep SFC; колонка = Chiral AS, 250 мм x 30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза = 80% CO_2 / 20% MeOH с 0.1% DEA; скорость потока = 100 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением целевого соединения (1.8 мг, 3.0 ммоль, 4% выход).

МС (ЭРИ) m/z 610.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.54 (br dd, *J*=6.9, 2.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 2H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H).

Пример 1418: (R)-1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил-(3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

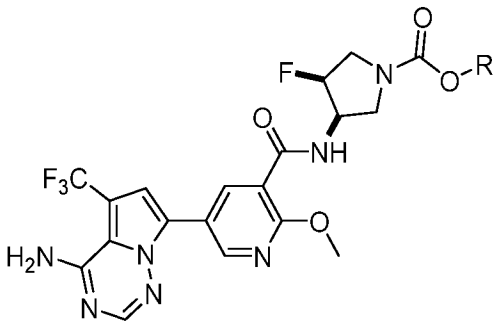


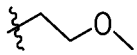
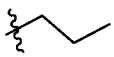
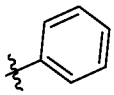
В виале 1 драм объединяли *N,N'*-дисукцинимидил карбонат (43.7 мг, 0.171 ммоль), (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метилпентан-2-ол (55.5 мг, 0.239 ммоль) и DIPEA (0.060 мл, 0.341 ммоль) в смеси ацетонитрила (0.15 мл) и DCM (0.15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь затем обрабатывали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамидом (15 мг, 0.034 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали до остатка в потоке азота, и остаток обрабатывали TBAF, 1.0 M в THF (0.341 мл, 0.341 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент = 30-70% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением целевого соединения (4.5 мг, 23% выход).

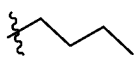
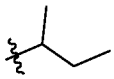
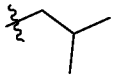
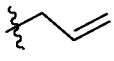
МС (ЭРИ) m/z 610.1 $(M+H)^+$.

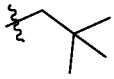
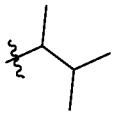
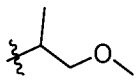
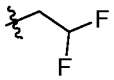
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.50 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.62 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.84 - 3.57 (m, 3H), 3.42 (br t, *J*=5.2 Гц, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 7H).

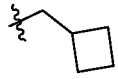
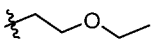
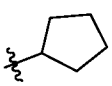
Таблица 52. Соединения в Таблице 52 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1416, или Примере 1418, или Примере 1418. Некоторые Примеры были получены из нейтрального исходного амина, в то время как в других был использован исходный амин в виде соли TFA. Соответственно регулировали количество DIPEA, применяемого в каждой реакции. В некоторых случаях ЖХ-МС показывала, что во время реакции с фрагментом масс-иона образовывался нежелательный побочный продукт, указывающий на присутствие двух новообразованных фрагментов карбамата в молекуле нежелательного побочного продукта. В этих случаях неочищенные реакционные смеси концентрировали в потоке азота до остатка, повторно растворяли в метаноле (1 мл), и полученную в результате смесь затем обрабатывали избытком карбоната калия (приблизительно 100-200 мг) и нагревали с перемешиванием до 45°C на протяжении ночи. Эта обработка эффективно разрушала нежелательный побочный продукт, и указанные в заголовке соединения получали после водной обработки и препаративной очистки с помощью ВЭЖХ. Примеры в Таблице, содержащие свободную алифатическую гидроксильную группу, получали аналогичным способом, подробно описанным в Примере 1428. Примеры в Таблице представляют собой одиночные диастереомеры, если не указано иное. Когда диастереомеры разделяли либо с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, либо дополнительно с помощью хиральной SFC, аналогично описанной в Примере 1427, они включены в виде отдельных данных. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1 – 6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».

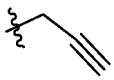
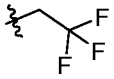
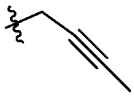


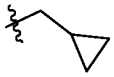
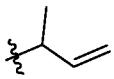
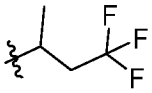
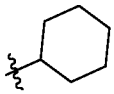
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1419	2-метоксиэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		542.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H).
1420	пропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		526.2 (1)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.50 (d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.60 (sxt, *J*=7.0 Гц, 2H), 0.91 (t, *J*=7.4 Гц, 3H).
1421	фенил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		560.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (br t, *J*=7.6 Гц, 2H), 7.24 (br t, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.17 (br d, *J*=5.8 Гц, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 4.01 - 3.67 (m, 2H).
1422	этил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		512.2 (1)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.50 (d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 - 5.31 (m, 0.5H), 5.23 - 5.20 (m, 0.5H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.21 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).

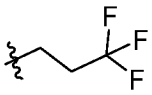
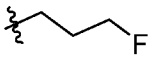
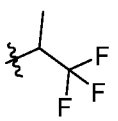
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1423	бутил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		540.2 (1)	8.93 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.50 (d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 0.5H), 5.23 - 5.20 (m, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 5H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.36 (sxt, *J*=7.4 Гц, 2H), 0.91 (t, *J*=7.4 Гц, 3H).
1424	бутан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	540.2 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H).
1425	2-метилпропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		540.2 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.99 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.07 мин
1426	проп-2-ен-1-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		524.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.95 (qd, *J*=10.7, 4.9 Гц, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 1H), 5.20 (s, 0.5H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.56 (br d, *J*=4.0 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (br t, *J*=12.5 Гц, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H).

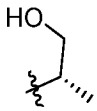
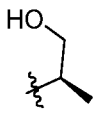
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1427	2,2-диметилпропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		554.2 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.51 (br t, *J*=6.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (s, 3H), 3.88 - 3.61 (m, 5H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).
1428	3-метилбутан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	554.2 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 0.5H), 5.23 - 5.19 (m, 0.5H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 1.77 (dq, *J*=13.0, 6.4 Гц, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 6H).
1429	1-метоксипропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	556.2 (1)	8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.19 (br s, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 1.12 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H).
1430	2,2-дифторэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		548.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.54 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (t, *J*=54.6 Гц, 1H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.34 (br t, *J*=14.5 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 1H).

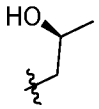
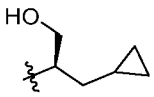
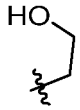
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1431	циклобутилметил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		552.2 (2)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (br d, *J*=6.1 Гц, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (q, *J*=10.9 Гц, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H).
1432	2-этоксиэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		556.2 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (t, *J*=2.9 Гц, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.57 (t, *J*=4.8 Гц, 2H), 3.47 (q, *J*=6.9 Гц, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.11 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
1433	[1,1'-би(циклопропан)]-1-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		564.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.30 (br s, 0.5H), 5.20 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.45 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), 0.25 - 0.18 (m, 2H).
1434	циклопентил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		552.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.31 (br s, 0.5H), 5.20 (br s, 0.5H), 5.00 (br s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (br t, *J*=9.5 Гц, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (br t, *J*=10.1 Гц, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 2H).

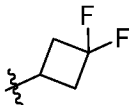
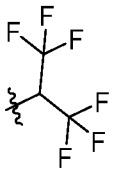
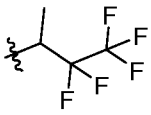
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1435	проп-2-ин-1-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		522.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.78 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.65 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.43-3.23 (m, 2H).
1436	1-метилциклопропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		538.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.29 (br s, 0.5H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75 (dt, *J*=18.4, 9.3 Гц, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.40 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.23 (q, *J*=10.5 Гц, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 2H), 0.62 (br s, 2H).
1437	2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		566.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.78 - 8.75 (m, 1H), 8.55 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.91 - 3.64 (m, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 1H).
1438	бут-2-ин-1-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		536.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 3H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 1.83 (br s, 3H).

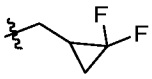
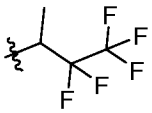
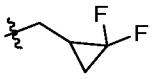
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1439	циклопропилметил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		538.2 (1)	8.93 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=7.0 Гц, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.30 - 0.26 (m, 2H).
1440	бут-3-ен-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	538.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 3H), 5.13 (br d, *J*=10.4 Гц, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 1.28 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).
1441	4,4,4-трифторбутан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	594.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 1.29 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).
1442	циклогексил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		566.2 (2)	8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.66 (br s, 2H), 1.52 - 1.26 (m, 6H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1443	пропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		526.1 (1)	8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.79 (dt, *J*=12.2, 6.1 Гц, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (q, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 1.21 (br d, *J*=6.1 Гц, 6H).
1444	3,3,3-трифторпропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		580.1 (1)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H).
1445	3-фторпропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		544.1 (1)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.59 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 4.50 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H).
1446	1,1,1-трифторпропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	580.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 2H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.38 (br d, *J*=6.4 Гц, 3H).

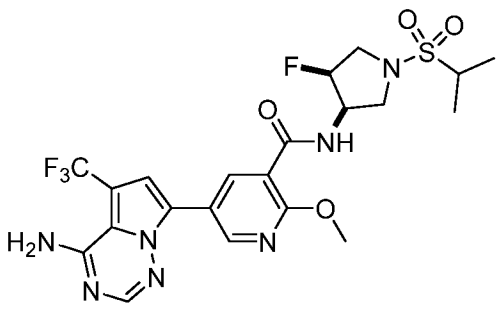
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1447	циклопропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		524.1 (1)	8.92 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 0.5H), 5.23 - 5.17 (m, 0.5H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 0.68 - 0.60 (m, 4H).
1448	циклобутил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		538.2 (1)	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.50 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.57 (m, 4H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H).
1449	(2S)-1-гидроксипропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		542.2 (1)	8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.85 - 4.63 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.42 (br s, 2H), 1.14 (d, *J*=6.1 Гц, 3H).
1450	(2R)-1-гидроксипропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		542.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.80 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 1.14 (d, *J*=6.4 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1451	(2S)-2-гидроксипропил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		542.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.81 (br s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H).
1452	(2R)-1-циклопропил-3-гидроксипропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		582.2 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 1H), 0.41 (br d, *J*=6.1 Гц, 2H), 0.10 - 0.00 (m, 2H).
1453	2-гидроксиэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		528.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.05 (s, 5H), 3.92 - 3.55 (m, 6H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1454	3,3-дифторциклобутил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		574.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H).
1455	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		634.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.29 - 5.25 (m, 0.5H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H).
1456	3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		630.2 (1)	8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.75 (dd, *J*=14.9, 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 8.17 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=2.8 Гц, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.26 - 5.21 (m, 0.5H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=5.0 Гц, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (br d, *J*=6.3 Гц, 1H), 3.67 (br d, *J*=3.9 Гц, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 1.42 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1457	(2,2-дифторциклопропил)метил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		574.2 (2)	8.90 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 8.74 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.54 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H).
1458	3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		630.2 (1)	8.89 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 8.74 (dd, *J*=4.7, 2.2 Гц, 1H), 8.54 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 0.5H), 5.26 - 5.19 (m, 0.5H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 1.40 (br d, *J*=6.3 Гц, 3H).
1459	(2,2-дифторциклопропил)метил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		574.2 (1)	8.93 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.52 (br d, *J*=6.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.60 (m, 2H), 3.31 (br d, *J*=11.8 Гц, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.45 (br d, *J*=6.9 Гц, 1H).

Пример 1460: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(изопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

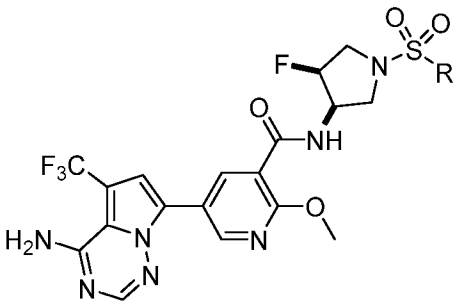


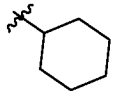
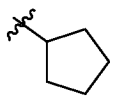
Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (15 мг, 0.034 ммоль) и основания Хунига (0.018 мл, 0.102 ммоль) в DMF (0.5 мл) обрабатывали изопропилсульфонилхлоридом (5.75 мкл, 0.051 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент = 18-58% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением целевого соединения (11.5 мг, 43% выход).

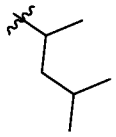
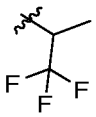
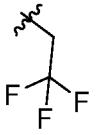
МС (ЭРИ) m/z 546.1 $(M+H)^+$.

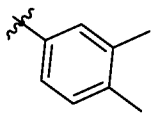
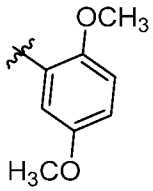
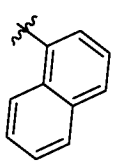
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=6.7 Гц, 6H).

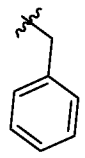
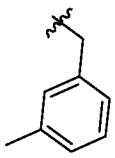
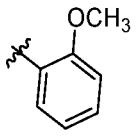
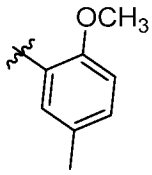
Таблица 53. Соединения в Таблице 53 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1460. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1 – 6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».

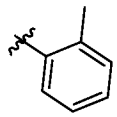
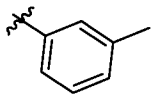
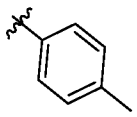
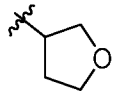


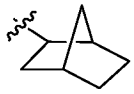
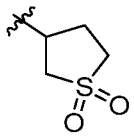
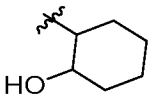
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1461	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(циклопропансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		544.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.79 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.38 (br d, *J*=3.1 Гц, 0.5H), 5.28 - 5.26 (m, 0.5H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (t, *J*=12.5 Гц, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.78 (quin, *J*=6.3 Гц, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 4H).
1462	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(циклогексансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		586.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.03 (br d, *J*=7.3 Гц, 2H), 1.79 (br d, *J*=12.8 Гц, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).
1463	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(циклопентансульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		572.1 (1)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 - 3.62 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H).

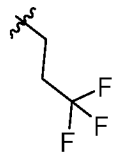
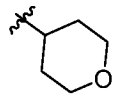
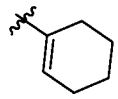
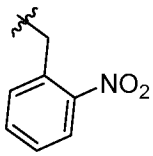
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1464	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		574.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dd, *J*=8.9, 2.4 Гц, 1H), 8.53 (t, *J*=6.2 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=2.1 Гц, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.20 (dd, *J*=7.0, 2.4 Гц, 3H), 0.97 (dd, *J*=15.7, 6.9 Гц, 6H).
1465	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метилпентан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		588.2 (2)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dd, *J*=6.7, 2.4 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br d, *J*=2.1 Гц, 0.5H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=2.1 Гц, 3H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.25 (br d, *J*=5.5 Гц, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 6H).
1466	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		600.0 (1)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39 (br d, *J*=3.1 Гц, 0.5H), 5.28 (br d, *J*=2.4 Гц, 0.5H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).
1467	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		586.0 (1)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.27 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.61 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H).

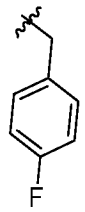
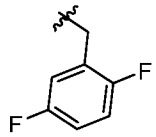
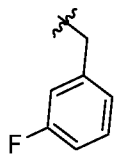
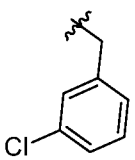
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1468	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(Z)-2-фторэтенсульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		548.1 (1)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (dd, *J*=8.4, 2.3 Гц, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 2H), 5.00 - 4.70 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 5H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H).
1469	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,4-диметилбензолсульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		608.0 (1)	8.91 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.43 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.33 (d, *J*=6.7 Гц, 6H).
1470	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(2,5-диметоксибензолсульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		640.1 (2)	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.75 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br d, *J*=3.4 Гц, 0.5H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (t, *J*=8.9 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.25 (t, *J*=9.9 Гц, 1H).
1471	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(нафтален-1-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		630.1 (1)	8.90 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.72 - 8.68 (m, 2H), 8.47 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.31 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.20 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.77 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.70 (q, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 0.5H), 5.22 (br d, *J*=3.1 Гц, 0.5H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H).

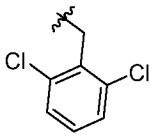
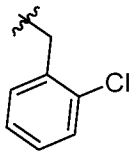
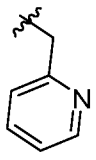
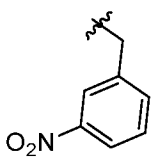
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1472	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-фенилметансульфонилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		594.0 (2)	8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.49 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H).
1473	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(3-метилфенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		608.0 (1)	17.99 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).
1474	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метоксибензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		610.0 (1)	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.75 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.48 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.66 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.13 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.24 - 5.21 (m, 0.5H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, *J*=9.0 Гц, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.24 (t, *J*=10.1 Гц, 1H).
1475	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метокси-5-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		624.1 (2)	8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.75 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.19 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 0.5H), 5.22 (t, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (t, *J*=9.0 Гц, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1476	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		594.1 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.98 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.19 мин
1477	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		594.1 (1)	8.91 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.44 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=4.6 Гц, 2H), 5.27 - 5.25 (m, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.16 (t, *J*=9.9 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 1H).
1478	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		594.1 (2)	8.91 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.43 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, *J*=7.9 Гц, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, *J*=7.9 Гц, 2H), 5.26 - 5.24 (m, 0.5H), 5.14 (br s, 0.5H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.14 (t, *J*=9.9 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H).
1479	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксолан-3-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		574.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1480	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-{бицикло[2.2.1]гептан-2-сульфонил}-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		598.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (dt, *J*=5.4, 2.6 Гц, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, *J*=2.4 Гц, 0.5H), 5.25 (br d, *J*=1.8 Гц, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 4H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.23 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H).
1481	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)сульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		622.0 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (t, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.36 (br d, *J*=3.4 Гц, 0.5H), 5.26 (br d, *J*=3.4 Гц, 0.5H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.59 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H).
1482	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(бутан-1-сульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		560.1 (1)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.52 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (t, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 5.24 (br d, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 1.68 (quin, *J*=7.6 Гц, 2H), 1.42 (sxt, *J*=7.4 Гц, 2H), 0.92 (t, *J*=7.3 Гц, 3H).
1483	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2-гидроксициклогексил)сульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		602.1 (2)	8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.50 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.13 (m, 4H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1484	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		600.0 (1)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.52 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 0.5H), 5.26 - 5.23 (m, 0.5H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 - 3.68 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 2H).
1485	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(оксан-4-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		588.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (br dd, *J*=11.4, 3.8 Гц, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 3H), 3.58 (tt, *J*=11.9, 4.0 Гц, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 1.89 (br t, *J*=11.0 Гц, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).
1486	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(циклогекс-1-ен-1-сульфонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		584.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.75 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.54 (d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.73 - 3.50 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 4H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.58 (br d, *J*=4.3 Гц, 2H).
1487	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2-нитрофенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		639.1 (2)	8.95 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.02 (q, *J*=13.7 Гц, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.73 - 3.56 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1488	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(4-фторфенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		612.0 (2)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (t, *J*=6.2 Гц, 2H), 7.24 (br t, *J*=8.9 Гц, 2H), 5.34 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74 - 3.57 (m, 3H), 3.25 (br t, *J*=9.8 Гц, 1H).
1489	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(2,5-дифторфенил)метансульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		630.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.60 (q, *J*=13.9 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H).
1490	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(3-фторфенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		612.1 (2)	8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.56 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 3H), 3.26 (br t, *J*=9.8 Гц, 1H).
1491	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(3-хлорфенил)метансульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		628.1 (2)	8.93 (s, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 3H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (br t, *J*=9.8 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1492	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(2,6-дихлорфенил)метансульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		662.0 (2)	8.94 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.56 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.45 (t, *J*=8.1 Гц, 1H), 5.39 (br s, 0.5H), 5.28 (br s, 0.5H), 4.87 - 4.76 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H).
1493	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-[(2-хлорфенил)метансульфонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		628.0 (2)	8.94 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.26 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.68 (q, *J*=13.9 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 3H).
1494	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(пиридин-2-ил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		595.0 (1)	8.93 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.61 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.42 (t, *J*=6.2 Гц, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.27 - 5.24 (m, 0.5H), 4.87 - 4.69 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H).
1495	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(3-нитрофенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		639.1 (2)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.73 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H).

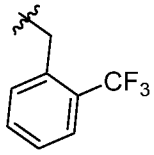
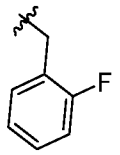
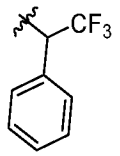
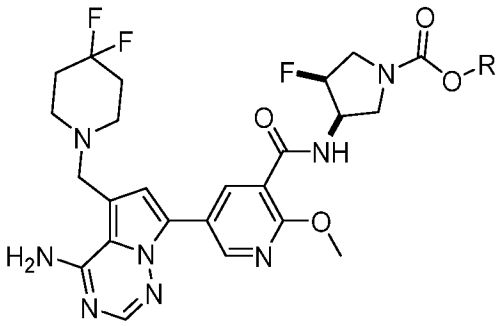
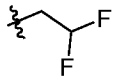
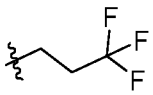
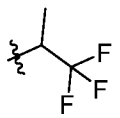
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС время удерживания
1496	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-{[2-(трифторметил)фенил]метансульфонил}пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		662.0 (2)	8.93 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.55 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.74 (d, *J*=4.0 Гц, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=5.7 Гц, 2H), 5.39 (br s, 0.5H), 5.28 (br s, 0.5H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 3H).
1497	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2-фторфенил)метансульфонил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		612.1 (1)	8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.36 (br s, 0.5H), 5.25 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 3H), 3.37 - 3.24 (m, 1H).
1498	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		662.0 (1)	8.92 (s, 1H), 8.75 (dd, *J*=7.0, 2.1 Гц, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.66 (br d, *J*=6.3 Гц, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.61 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H).

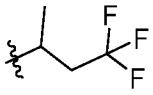
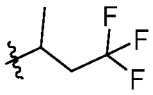
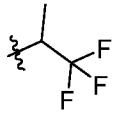
Таблица 54. Соединения в Таблице 54 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1416 или 1417, за исключением того, что использовали 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 4 TFA, вместо 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида. В этих реакциях использовали дополнительный DIPEA для

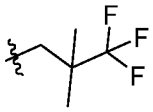
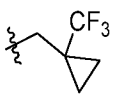
компенсации 4 эквивалентов TFA в исходном материале. В некоторых случаях ЖХ-МС показывала, что во время реакции с масс-ионным фрагментом образовывался нежелательный побочный продукт, что указывало на присутствие двух вновь образованных карбаматных фрагментов в молекуле нежелательного побочного продукта. В этих случаях неочищенные реакционные смеси концентрировали в потоке азота до остатка, повторно растворяли в метаноле (1 мл), и затем полученную в результате смесь обрабатывали избытком карбоната калия (приблизительно 100-200 мг) и нагревали с перемешиванием до 45°C на протяжении ночи. Такой обработкой эффективно разрушали нежелательный побочный продукт и после обработки водой и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанные в заголовке соединения. Примеры в Таблице представляют собой отдельные диастереомеры, если не указано иное. Если диастереомеры разделяли либо с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, либо с помощью дополнительной хиральной SFC, аналогично описанному в Примере 1417, то они включены в виде отдельных данных. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1-6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».

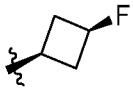
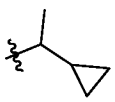


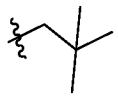
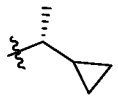
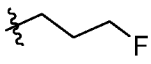
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1499	2,2-дифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		613.2 (2)	9.29 - 9.12 (m, 1H), 8.94 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.77 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 5H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H).
1500	этил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		577.2 (1)	9.28 - 9.14 (m, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.07 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 4H), 1.21 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
1501	циклопропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		589.2 (1)	9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.47 (br t, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.31 (br s, 0.5H), 5.20 (br d, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H), 0.68 - 0.62 (m, 4H).

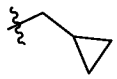
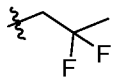
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1502	пропан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		591.2 (1)	9.31 - 9.16 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.21 (br s, 0.5H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H), 1.21 (br d, *J*=6.1 Гц, 6H).
1503	3,3,3-трифторпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		645.2 (1)	9.32 - 9.20 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.50 (br t, *J*=6.4 Гц, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.23 (br s, 0.5H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 5H), 2.02 (br s, 4H).
1504	1,1,1-трифторпропан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		645.2 (1)	8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.65 (m, 6H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 2.77 - 2.56 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.38 (br d, *J*=6.5 Гц, 3H).

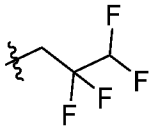
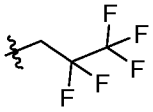
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1505	4,4,4-трифторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		659.4 (1)	9.36 - 9.15 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.06 (s, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.02 (d, *J*=3.6 Гц, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.64 (br s, 5H), 2.02 (br t, *J*=13.4 Гц, 4H), 1.29 (d, *J*=6.3 Гц, 3H).
1506	4,4,4-трифторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		659.4 (1)	9.34 - 9.14 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.29 (br dd, *J*=4.7, 1.8 Гц, 0.5H), 5.21 (br d, *J*=2.4 Гц, 0.5H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 6H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.29 (d, *J*=6.4 Гц, 3H).
1507	1,1,1-трифторпропан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		645.4 (1)	8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 6H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.62 (br s, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.37 (d, *J*=6.6 Гц, 3H).

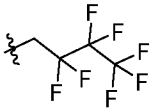
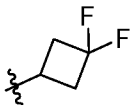
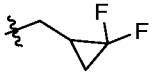
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1508	3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		673.5 (1)	9.33 - 9.20 (m, 1H), 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.76 (br d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.81 - 4.64 (m, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.15 (br s, 3H).
1509	циклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		603.1 (2)	9.29 - 9.17 (m, 1H), 8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.77 (dd, *J*=5.9, 2.1 Гц, 1H), 8.50 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (br dd, *J*=10.6, 4.5 Гц, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 1H), 2.65 (br s, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 6H), 1.72 (q, *J*=10.3 Гц, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H).
1510	[1-(трифторметил)циклопропил]метил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		671.3 (2)	9.36 - 9.15 (m, 1H), 8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.76 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (br t, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.74 - 7.52 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 4.06 - 4.01 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (td, *J*=10.3, 4.2 Гц, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.02 (br t, *J*=13.0 Гц, 4H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).

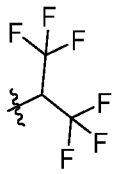
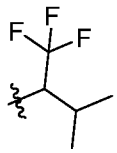
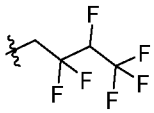
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1511	1-(трифторметил)циклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		671.4 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.84 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.33 мин
1512	(1s,3s)-3-фторциклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		621.5 (1)	9.36 - 9.19 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 1H), 4.92 - 4.60 (m, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 5H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H).
1513	1-циклопропилэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	617.3 (1)	9.28 - 9.16 (m, 1H), 8.92 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.49 (br d, *J*=6.9 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.32 (br s, 0.5H), 5.22 - 5.20 (m, 0.5H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.20 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.88 - 3.57 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.64 (br s, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.01 (br t, *J*=13.8 Гц, 4H), 1.25 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 1.00 (br dd, *J*=7.7, 2.8 Гц, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.37 - 0.22 (m, 2H).

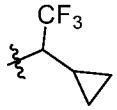
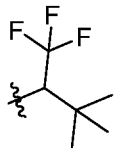
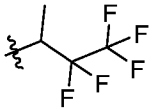
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1514	2,2-диметилпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		619.5 (1)	9.33 - 9.22 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 - 3.68 (m, 7H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 0.91 (s, 6H).
1515	(1R)-1-циклопропилэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		617.4 (1)	9.39 - 9.19 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 0.5H), 5.24 - 5.19 (m, 0.5H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.65 (m, 5H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.02 (br s, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.25 (br d, *J*=3.3 Гц, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 1H), 0.53 - 0.40 (m, 2H), 0.37 - 0.20 (m, 2H).
1516	3-фторпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		609.0 (5)	9.28 - 9.15 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=1.4 Гц, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.24 - 5.19 (m, 0.5H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.64 (br s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 6H).

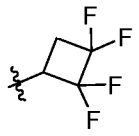
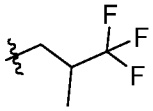
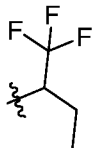
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1517	циклопропилметил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		603.2 (5)	9.33 - 9.13 (m, 1H), 8.92 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 - 3.60 (m, 8H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.64 (br s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.16 - 1.07 (m, 1H), 0.55 - 0.48 (m, 2H), 0.28 (br d, *J*=4.7 Гц, 2H).
1518	2,2-дифторпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		627.4 (1)	9.31 - 9.21 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.26 - 5.22 (m, 0.5H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 - 3.64 (m, 4H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.67 (t, *J*=19.2 Гц, 3H).
1519	1-метилциклопропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		603.5 (1)	9.35 - 9.19 (m, 1H), 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 0.5H), 5.22 - 5.16 (m, 0.5H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.91 - 3.67 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 2H), 0.68 - 0.56 (m, 2H).

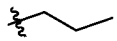
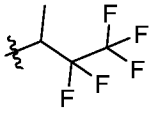
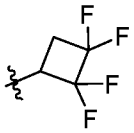
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1520	2,2,3,3-тетрафторпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		663.5 (5)	9.31 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.77 - 6.51 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.24 (br d, *J*=1.4 Гц, 0.5H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 3.64 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 4H).
1521	[1,1'-би(циклопропан)]-1-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		629.2 (1)	9.32 - 9.16 (m, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 0.5H), 5.21 - 5.15 (m, 0.5H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 5H), 3.24 (br d, *J*=10.0 Гц, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.79 - 0.64 (m, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.21 (br s, 2H).
1522	2,2,3,3,3-пентафторпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		681.4 (1)	9.40 - 9.16 (m, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 0.5H), 5.27 - 5.22 (m, 0.5H), 4.91 - 4.68 (m, 3H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.87 - 3.64 (m, 5H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 4H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1523	2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		731.1 (1)	9.37 - 9.18 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.27 - 5.22 (m, 0.5H), 4.95 - 4.66 (m, 3H), 4.02 (d, *J*=2.0 Гц, 3H), 3.89 - 3.60 (m, 5H), 3.35 (td, *J*=10.2, 2.8 Гц, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H).
1524	3,3-дифторциклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		639.4 (2)	9.38 - 9.21 (m, 1H), 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.20 (m, 0.5H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.74 (m, 4H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 4H).
1525	(2,2-дифторциклопропил)метил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	639.1 (1)	9.35 - 9.23 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.25 - 5.19 (m, 0.5H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.15 - 1.94 (m, 5H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 2H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1526	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		699.3 (5)	ЖХ-МС, Метод 5 время удерживания = 1.79 мин ЖХ-МС, Метод 6 время удерживания = 2.28 мин
1527	1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	673.5 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.89 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.40 мин
1528	2,2,3,4,4,4-гексафторбутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	713.1 (1)	9.33 - 9.22 (m, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.19 - 6.00 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 0.5H), 5.27 - 5.20 (m, 0.5H), 4.84 - 4.50 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 - 3.72 (m, 5H), 3.33 (br d, *J*=10.2 Гц, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.07 - 1.92 (m, 4H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1529	1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		671.1 (1)	9.33 - 9.11 (m, 1H), 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.79 - 3.54 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.73 - 0.65 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 1H).
1530	1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		687.4 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.91 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.47 мин
1531	3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		695.4 (2)	9.39 - 9.17 (m, 1H), 8.99 - 8.86 (m, 1H), 8.75 (dd, *J*=14.2, 1.8 Гц, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.02 (d, *J*=4.7 Гц, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.41 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1532	2,2,3,3-тетрафторциклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		675.4 (2)	9.30 - 9.18 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 2H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 4H).
1533	3,3,3-трифтор-2-метилпропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	 Смесь 2 изомеров	659.1 (2)	9.32 - 9.21 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (br t, *J*=6.3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 0.5H), 5.24 - 5.18 (m, 0.5H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (br s, 5H), 3.27 (br t, *J*=10.3 Гц, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.12 (br d, *J*=6.6 Гц, 3H).
1534	1,1,1-трифторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		659.1 (1)	9.37 - 9.17 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 2H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 - 3.59 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.71 (td, *J*=15.3, 7.2 Гц, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 3H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1535	пропил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		591.2 (1)	9.25 - 9.13 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=1.5 Гц, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.65 (br s, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 0.91 (br t, *J*=7.5 Гц, 3H).
1536	3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		695.4 (2)	9.37 - 9.11 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 0.5H), 5.26 - 5.19 (m, 0.5H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.63 (m, 6H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 3H).
1537	2,2,3,3-тетрафторциклобутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		675.4 (2)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.71 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.18 мин

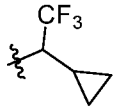
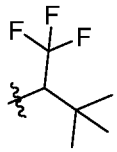
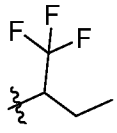
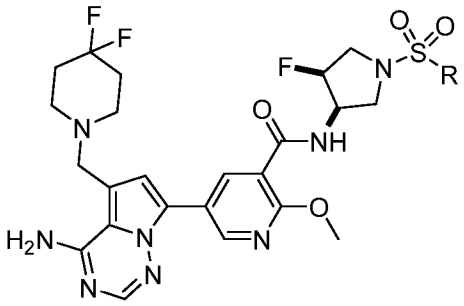
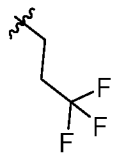
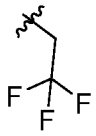
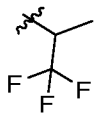
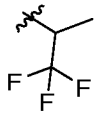
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1538	1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		671.0 (1)	ЖХ-МС, Метод 1 время удерживания = 1.77 мин ЖХ-МС, Метод 2 время удерживания = 2.31 мин
1539	1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		687.1 (1)	9.21 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.76 (br d, *J*=3.6 Гц, 1H), 8.52 (br dd, *J*=15.0, 7.6 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.01 (br d, *J*=8.0 Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.04 (br d, *J*=5.2 Гц, 9H).
1540	1,1,1-трифторбутан-2-ил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		659.4 (2)	9.34 - 9.17 (m, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 - 3.62 (m, 5H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 4H), 1.88 (br d, *J*=2.2 Гц, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 3H).

Таблица 55. Соединения в Таблице 55 получали способом, аналогичным подробно описанным в Примере 1460, за исключением того, что применяли 5-(4-амино-5-((4,4-

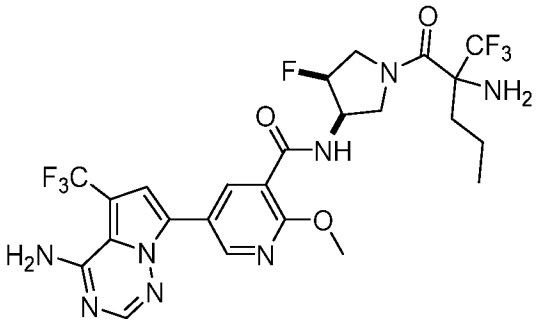
дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 4 TFA, вместо 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида. В этих реакциях использовали дополнительный DIPEA для компенсации 4 эквивалентов TFA в исходном материале. Примеры в Таблице представляют собой отдельные диастереомеры, если не указано иное. Если диастереомеры разделяли либо с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, либо с помощью дополнительной хиральной SFC, аналогично описанному в Примере 1417, то они включены в виде отдельных данных. Для каждого примера использовали два из следующих ввода пробы аналитической ЖХ-МС с колонками с соответствующей неподвижной фазой для определения конечной чистоты. Используемые метод(ы) указаны в каждом случае. Методы 1-6 являются такими, как описано в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1541	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифторпропансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		665.1 (1)	9.32 - 9.16 (m, 1H), 8.92 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.76 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.35 (br d, *J*=2.7 Гц, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 6H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона M^+ (Метод)	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ВЭЖХ, время удерживания
1542	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтансульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		651.1 (1)	9.37 - 9.21 (m, 1H), 8.93 - 8.90 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.28 - 6.99 (m, 1H), 5.38 (br s, 0.5H), 5.27 (br s, 0.5H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 6H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br s, 4H).
1543	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		665.3 (1)	9.34 - 9.14 (m, 1H), 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 0.5H), 5.31 - 5.25 (m, 0.5H), 4.83 - 4.66 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (t, *J*=8.7 Гц, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.64 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H), 1.50 (d, *J*=7.2 Гц, 3H).
1544	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		665.1 (1)	9.40 - 9.20 (m, 1H), 8.90 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 8.75 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 0.5H), 5.30 - 5.24 (m, 0.5H), 4.82 - 4.64 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 6H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.00 (br t, *J*=13.8 Гц, 4H), 1.49 (d, *J*=7.2 Гц, 3H).

Примеры 1545 и 1546: N-((3R,4S)-1-(2-амино-2-(трифторметил)пентаноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид, изомер 1 и изомер 2



Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (40 мг, 0.091 ммоль), 2-амино-2-(трифторметил)пентановой кислоты (20.23 мг, 0.109 ммоль), BOP (50.3 мг, 0.114 ммоль) и основания Хунига (47.7 мкл, 0.273 ммоль) в DMF (910 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Смесь обрабатывали дополнительно 2-амино-2-(трифторметил)пентановой кислотой (40.5 мг, 0.220 ммоль), BOP (100 мг, 0.227 ммоль) и основанием Хунига (100 мкл, 0.550 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters Sunfire C18, 30 x 150 мм, 5 мкм, растворитель A = 95% H_2O, 5% ацетонитрил, 10 мМ ацетат аммония; растворитель B = 95% ацетонитрил, 5% H_2O, 10 мМ ацетат аммония; 50 мл/мин, градиент 0-100% B за 20 мин, удерживание при 100% B в течение 4 мин). Фракции продукта объединяли и концентрировали под вакуумом с получением белого порошка (35.4 мг, 64% выход) как смеси изомеров. Отдельные изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (описание метода: колонка = Chiralpak IA, препаративная колонка, 30 x 250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза = 40% (0.1% DEA) MeOH в CO_2, 150 бар; температура колонки = 35°C; скорость потока = 70.0 мл/мин за 30 мин; УФ детектирование @ 254 нм; ввод пробы = 0.5 мл, ~17 мг/мл в 2:1 MeOH:$CHCl_3$ (~35 мг очищено путем последовательного ввода пробы)).

Пример 1545: не совсем белое твердое вещество выделяли как изомер, элюированный первым (9.1 мг, 16% выход).

МС (ЭРИ) m/z 607.3 $(M+H)^+$.

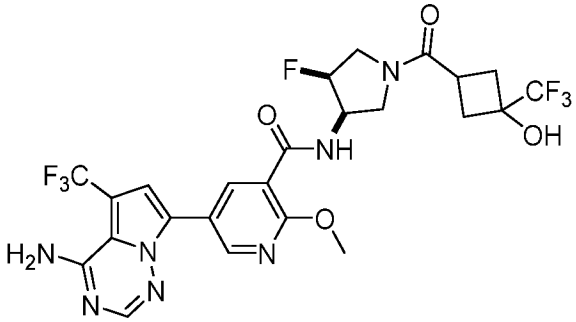
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (br d, *J*=13.4 Гц, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.75 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 4H), 3.91 - 3.59 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.65 (td, *J*=13.1, 4.6 Гц, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 3H).

Пример 1546: не совсем белое твердое вещество выделяли как изомер, элюированный вторым (15.2 мг, 27% выход).

МС (ЭРИ) m/z 607.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.24 (br s, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

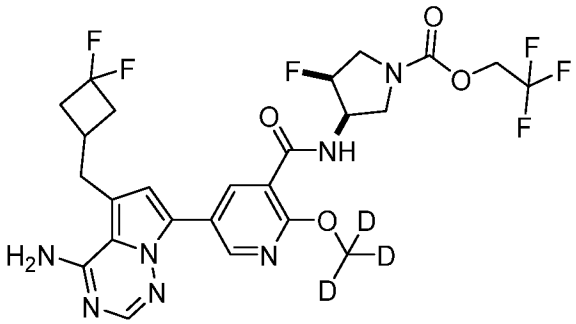
Пример 1547: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 27. Это соединение выделяли в виде смеси диастереомеров (14.2 мг, 69% выход). МС (ЭРИ) m/z 606.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.79 (dd, *J*=18.0, 2.4 Гц, 1H), 8.50 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 0.5H), 5.27 - 5.21 (m, 0.5H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=5.2 Гц, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H).

Пример 1548: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(метокси-d3)никотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



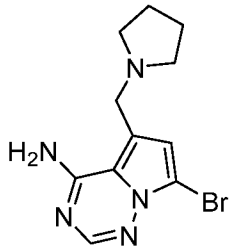
Смесь 5-(4-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамида, 4 TFA (0.030 г, 0.032 ммоль) и основания Хунига (0.039 мл, 0.225 ммоль) в DMF (0.5 мл) обрабатывали 2,2,2-трифторэтил хлорформиатом (7.82 мг, 0.048 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь фильтровали и очищали с помощью

препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент = 31-71% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка = XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A = 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B = 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент = 30-70% B на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока = 20 мл/мин; температура колонки = 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (8.8 мг, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 606.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.67 (m, 6H), 3.40 - 3.31 (m, 2H).

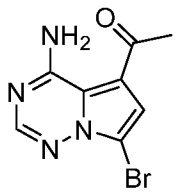
Промежуточное соединение 1: 7-бром-5-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



Смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-N,N-диэтилэтанаминия (100 мг, 0.306 ммоль), пирролидина (43.5 мг, 0.611 ммоль) и основания Хунига (0.107 мл, 0.611 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Образовывался прозрачный желтый раствор. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и высушивали над $MgSO_4$. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-5-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (65 мг, 0.219 ммоль, 72% выход) в виде рыжеватого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 296.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 2: 1-(4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)этан-1-он



A. 1-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)этан-1-он: к смеси 4-амино-N-метокси-N-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамида (100 мг, 0.452 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли метилмагния бромид (0.226 мл, 0.678 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc/гексанами, с получением 1-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)этан-1-она (42 мг, 0.238 ммоль, 53% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 177.3 $(M+H)^+$.

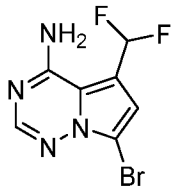
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).

B. к смеси 1-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)этан-1-она (800 мг, 4.54 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли NBS (970 мг, 5.45 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)этан-1-она (900 мг, 3.53 ммоль, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 256.8 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 2.63 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3: 7-бром-5-(дифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



A. 4-Амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбальдегид: смесь (4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (400 мг, 1.646 ммоль), периодинана Десса-Мартина (838 мг, 1.975 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, 30% NaS_2O_3 и водой. Органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc/гексанами, с получением 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбальдегида (350 мг, 1.452 ммоль, 88% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

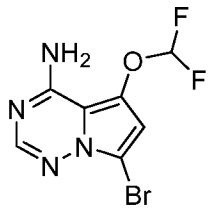
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

B. Смесь 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбальдегида (50 мг, 0.207 ммоль) и DAST (0.137 мл, 1.037 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали $NaHCO_3$ и водой. Органические вещества высушивали над $MgSO_4$ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40% EtOAc/гексанами, с получением 7-бром-5-(дифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (21 мг, 0.080 ммоль, 39% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 264.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.07 - 6.71 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4: 7-бром-5-(дифторметокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



A. 4-Хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфонат: смесь 4-гидроксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (2.5 г, 8.19 ммоль) (WO 2006007468), $POCl_3$ (1.145 мл, 12.28 ммоль) и основания Хунига (1.716 мл, 9.83 ммоль) в $PhCH_3$ (20 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, охлаждали до 0°C и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали $NaHCO_3$, водой и высушивали над $MgSO_4$. Путем фильтрования и концентрирования получали 4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфонат (2.3 г, 7.10 ммоль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.86 - 6.66 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 3H).

B. 7-Бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфонат: смесь 4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (2.2 г, 6.80 ммоль), NBS (1.451 г, 8.15 ммоль) и TFA (0.052 мл, 0.680 ммоль) в THF перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали с

помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc/гексанами, с получением 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (2.1 г, 5.22 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 403.7 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.28 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 3H).

C. 4-(Бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфонат: смесь бис(4-метоксибензил)амина (153 мг, 0.596 ммоль), 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (200 мг, 0.497 ммоль) и основания Хунига (0.174 мл, 0.993 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc/гексанами, с получением 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (100 мг, 0.160 ммоль, 32% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 625.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 4H), 6.87 - 6.74 (m, 4H), 6.35 - 6.30 (m, 1H), 4.77 - 4.74 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.52 - 2.45 (m, 3H).

D. 4-(Бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ол: смесь 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (250 мг, 0.401 ммоль) и 0.5 М метоксида натрия (3.21 мл, 1.604 ммоль) в THF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ола (150 мг, 0.320 ммоль, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 468.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 6.96 - 6.82 (m, 4H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 4H), 3.89 - 3.75 (m, 6H).

E. 7-Бром-5-(дифторметокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: смесь 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ола (130 мг, 0.277 ммоль), этил 2-бром-2,2-дифторацетата (141 мг, 0.692 ммоль) и DBU (0.104 мл, 0.692 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь

разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc/гексанами, с получением 7-бром-5-(дифторметокси)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (120 мг, 0.231 ммоль, 83% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

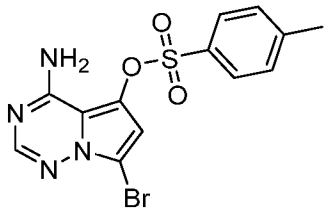
МС (ЭРИ) m/z 520.9 $(M+H)^+$.

F. Смесь 7-бром-5-(дифторметокси)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (140 мг, 0.270 ммоль) в TFA (2 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли 5 мл $NaHCO_3$, и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-5-(дифторметокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (70 мг, 0.251 ммоль, 93% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 278.6 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.32 - 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.57 (m, 1H).

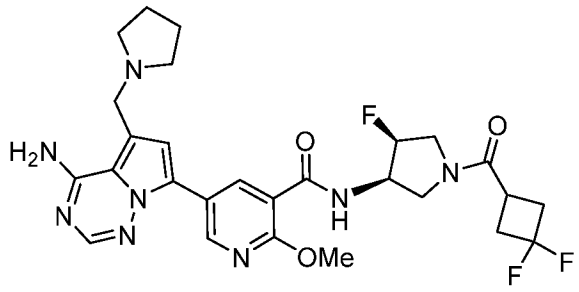
Промежуточное соединение 5: 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфонат



Смесь 7-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (140 мг, 0.348 ммоль) и гидроксида аммония (0.135 мл, 3.48 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением 4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензолсульфоната (130 мг, 0.339 ммоль, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 382.7 $(M+H)^+$.

Пример 1549: 5-{4-амино-5-[(пирролидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1549A: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 1.077 ммоль), 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (250 мг, 1.077 ммоль), основания Хунига (0.565 мл, 3.23 ммоль) и BOP (572 мг, 1.293 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали разбавленной HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением масла, которое затем очищали с помощью 50% EtOAc/гексанов с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.39 г, 0.932 ммоль, 87% выход) в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 440.0, 442.0 (M+Na).

1549B: 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 2 TFA соль: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.39 г, 0.932 ммоль) и TFA (0.718 мл, 9.32 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA соль (0.39 г, 0.902 ммоль, 97% выход) в виде серого масла.

МС (ЭРИ) m/z 317.9, 319.9 $(M+H)^+$.

1549C. 5-бром-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: к смеси 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (2.5 г, 5.78 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (0.945 г, 6.94 ммоль), BOP (3.07 г, 6.94 ммоль) и основание Хунига (3.03 мл, 17.35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали водой, разбавленной HCl и водой. Белое твердое вещество высушивали с получением 5-бром-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (2.3 г, 5.27 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

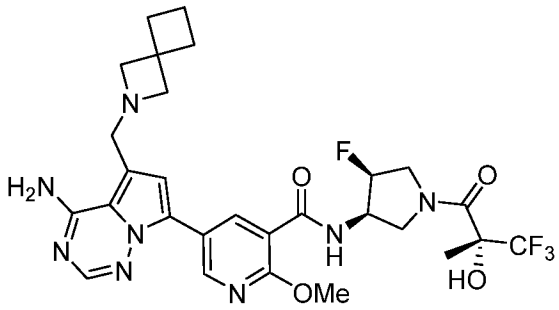
МС (ЭРИ) m/z 437.8 $(M+H)^+$.

1549: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.057 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (17.46 мг, 0.069 ммоль) и ацетата калия (16.87 мг, 0.172 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (4.68 мг, 5.73 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли фосфат калия трехосновный (0.086 мл, 0.172 ммоль), 7-бром-5-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (16.97 мг, 0.057 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (4.68 мг, 5.73 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь затем нагревали в течение еще 6 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 7% B, 7-47% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (20.3 мг, 0.034 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 573.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 3H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.04 (m, 9H), 2.89 - 2.65 (m, 4H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H).

Пример 1550: 5-[4-амино-5-({2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1550A. 5-Бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (1 г, 2.314 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (0.439 г, 2.78 ммоль), основания Хунига (1.212 мл, 6.94 ммоль) и BOP (1.228 г, 2.78 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду к реакционной смеси, и полученный в результате белый осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество высушивали с получением 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (0.9 г, 1.964 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 459.7 $(M+H)^+$.

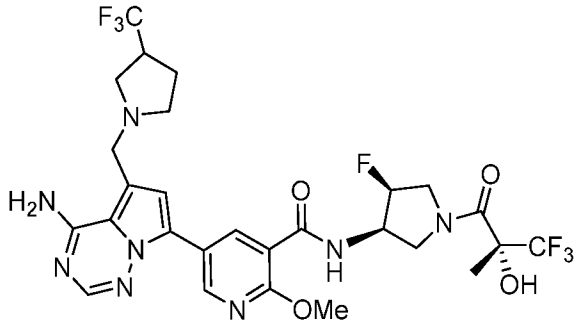
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.66 (m, 5H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 3H).

1550B. 5-[4-Амино-5-({2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид: получали способами, подробно описанными в Примере 1549.

МС (ЭРИ) (m/z) 621.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.88 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.32 (m, 8H), 2.27 - 2.08 (m, 4H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 3H).

Пример 1551: 5-(4-амино-5-{[3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1551A. N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (440 мг, 0.960 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (293 мг, 1.152 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан, и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (450 мг, 0.891 ммоль, 93% выход) в виде коричневого твердого вещества.

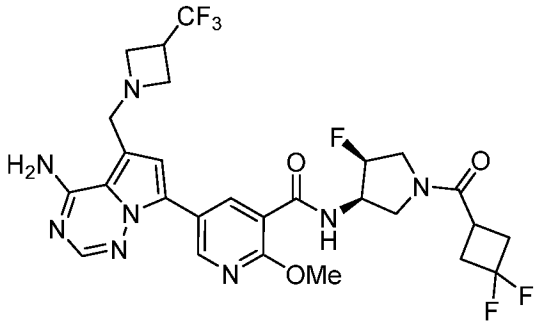
МС (ЭРИ) m/z 423.8 $(M+H)^+$.

1551. Смесь N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (25 мг, 0.049 ммоль), фосфата калия трехосновного (0.074 мл, 0.148 ммоль) и 7-бром-5-((3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (18.02 мг, 0.049 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (4.04 мг, 4.95 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 25% B, 25-65% B за 25 минут, затем 4-минутное

удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (8.9 мг, 0.013 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 663.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.83 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.01 (m, 6H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H).

Пример 1552: 5-(4-амино-5-{[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1552A. N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (1 г, 2.292 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.699 г, 2.75 ммоль) и ацетата калия (0.675 г, 6.88 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (0.187 г, 0.229 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc и затем 10% MeOH/EtOAc, с получением N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (0.7 г, 1.448 ммоль, 63% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

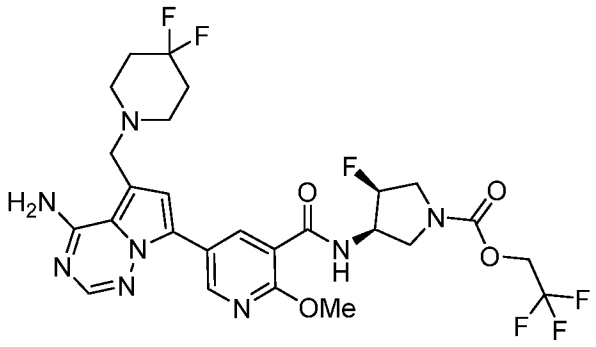
МС (ЭРИ) m/z 401.9 $(M+H)^+$.

1552: смесь N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (25 мг, 0.052 ммоль), 7-бром-5-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (21.73 мг, 0.062 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.078 мл, 0.155 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали потоком азота. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (4.22 мг, 5.17 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 23% B, 23-63% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (8.5 мг, 0.014 ммоль, 26% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 627.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.38 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.55 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.01 - 3.02 (m, 12H), 2.90 - 2.66 (m, 4H).

Пример 1553: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



1553A. 2,2,2-Трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-

метоксиникотинамида, 2 TFA (250 мг, 0.46 ммоль), 2,2,2-трифторэтил карбонохлоридата (113 мг, 0.694 ммоль), основания Хунига (0.101 мл, 0.578 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь затем разбавляли водой. Полученный в результате осадок фильтровали и промывали водой. Смесь затем высушивали с получением твердого вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0.563 ммоль, 97% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 443.8 $(M+H)^+$.

1553B. 2,2,2-Трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилат: смесь 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0.563 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (172 мг, 0.675 ммоль) и ацетата калия (166 мг, 1.689 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (46.0 мг, 0.056 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, с получением 2,2,2-трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества (200 мг, 0.407 ммоль, 73% выход).

МС (ЭРИ) m/z 409.9 $(M+H)^+$.

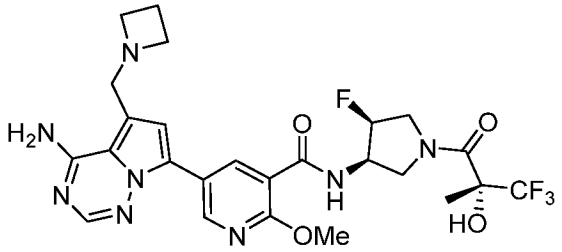
1553: смесь 2,2,2-трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, 0.061 ммоль), 7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (21.14 мг, 0.061 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.092 мл, 0.183 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (4.99 мг, 6.11 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание

при 22% B, 22-52% B за 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (17.2 мг, 0.0272 ммоль, 45% выход).

МС (ЭРИ) m/z 631.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.42 (m, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.48 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.64 (m, 3H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.19 (m, 10H), 2.35 - 1.98 (m, 4H).

Пример 1554: 5-{4-амино-5-[(азетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1554A: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 1.077 ммоль), 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (250 мг, 1.077 ммоль), основания Хунига (0.565 мл, 3.23 ммоль) и BOP (572 мг, 1.293 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали разбавленной HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой. Смесь затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением масла, которое очищали 50% EtOAc/гексанами с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.39 г, 0.932 ммоль, 87% выход) в виде твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 440.0, 442.0 (M+Na).

1554B: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.359 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (109 мг, 0.430 ммоль) и ацетата калия (106 мг, 1.076 ммоль) в диоксане (5

мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (29.3 мг, 0.036 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли фосфат калия трехосновный (0.538 мл, 1.076 ммоль), 5-(азетидин-1-илметил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (101 мг, 0.359 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (29.3 мг, 0.036 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.277 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 541.1 (M+H).

1554C: 5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 3 TFA соль: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.277 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 3 TFA (150 мг, 0.192 ммоль, 69% выход) в виде коричневого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 441.0 $(M+H)^+$.

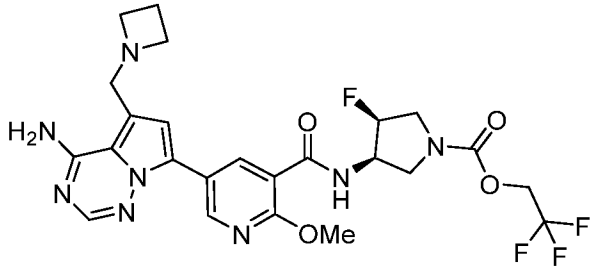
1554: смесь 5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 3 TFA (25 мг, 0.037 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (8.55 мг, 0.054 ммоль), основания Хунига (0.024 мл, 0.135 ммоль) и BOP (23.93 мг, 0.054 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 19% B, 19-59% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор

фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (8.4 мг, 0.014 ммоль, 32% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 581.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.30 - 6.89 (m, 2H), 5.45 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.47 (m, 6H), 3.47 - 3.01 (m, 6H), 2.19 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 3H).

Пример 1555: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(азетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-амидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

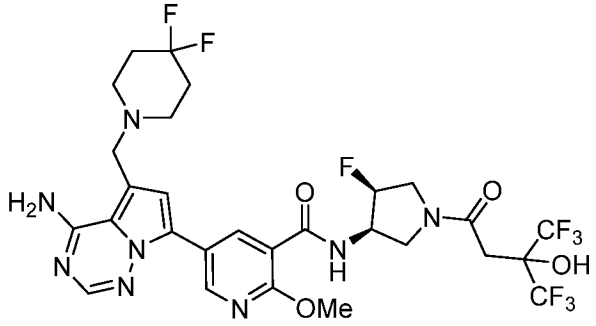


Смесь 5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 3 TFA соль (25 мг, 0.032 ммоль), 2,2,2-трифторэтил карбонохлоридата (11.07 мг, 0.068 ммоль) и основания Хунига (9.91 мкл, 0.057 ммоль) в DMF (0.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 26% B, 26-66% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(азетидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (3.3 мг, 5.32 мкмоль, 9% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 567.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.60 - 8.35 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.92 - 4.54 (m, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.96 - 3.53 (m, 6H), 3.28 - 3.04 (m, 4H), 2.13 - 2.00 (m, 2H).

Пример 1556: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1556A: трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0.837 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (255 мг, 1.004 ммоль) и ацетата калия (246 мг, 2.51 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (68.3 мг, 0.084 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилата (320 мг, 0.688 ммоль, 82% выход) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 327.7 $(M+H)^+$ (сложный эфир бороновой кислоты был гидролизован в процессе ЖХ-МС).

1556B: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (238 мг, 0.688 ммоль), трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамидо)пирролидин-1-карбоксилата (320 мг, 0.688 ммоль) и фосфата калия трехосновного (1.032 мл, 2.063 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид

дихлорметан (56.2 мг, 0.069 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 50% до 100% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.232 ммоль, 34% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 605.2 $(M+H)^+$.

1556C: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 3 TFA соль: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.232 ммоль) и TFA (178 мкл, 2.315 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 3 TFA соль (170 мг, 0.201 ммоль, 87% выход) в виде коричневого твердого вещества.

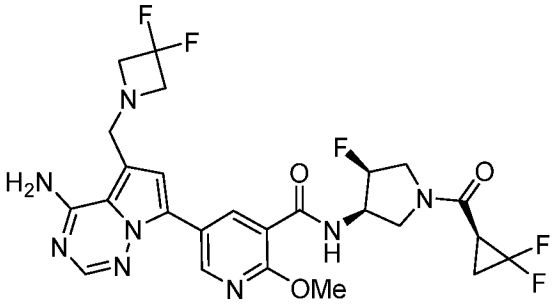
МС (ЭРИ) m/z 505.0 $(M+H)^+$.

1556: смесь 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 3 TFA (25 мг, 0.030 ммоль), 3,3-бис(трифторметил)-3-гидроксипропионовой кислоты (6.68 мг, 0.030 ммоль), основания Хунига (0.015 мл, 0.089 ммоль) и BOP (15.67 мг, 0.035 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 16% B, 16-56% B за 23 минуты, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (14.5 мг, 0.020 ммоль, 69% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 713.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.87 (m, 2H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.65 - 8.49 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 5.51 - 5.20 (m, 1H), 5.02 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 3.26 (m, 17H), 3.09 - 3.05 (m, 2H).

Пример 1557: 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

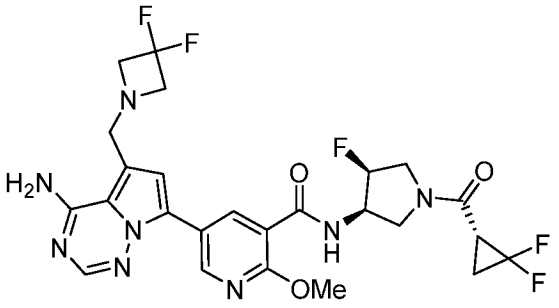


5-(4-Амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (18.5 мг, 0.032 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral AD, 250 мм x 30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 60% CO_2, 40% IPA с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные первыми, объединяли и высушивали с получением 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (5.6 мг, 29.1%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 581.4 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.99 - 8.80 (m, 2H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 5.50 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.59 (m, 1H),, 4.35 - 3.14 (m, 12H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.08 - 1.70 (m, 2H).

Пример 1558: 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

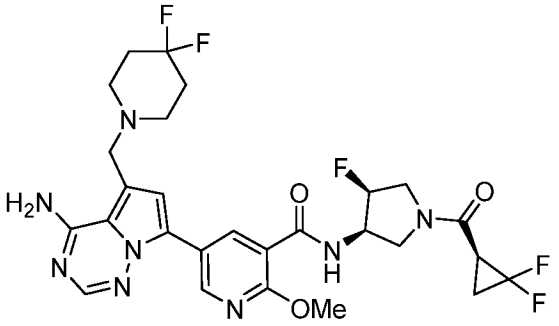


5-(4-Амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (18.5 мг, 0.032 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral AD, 250 мм x 30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 60% CO_2, 40% IPA с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные вторыми, объединяли и высушивали с получением 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (5.9 мг, 31.2%) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия при циклопропане неизвестна.

МС (ЭРИ) m/z 581.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.63 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.96 - 4.60 (m, 1H), 4.23 - 3.56 (m, 11H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.06 - 2.82 (m, 1H), 2.05 - 1.77 (m, 2H).

Пример 1559: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



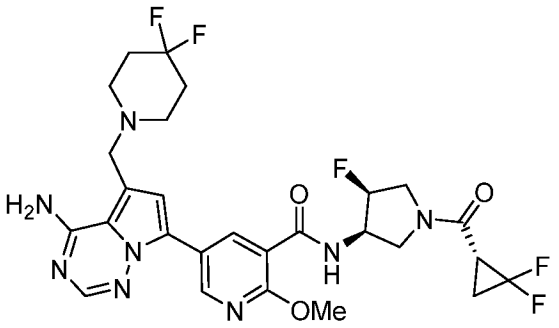
5-(4-Амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (27.5 ммоль, 0.045 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral AJ, 250 мм x 30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 80% CO_2, 20% MeOH с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин.

Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные первыми, объединяли и высушивали с получением 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (9.2 мг, 32.2%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 609.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.38 - 9.10 (m, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 8.62 - 8.46 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.62 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.55 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.10 - 1.75 (m, 6H).

Пример 1560: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

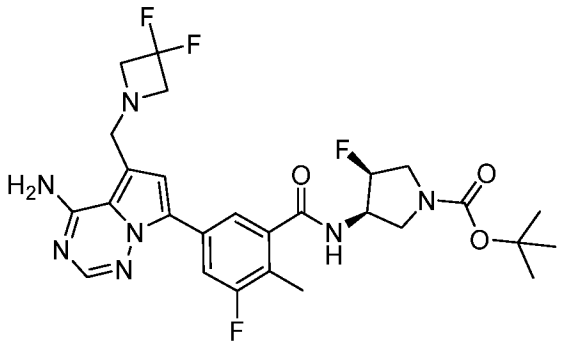


5-(4-Амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид (27.5 ммоль, 0.045 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral AJ, 250 мм x 30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 80% CO_2, 20% MeOH с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные вторыми, объединяли и высушивали с получением 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1R)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (9.2 мг, 33.1%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 609.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.42 - 9.06 (m, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.62 - 8.47 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.46 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.09 - 1.82 (m, 6H).

Пример 1561: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



1561A: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (324 мг, 1.588 ммоль), 5-бром-3-фтор-2-метилбензойной кислоты (370 мг, 1.588 ммоль), основания Хунига (832 мкл, 4.76 ммоль) и BOP (843 мг, 1.905 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали разбавленной HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением масла. Смесь затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 1.264 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 442.9 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.38 - 7.29 (m, 2h), 6.27 - 5.94 (m, 1h), 5.29 - 5.05 (m, 1h), 4.89 - 4.56 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.52 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

1561: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.239 ммоль), ацетата калия (70.2 мг, 0.716 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (72.7 мг, 0.286 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (19.05 мг, 0.024 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли фосфат калия трехосновный (0.358 мл, 0.716 ммоль), 7-бром-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (76 мг, 0.239 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (19.05 мг, 0.024

ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. После нагревания до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (55 мг, 0.095 ммоль, 40% выход) в виде коричневого твердого вещества.

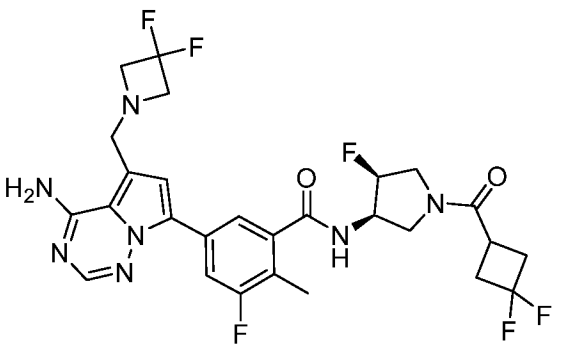
МС (ЭРИ) m/z 578.2 $(M+H)^+$.

10 мг полученного выше вещества очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 33% B, 33-73% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (9.4 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 578.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 1H), 5.36 - 5.15 (m, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.78 - 3.13 (m, 8H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 9H).

Пример 1562: 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид



1562A: 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, 2 TFA соль: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (45 мг, 0.078 ммоль) и TFA (0.1 мл, 1.298 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA (45 мг, 0.064 ммоль, 82% выход) в виде коричневого твердого вещества.

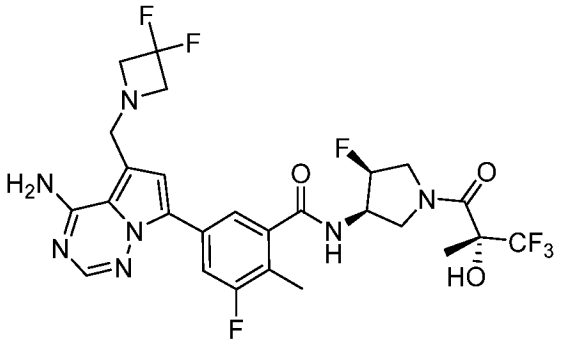
МС (ЭРИ) m/z 478.1 $(M+H)^+$.

1562: смесь 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA (15 мг, 0.021 ммоль), 2,2-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (2.89 мг, 0.021 ммоль), основания Хунига (0.013 мл, 0.076 ммоль) и BOP (13.46 мг, 0.030 ммоль) в DMF (0.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 20% B, 20-60% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-3-фтор-2-метилбензамида (10.2 мг, 0.017 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 596.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.72 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.05 (m, 9H), 2.94 - 2.67 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 3H).

Пример 1563: 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-3-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид

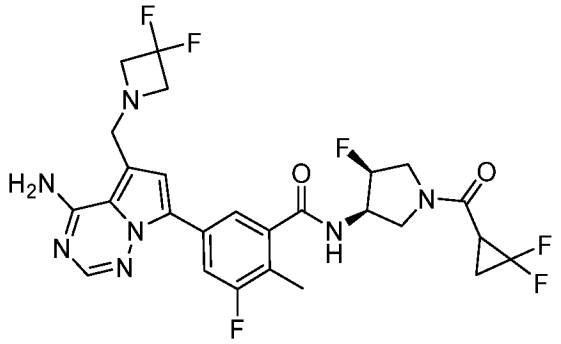


Данное соединение получали способами, подробно описанными в Примере 1562.

МС (ЭРИ) m/z 618.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.27 (m, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 3H).

Пример 1564: 5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-3-фтор-2-метилбензамид

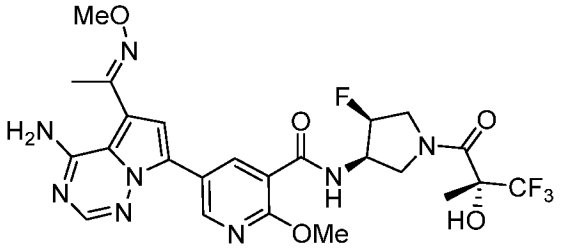


Данное соединение получали способами, подробно описанными в Примере 1562.

МС (ЭРИ) m/z 582.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.72 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 5.49 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.24 (m, 7H), 3.14 - 2.85 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.76 (m, 2H).

Пример 1565: 5-{4-амино-5-[(1Z)-1-(метоксиимино)этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

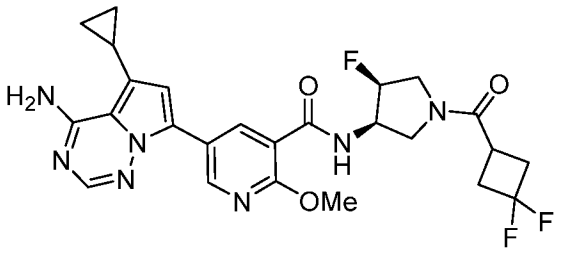


Смесь 5-(5-ацетил-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (15 мг, 0.027 ммоль) и O-метилгидроксиламина (6.38 мг, 0.136 ммоль) в MeOH (0.32 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 21% B, 21-61% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((Z)-1-(метоксиимино)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (7 мг, 0.012 ммоль, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 583.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.63 - 9.48 (m, 1H), 9.03 - 8.91 (m, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 3.12 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H).

Пример 1566: 5-{4-амино-5-циклопропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1566A: 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь

5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (50 мг, 0.102 ммоль) и NBS (21.82 мг, 0.123 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли водой, и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали $NaHCO_3$ и водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, с получением 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (20 мг, 0.035 ммоль, 34% выход) в виде целевого соединения.

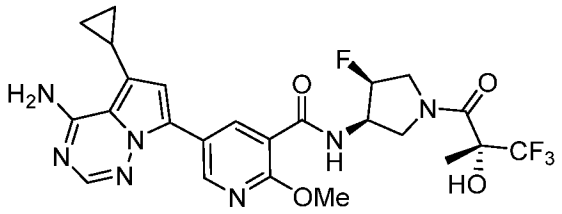
МС (ЭРИ) m/z 570.0 $(M+H)^+$.

1566: смесь циклопропилбороновой кислоты (18.14 мг, 0.211 ммоль), 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (20 мг, 0.035 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.070 мл, 0.141 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. К этой смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (5.75 мг, 7.04 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 24% B, 24-64% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-циклопропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (2.2 мг, 3.63 мкмоль, 10% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 530.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 1H), 6.93 - 6.73 (m, 1H), 5.54 - 5.14 (m, 1H), 4.93 - 4.52 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 2.97 (m, 5H), 2.90 - 2.71 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.78 - 0.63 (m, 2H).

Пример 1567: 5-{4-амино-5-циклопропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1567A: 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (230 мг, 0.450 ммоль) и NBS (96 мг, 0.540 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали $NaHCO_3$, водой и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, с получением 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (200 мг, 0.339 ммоль, 75% выход) в виде целевого соединения.

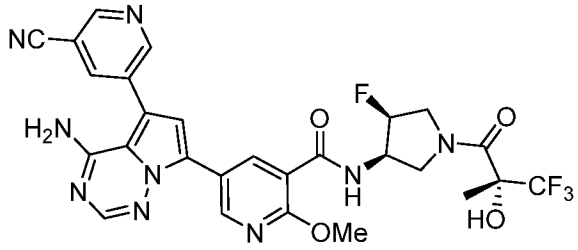
МС (ЭРИ) m/z 591.9 $(M+H)^+$.

1567: смесь трициклогексилфосфина (1.188 мг, 4.23 мкмоль), циклопропилбороновой кислоты (18.19 мг, 0.212 ммоль) и 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.042 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли $Pd(OAc)_2$ (0.475 мг, 2.117 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 11% B, 11-51% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-циклопропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-

((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (13.4 мг, 0.023 ммоль, 54% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 552.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.45 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.28 (m, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.63 (m, 2H).

Пример 1568: 5-[4-амино-5-(5-цианопиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

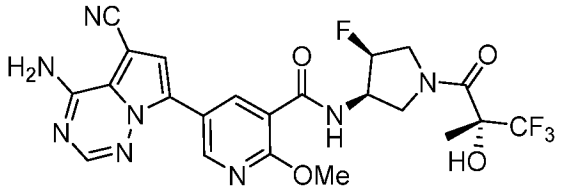


Смесь (5-цианопиридин-3-ил)бороновой кислоты (6.26 мг, 0.042 ммоль), 5-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (25 мг, 0.042 ммоль) и Na_2CO_3 (0.064 мл, 0.127 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (4.89 мг, 4.23 мкмоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% B, 15-55% B за 25 минут, затем 7-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(5-цианопиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (5.1 мг, 8.19 мкмоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 614.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.93 (m, 3H), 8.90 - 8.80 (m, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 5.43 - 5.14 (m,

1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.11 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 3H).

Пример 1569: 5-{4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1569A: 5-(4-амино-5-иодопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (70 мг, 0.137 ммоль) и NIS (30.8 мг, 0.137 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали $NaHCO_3$, водой и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, с получением 5-(4-амино-5-иодопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (75 мг, 0.118 ммоль, 86% выход) в виде целевого соединения.

МС (ЭРИ) m/z 638.0 $(M+H)^+$.

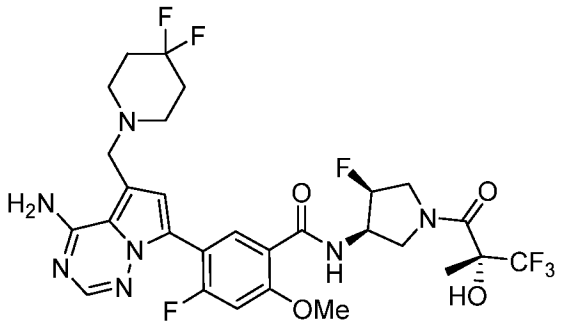
1569: смесь 5-(4-амино-5-иодопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0.047 ммоль) и дицианоцинка (11.05 мг, 0.094 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) хорошо дегазировали вакуумом и азотом (3 х). К смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (4.31 мг, 4.71 мкмоль), [1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (6.89 мг, 9.41 мкмоль) и цинк (0.923 мг, 0.014 ммоль). Желтый гетерогенный раствор дегазировали (3х), погружали в масляную баню при 150°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 14% B, 14-54% B за 22 минуты, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока:

20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (3.8 мг, 6.43 мкмоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 537.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.31 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 3H).

Пример 1570: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксибензамид



1570A: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 5-бром-4-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1 г, 4.02 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.820 г, 4.02 ммоль), основания Хунига (2.104 мл, 12.05 ммоль) и BOP (2.131 г, 4.82 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду, и полученный в результате белый осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество высушивали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1 г, 2.297 ммоль, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 459.7$(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.44 - 8.24 (m, 1H), 8.10 - 7.82 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 5.36 - 5.09 (m, 1H), 4.78 - 4.43 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.79 - 3.07 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 9H).

1570B: трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(4-фтор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-

(5-бром-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1.838 ммоль), ацетата калия (541 мг, 5.51 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (607 мг, 2.389 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (150 мг, 0.184 ммоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(4-фтор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1.244 ммоль, 68% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 446.0 $(M+H)^+$.

1570C: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(4-фтор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0.352 ммоль), 7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (122 мг, 0.352 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.529 мл, 1.057 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (28.8 мг, 0.035 ммоль), и смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.241 ммоль, 69% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 622.3 $(M+H)^+$.

1570D: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксибензамид, 2 TFA: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метоксибензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.241 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-

ил)-2-метоксибензамида, 2 TFA (150 мг, 0.200 ммоль, 83% выход) в виде коричневого твердого вещества.

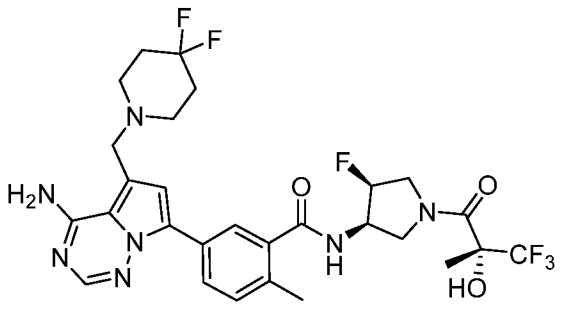
МС (ЭРИ) m/z 555.1 $(M+H)^+$.

1570: смесь 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксибензамида, 2 TFA (23 мг, 0.031 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (4.85 мг, 0.031 ммоль), BOP (13.57 мг, 0.031 ммоль) и основания Хунига (0.021 мл, 0.123 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 25% B, 25-65% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксибензамида (8.8 мг, 0.013 ммоль, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 662.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.43 - 9.05 (m, 1H), 8.51 - 8.22 (m, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.36 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 3.50 (m, 9H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.61 - 1.44 (m, 3H).

Пример 1571: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид



1571A: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1 г,

4.90 ммоль), 5-бром-2-метилбензойной кислоты (1.053 г, 4.90 ммоль), основания Хунига (2.57 мл, 14.69 ммоль) и BOP (2.60 г, 5.88 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду к реакционной смеси. Полученный в результате осадок фильтровали и промывали водой. Осадок высушивали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1.8 г, 4.49 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 424.8 (M+Na).

1571B: трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.5 г, 1.246 ммоль), ацетата калия (0.367 г, 3.74 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.411 г, 1.620 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (0.102 г, 0.125 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1.115 ммоль, 90% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 471.1$(M+H)^+$.

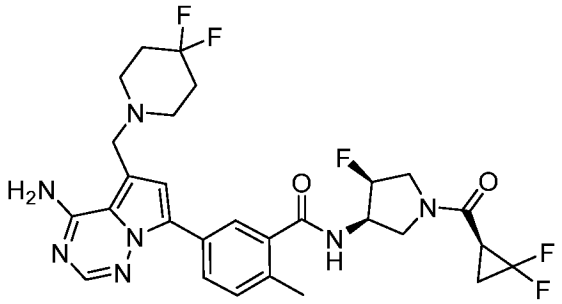
1571C: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0.446 ммоль), 7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (154 мг, 0.446 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.669 мл, 1.338 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (36.4 мг, 0.045 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.238 ммоль, 53% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 588.3 $(M+H)^+$.

1571D: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, 2 TFA: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.238 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA (150 мг, 0.210 ммоль, 88% выход) в виде коричневого масла.
МС (ЭРИ) m/z 488.1 $(M+H)^+$.

1571: смесь 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA (20 мг, 0.028 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (4.42 мг, 0.028 ммоль), BOP (14.83 мг, 0.034 ммоль) и основания Хунига (0.020 мл, 0.112 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли несколько капель гидроксида аммония, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 32% B, 32-72% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метилбензамида (10.6 мг, 0.017 ммоль, 59% выход).
МС (ЭРИ) m/z 628.2 $(M+H)^+$.
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.47 - 8.99 (m, 1H), 8.84 - 8.52 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 6.82 (m, 2H), 5.45 - 5.09 (m, 1H), 4.74 - 4.45 (m, 1H), 4.46 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 3.15 (m, 5H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.65 - 1.41 (m, 3H).

Пример 1572: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид

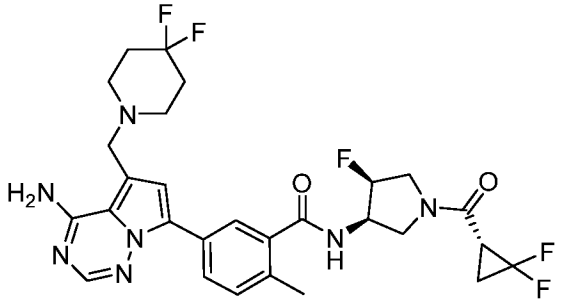


5-(4-Амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид (9 мг, 0.015 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral IC, 250 мм x 21 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 60% CO_2, 40% IPA-ACN, 50-50 с 0.1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные первыми, объединяли и высушивали с получением 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-[(1S)-2,2-дифторциклопропанкарбонил]-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамида (2.7 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 592.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.47 - 9.04 (m, 1H), 8.81 - 8.51 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.52 - 5.08 (m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.56 (m, 6H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.11 - 1.72 (m, 6H).

Пример 1573: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид



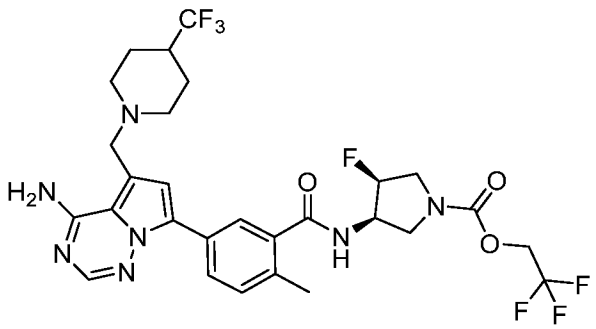
5-(4-Амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид (9 мг, 0.015 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC при следующих условиях: прибор Waters 100, колонка: Chiral IC, 250 мм x 21 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза 60% CO_2, 40% IPA-ACN, 50-50 с 0.1% DEA; скорость потока: 60

мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Пики, элюированные вторыми, объединяли и высушивали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида (3 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 592.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.47 - 9.04 (m, 1H), 8.81 - 8.51 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.52 - 5.08 (m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.56 (m, 6H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.11 - 1.72 (m, 6H).

Пример 1574: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-[5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



1574A: 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, соль TFA: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0.748 ммоль) и TFA (288 мкл, 3.74 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, соль TFA (300 мг, 0.723 ммоль, 97% выход) в виде коричневого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 300.8 $(M+H)^+$.

1574B: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 5-бром-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, TFA (300 мг, 0.723 ммоль), 2,2,2-трифторэтил карбонохлоридата (141 мг, 0.867 ммоль) и основания Хунига (0.252 мл, 1.445 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь затем разбавляли водой. Полученный в результате осадок отфильтровывали и промывали водой. Его затем высушивали с получением твердого вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-

метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0.585 ммоль, 81% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 428.8 $(M+H)^+$.

1574C: 2,2,2-трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилат: смесь 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-бром-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.234 ммоль), ацетата калия (68.9 мг, 0.702 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (77 мг, 0.304 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (19.12 мг, 0.023 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением 2,2,2-трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.169 ммоль, 72% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

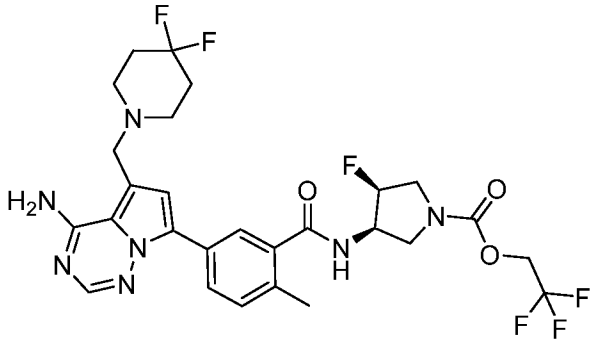
МС (ЭРИ) m/z 475.1 $(M+H)^+$.

1574: смесь 2,2,2-трифторэтил (3S,4R)-3-фтор-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (25 мг, 0.053 ммоль), 7-бром-5-((4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (19.94 мг, 0.053 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.079 мл, 0.158 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf) – дихлорметан (4.30 мг, 5.27 мкмоль), и реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 34% B, 34-74% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (9.2 мг, 0.013 ммоль, 25% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 646.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.58 - 9.18 (m, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 4H), 4.01 - 3.58 (m, 6H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 2H).

Пример 1575: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

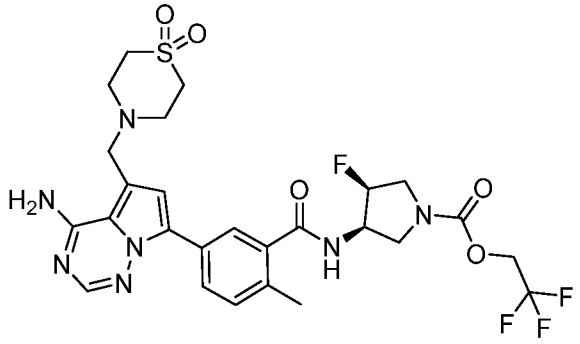


Данное соединение получали способами, подробно описанными в Примере 1574.

МС (ЭРИ) m/z 614.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.60 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.86 - 4.50 (m, 3H), 4.07 - 3.24 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 1.94 (m, 4H).

Пример 1576: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

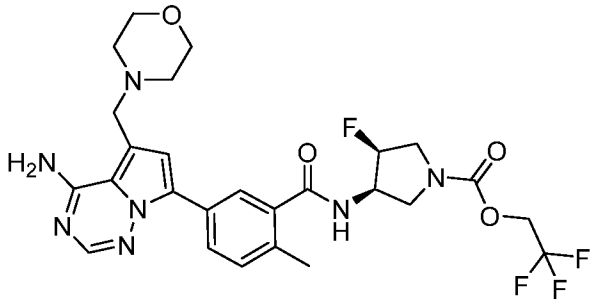


Данное соединение получали способами, подробно описанными в Примере 1574.

МС (ЭРИ) m/z 628.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.58 (m, 1H), 8.20 - 7.86 (m, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 5.50 - 5.18 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.55 (m, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 3H).

Пример 1577: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-{4-амино-5-[(морфолин-4-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

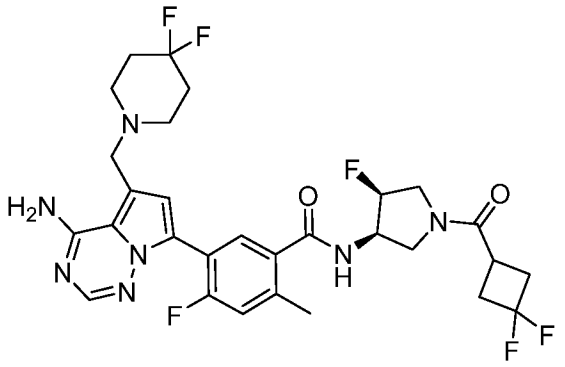


Данное соединение получали способами, подробно описанными в Примере 1574.

МС (ЭРИ) m/z 580.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.78 - 8.56 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.55 (m, 3H), 4.11 - 3.55 (m, 6H), 3.54 - 3.24 (m, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 4H).

Пример 1578: 5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид



1578A: метил 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат: смесь метил 4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (127 мг, 0.433 ммоль), 7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0.433 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.650 мл, 1.300 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (35.4 мг, 0.043 ммоль), и реакцию дегазировали и снова заполняли N_2. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексанами, с получением метил 5-(4-амино-5-((4,4-

дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (130 мг, 0.300 ммоль, 69% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 434.1 $(M+H)^+$.

1578B: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойная кислота: смесь метил 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (130 мг, 0.300 ммоль) и NaOH (1.500 мл, 1.500 ммоль) в MeOH (5 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH=5 с использованием 1 н. HCl. Полученный в результате белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Смесь затем высушивали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (118 мг, 0.281 ммоль, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 420.0 $(M+H)^+$.

1578C: трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: смесь 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (118 мг, 0.281 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (57.4 мг, 0.281 ммоль), основания Хунига (0.147 мл, 0.844 ммоль) и BOP (149 мг, 0.338 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду к реакционной смеси. Полученный в результате осадок фильтровали и промывали водой. Смесь затем высушивали с получением трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.248 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 606.4 $(M+H)^+$.

1578D: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамид, 2 TFA: смесь трет-бутил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.248 ммоль) в TFA (1 мл, 12.98 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-

фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA (180 мг, 0.245 ммоль, 99% выход) в виде коричневого твердого вещества.

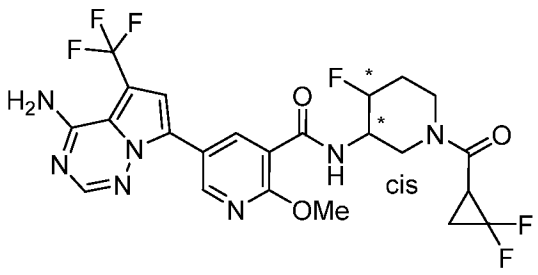
МС (ЭРИ) m/z 506.3 $(M+H)^+$.

1578: смесь 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензамида, 2 TFA соль (20 мг, 0.027 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (3.71 мг, 0.027 ммоль), BOP (14.47 мг, 0.033 ммоль) и основания Хунига (0.019 мл, 0.109 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли несколько капель гидроксида аммония и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 25% B, 25-65% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензамида (9.6 мг, 0.015 ммоль, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 624.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.41 - 9.00 (m, 1H), 8.73 - 8.56 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.43 (m, 1H), 4.10 - 3.48 (m, 7H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H).

Пример 1579: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпиперидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



1579A: трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (61.8 мг, 0.283 ммоль), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (100 мг, 0.283 ммоль), основания Хунига (0.148 мл, 0.849 ммоль) и BOP (150 мг, 0.340 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду к реакционной смеси. Белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Смесь затем высушивали с получением трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.253 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 559.3 (M+2Na).

1579B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид, 2 TFA: смесь трет-бутил 3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.253 ммоль), TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA соль (140 мг, 0.205 ммоль, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 454.2 $(M+H)^+$.

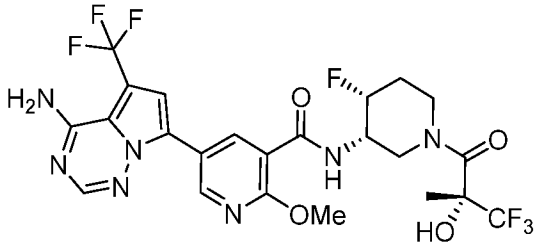
1579: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (20 мг, 0.029 ммоль), 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (3.58 мг, 0.029 ммоль), BOP (15.58 мг, 0.035 ммоль) и основания Хунига (0.021 мл, 0.117 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли несколько капель гидроксида аммония и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 23% B, 23-63% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2,2-дифторциклопропан-1-

карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (7.9 мг, 0.013 ммоль, 46% выход). Соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

МС (ЭРИ) m/z 558.1 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.78 мин.

Пример 1580: 5-[4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3S,4R)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пиперидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

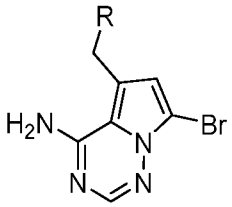


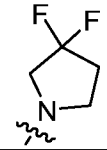
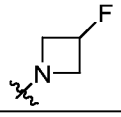
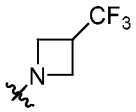
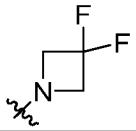
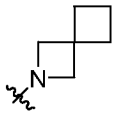
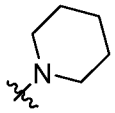
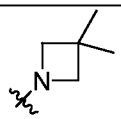
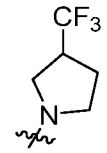
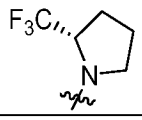
Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (20 мг, 0.029 ммоль), (R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропропановой кислоты (4.64 мг, 0.029 ммоль), BOP (15.58 мг, 0.035 ммоль) и основания Хунига (0.021 мл, 0.117 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли несколько капель гидроксида аммония, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 23% B, 23-63% B за 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,4R)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (2.5 мг, 4.15 мкмоль, 14% выход). Абсолютная стереохимия пиперидина обозначена произвольно.

МС (ЭРИ) m/z 594.1 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 2.48 мин.

Таблица 56. Промежуточные соединения в Таблице 56 получали способами, подробно изложенными для 7-бром-5-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина.



Промежуточное соединение	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона
6	7-бром-5-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		333.8
7	7-бром-5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		299.8
8	5-(азетидин-1-илметил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		281.7, 283.7
9	7-бром-5-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		351.7
10	7-бром-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		319.8
11	5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		323.8, 325.1
12	7-бром-5-(пиперидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		311.8
13	7-бром-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		309.9
14	7-бром-5-((3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		365.8
15	(S)-7-бром-5-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		363.7

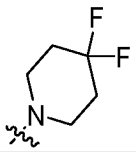
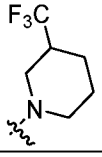
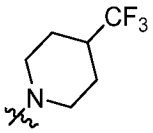
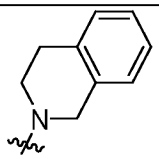
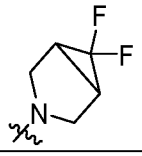
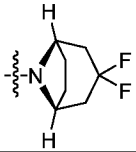
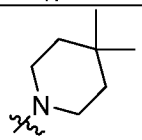
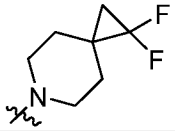
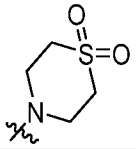
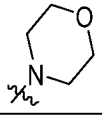
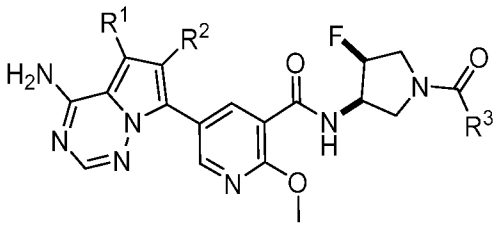
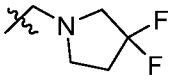
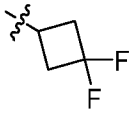
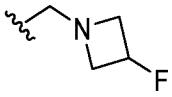
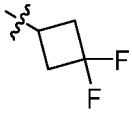
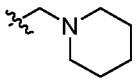
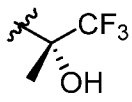
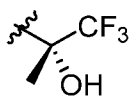
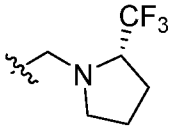
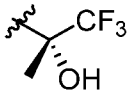
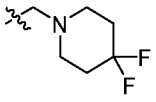
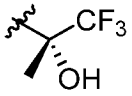
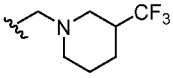
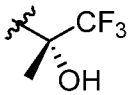
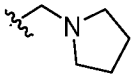
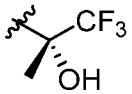
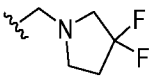
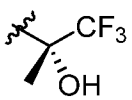
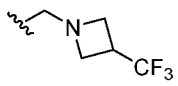
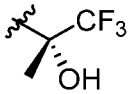
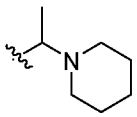
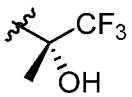
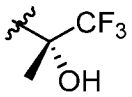
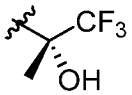
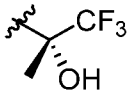
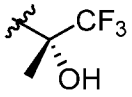
Промежуточное соединение	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона
16	7-бром-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		347.7
17	7-бром-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		377.8
18	7-бром-5-((4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		377.8, 379.8
19	7-бром-5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		347.7
20	7-бром-5-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		343.7, 345.7
21	7-бром-5-(((1R,5S)-3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		371.7, 373.7
22	7-бром-5-((4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		337.7, 339.7
23	7-бром-5-((4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		371.8, 373.8
24	4-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)тиоморфолин 1,1-диоксид		360.0, 362.0
25	7-бром-5-(морфолинометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин		312.0, 314.0

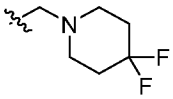
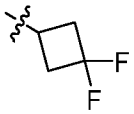
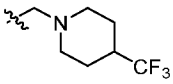
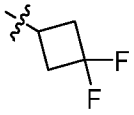
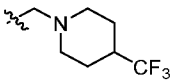
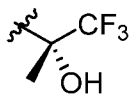
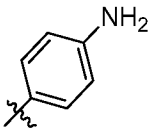
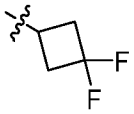
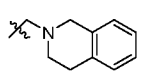
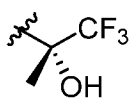
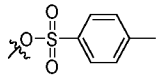
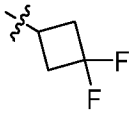
Таблица 57. Соединения в Таблице 57 получали способами, подробно изложенными в Примерах 1549, 1550, 1551, 1562 и 1563. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.

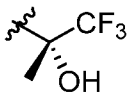
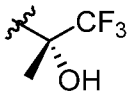
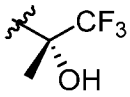
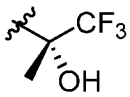
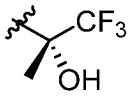
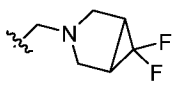
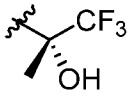


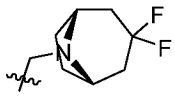
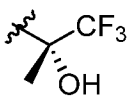
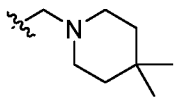
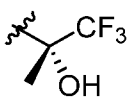
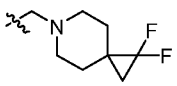
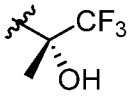
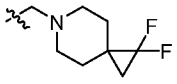
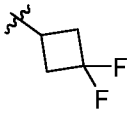
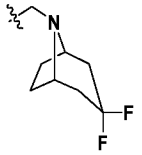
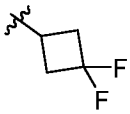
Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1581	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		609.2
1582	5-{4-амино-5-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		577.2
1583	5-{4-амино-5-[(пиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		609.2
1584	5-{4-амино-5-[(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		609.2

Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1585	5-(4-амино-5-{[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		663.2
1586	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		645.2
1587	5-(4-амино-5-{[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		677.2
1588	5-{4-амино-5-[(пирролидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		595.2
1589	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		631.2

Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1590	5-(4-амино-5-{[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		649.2
1591	5-{4-амино-5-[1-(пиперидин-1-ил)этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		623.2
1592	5-{5-ацетил-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		554.1.
1593	5-{4-амино-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		526.1
1594	5-{4-амино-5-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		546.1
1595	5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	H		512.2

Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1596	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		623.2
1597	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		655.2
1598	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		677.2
1599	5-[4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		581.2
1600	5-{4-амино-5-[(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		657.2
1601	4-амино-7-(5-{[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамоил}-6-метоксипиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил 4-метилбензол-1-сульфонат		H		660.1

Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1602	5-[4-амино-5-(дифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		562.1
1603	5-{4-амино-6-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид	H	F		530.1
1604	5-{4-амино-5-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		542.1
1605	5-{4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		530.0
1606	5-[4-амино-5-(дифторметокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		578.1
1607	5-[4-амино-5-({6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		643.1

Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1608	5-(4-амино-5-{[(1R,5S)-3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		671.2
1609	5-{4-амино-5-[(4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		637.2
1610	5-[4-амино-5-({1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		671.2 ЖХ-МС RT 2.18 мин (Method1)
1611	5-[4-амино-5-({1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		649.2
1612	5-(4-амино-5-{[(1R,5S)-3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		H		649.2

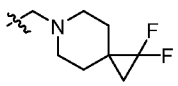
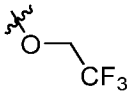
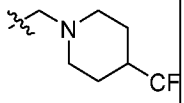
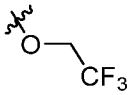
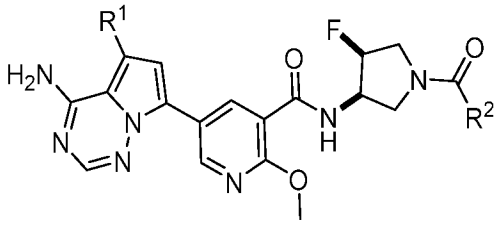
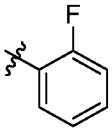
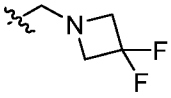
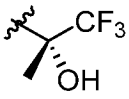
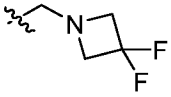
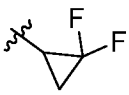
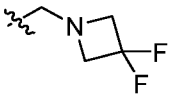
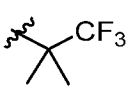
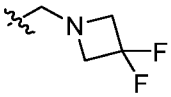
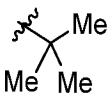
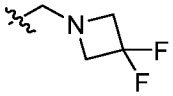
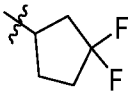
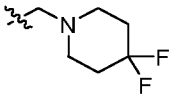
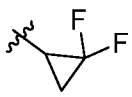
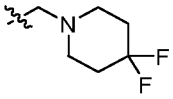
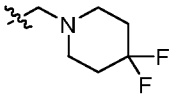
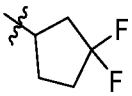
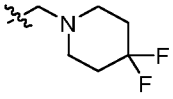
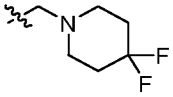
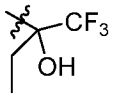
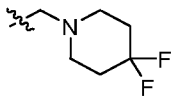
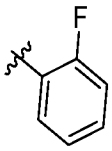
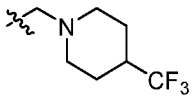
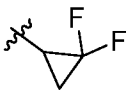
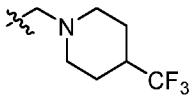
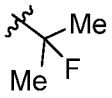
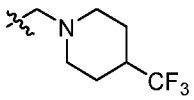
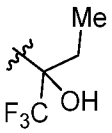
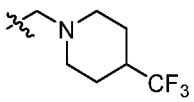
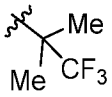
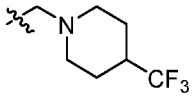
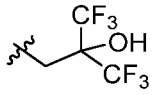
Пример	Наименование	R^1	R^2	R^3	Наблюдаемая в МС масса иона
1613	2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-{5-[4-амино-5-({1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-2-метоксипиридин-3-амидо}-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		H		657.2
1614	2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-[5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-амидо]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат		H		663.1

Таблица 58. Соединения в Таблице 58 получали способами, подробно изложенными в Примерах 1554 и 1556. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона
1615	5-{4-амино-5-[(азетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			563.2
1616	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			617.2
1617	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			581.2
1618	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			615.2
1619	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			561.2

1620	5-{4-амино-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			609.2
1621	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			609.2
1622	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			643.2
1623	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклопентанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			637.2
1624	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			593.2
1625	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			659.2 ЖХ-МС, RT 1.54 мин (Метод 2)

1626	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			627.2
1627	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			641.1
1628	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			625.1
1629	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			691.2 ЖХ-МС RT 2.3 мин (Метод 2)
1630	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			675.2
1631	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			745.2 ЖХ-МС RT 2.52 мин (Метод 1)

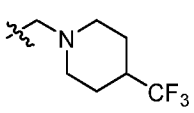
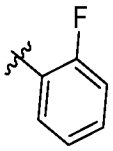
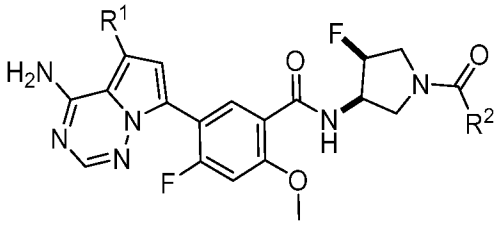
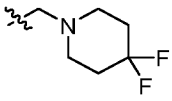
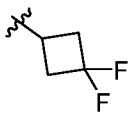
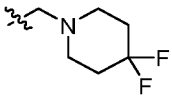
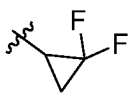
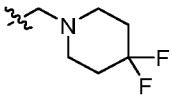
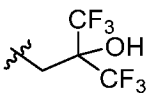
1632	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			659.2

Таблица 59. Соединения в Таблице 59 получали способами, подробно изложенными в Примере 1570. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона
1633	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид			640.2
1634	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид			626.2 ЖХ-МС RT 1.55 мин (Метод 2)
635	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид			730.1

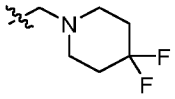
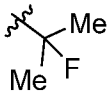
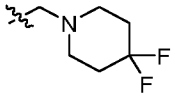
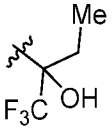
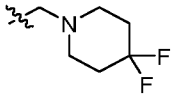
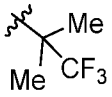
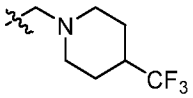
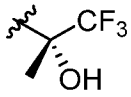
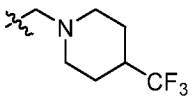
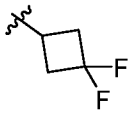
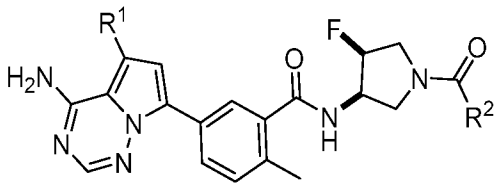
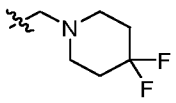
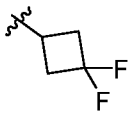
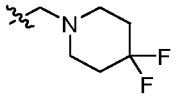
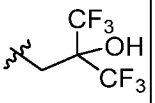
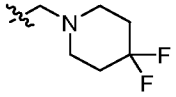
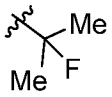
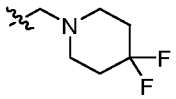
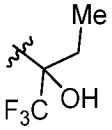
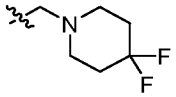
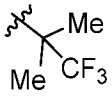
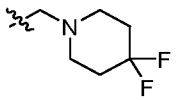
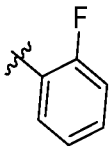
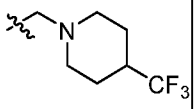
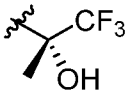
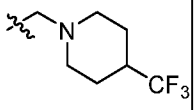
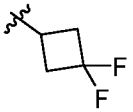
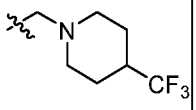
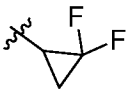
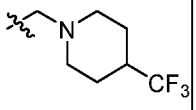
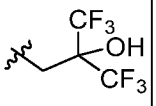
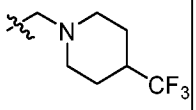
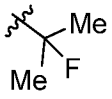
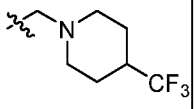
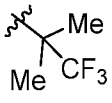
1636	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид			610.2
1637	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид			676.2
1638	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид			660.2
1639	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамид			694.2
1640	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метоксибензамид			672.2

Таблица 60. Соединения в Таблице 60 получали способами, подробно изложенными в Примере 1571. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».


R1
H2N
N
N
N
O
N
H
F
N
O
R2

Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона
1641	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			606.2
1642	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			696.2
1643	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			576.2
1644	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			642.2 ЖХ-МС, RT 1.51 мин (Метод 2)
1645	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			626.2
1646	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			610.2

1647	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			660.2
1648	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			638.2
1649	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			624.2
1650	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			728.2 ЖХ-МС, RT 2.44 мин (Метод 1)
1651	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			608.2
1652	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			658.2

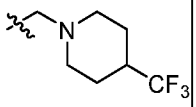
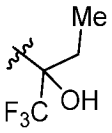
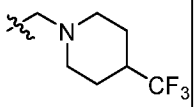
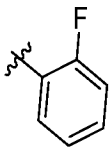
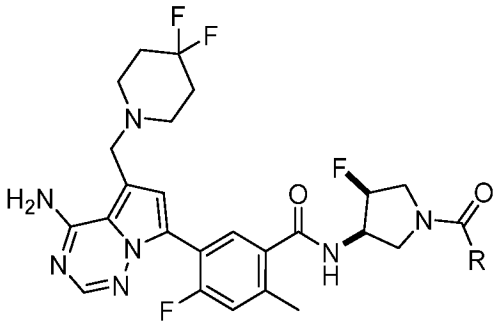
1653	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[2-гидрокси-2-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			ЖХ-МС, RT 1.46 мин (Метод 1)
1654	5-(4-амино-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фторбензоил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид			642.2

Таблица 61. Соединения в Таблице 61 получали способами, подробно изложенными в Примере 1578. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



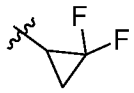
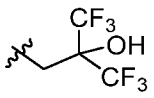
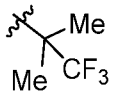
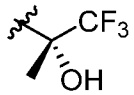
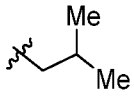
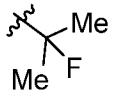
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона
1655	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[(3R,4S)-1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-фтор-2-метилбензамид		610.2 ЖХ-МС, RT 2.03 мин (Метод 1)
1656	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		714.2
1657	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		644.2
1658	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		646.2
1659	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		590.3
1660	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-4-фтор-N-[(3R,4S)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метилбензамид		594.2

Таблица 62. Данные ЯМР для отдельных Примеров изТаблиц 57-61

Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1581	9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.80 - 8.63 (m, 1H), 8.63 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 7.89 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 3.07 (m, 14H), 2.88 - 2.61 (m, 4H), 2.46 - 2.24 (m, 2H)
1582	9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 5.60 - 5.18 (m, 2H), 4.88 - 4.60 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.23 (m, 6H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.92 - 2.68 (m, 4H)

Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1583	9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.67 (m, 1H), 8.62 - 8.40 (m, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.82 - 4.20 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.25 (m, 7H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 1.60 - 1.36 (m, 7H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)
1584	9.02 - 8.81 (m, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.64 - 8.42 (m, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.55 (m, 4H), 3.44 - 3.29 (m, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)
1585	8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.91 (m, 1H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 5H), 3.95 - 3.11 (m, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 3H)
1586	8.97 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.26 (m, 10H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 3H)
1587	9.34 - 9.10 (m, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.86 - 8.71 (m, 1H), 8.60 - 8.42 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.99 - 3.26 (m, 6H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.28 (m, 1H)
1588	9.00 - 8.88 (m, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.56 (m, 3H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.03 (m, 8H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 3H)
1589	8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.64 - 8.44 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 1H), 4.15 - 2.74 (m, 13H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H)
1590	9.10 - 8.88 (m, 1H), 8.82 - 8.65 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 5.48 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.30 (m, 11H), 1.59 - 1.46 (m, 3H)
1591	10.19 - 9.95 (m, 1H), 9.09 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.61 - 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.19 - 6.93 (m, 2H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 2.98 (m, 4H), 2.75 - 2.51 (m, 4H), 1.61 - 1.41 (m, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 3H)
1592	9.80 - 9.41 (m, 1H), 9.09 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.72 (m, 1H), 7.19 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 2.92 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H)
1593	8.99 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.38 (m, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.25 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 3H)
1594	8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.03 (m, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 3H)
1595	9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.80 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.13 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 3H)

Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1596	9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 1H), 4.89 - 4.55 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.02 (m, 11H), 2.88 - 2.67 (m, 4H), 2.33 - 2.03 (m, 4H)
1597	9.55 - 9.21 (m, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.58 - 8.37 (m, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.57 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.13 (m, 7H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.65 (m, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H)
1598	9.57 - 9.17 (m, 1H), 9.02 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.57 - 8.38 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 3.24 (m, 9H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 2H)
1599	9.09 - 8.92 (m, 1H), 8.92 - 8.75 (m, 1H), 8.63 - 8.43 (m, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 2H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.44 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 4.02 - 3.07 (m, 5H), 2.91 - 2.66 (m, 4H)
1600	9.62 - 9.31 (m, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 1H), 8.88 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 4H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.09 (m, 7H), 2.94 - 2.76 (m, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 3H)
1601	8.92 - 8.80 (m, 1H), 8.75 - 8.61 (m, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.08 (m, 5H), 2.91 - 2.65 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 3H)
1602	9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 4.00 - 3.10 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 3H)
1603	9.06 - 8.75 (m, 1H), 8.75 - 8.58 (m, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.71 (m, 2H), 6.99 - 6.63 (m, 1H), 5.39 - 5.13 (m, 1H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.29 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 3H)
1604	9.09 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 1H), 7.96 - 7.64 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 1H), 6.69 - 6.37 (m, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.22 (m, 6H), 1.61 - 1.42 (m, 3H)
1605	8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.85 - 8.73 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.18 (m, 3H), 1.59 - 1.49 (m, 3H)
1606	9.02 - 8.84 (m, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.37 - 6.99 (m, 3H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.06 (m, 3H), 1.60 - 1.44 (m, 3H)
1607	8.97 - 8.85 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.35 (m, 10H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 3H)
1608	9.61 - 9.33 (m, 1H), 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.61 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 5.46 - 5.16 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.99 - 3.11 (m, 5H), 2.22 - 1.97 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 3H)

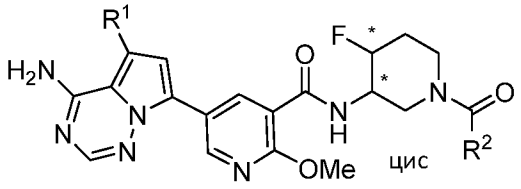
Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1609	10.01 - 9.74 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 1H), 7.19 - 6.94 (m, 2H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.99 - 3.26 (m, 7H), 1.60 - 1.51 (m, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 4H), 1.01 - 0.84 (m, 6H)
1611	9.83 - 9.36 (m, 1H), 9.06 - 8.88 (m, 1H), 8.88 - 8.66 (m, 1H), 8.59 - 8.42 (m, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 1H), 7.84 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 1H), 4.93 - 4.57 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.53 (m, 6H), 3.53 - 3.10 (m, 4H), 2.89 - 2.68 (m, 5H), 1.82 - 1.48 (m, 4H), 1.38 - 1.24 (m, 2H)
1612	9.76 - 9.43 (m, 1H), 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.47 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.97 - 4.49 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.48 (m, 6H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.24 - 1.96 (m, 7H), 1.86 - 1.71 (m, 2H)
1613	9.66-9.49 (bs, 1H), 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.41 (m, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 1H), 7.77-7.68 (bs, 1 H), 7.14 - 6.89 (m, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.97 - 4.57 (m, 3H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.92 - 3.58 (m, 6H), 1.85 - 1.45 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 2H)
1614	9.75 - 9.30 (m, 1H), 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.44 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 3H), 3.97 - 3.26 (m, 6H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 2H)
1615	9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 1H), 8.63 - 8.37 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 6.88 (m, 1H), 5.54 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.96 - 3.32 (m, 6H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H)
1616	8.88 - 8.60 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.13 - 6.89 (m, 1H), 5.44 - 5.09 (m, 1H), 4.76 - 4.19 (m, 2H), 4.06 - 3.24 (m, 12H), 1.59 - 1.42 (m, 3H)
1617	8.83 - 8.56 (m, 3H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 5H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 4.15 - 3.22 (m, 4H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 2H)
1618	8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.63 (m, 1H), 8.63 - 8.47 (m, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.20 - 6.95 (m, 1H), 5.39 - 5.15 (m, 1H), 4.87 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 2.90 (m, 6H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.82 - 3.59 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 6H)
1619	8.84 - 8.55 (m, 4H), 8.02 - 7.71 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 5.38 - 5.02 (m, 1H), 4.76 - 4.50 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 3.81 - 3.19 (m, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 9H)
1620	8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.74 - 8.56 (m, 2H), 7.99 - 7.79 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.52 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 4.07 - 3.02 (m, 4H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.63 (m, 1H)
1621	9.35 - 9.07 (m, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.64 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.80 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.50 - 5.20 (m, 1H), 4.98 - 4.62 (m, 1H), 4.36 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 2.84 (m, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.13 - 1.82 (m, 6H)
1622	9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.65 - 8.41 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 4.38 - 3.26 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 3H)

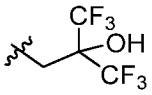
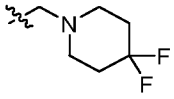
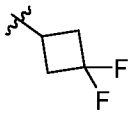
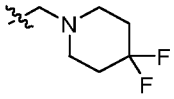
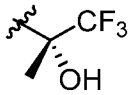
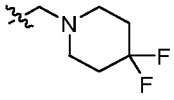
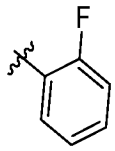
Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1623	9.41 - 9.05 (m, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.91 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 4.22 - 3.03 (m, 5H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 6H), 1.89 - 1.72 (m, 1H)
1624	8.98 - 8.85 (m, 1H), 8.84 - 8.68 (m, 1H), 8.62 - 8.39 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 1H), 4.31 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.45 (m, 5H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.14 - 1.93 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 6H)
1626	9.50 - 9.03 (m, 1H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 1H), 8.66 - 8.29 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 5.57 - 5.15 (m, 1H), 5.00 - 4.62 (m, 1H), 4.19 - 3.25 (m, 9H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 4H)
1627	9.59 - 9.28 (m, 1H), 9.09 - 8.90 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.65 - 8.32 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.54 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.55 - 5.17 (m, 1H), 5.03 - 4.65 (m, 1H), 4.44 - 3.45 (m, 8H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.77 (m, 5H), 1.60 - 1.32 (m, 2H)
1628	9.55 - 9.31 (m, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.58 - 8.41 (m, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 3.51 (m, 9H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.36 (m, 8H)
1630	9.56 - 9.27 (m, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 1H), 8.58 - 8.35 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.52 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 3.60 (m, 9H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 8H)
1631	9.59 - 9.16 (m, 1H), 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.85 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.37 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 6.85 (m, 1H), 5.59 - 5.14 (m, 1H), 4.97 - 4.60 (m, 1H), 4.18 - 3.45 (m, 8H), 3.18 - 2.92 (m, 2H), 2.47 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 2H)
1633	9.41 - 9.02 (m, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 2H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.89 - 4.53 (m, 1H), 4.11 - 3.04 (m, 10H), 2.89 - 2.72 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.11 - 1.94 (m, 4H)
1635	9.40 - 8.92 (m, 1H), 8.56 - 8.18 (m, 2H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 1H), 6.89 - 6.62 (m, 1H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 1H), 4.33 - 3.47 (m, 9H), 3.19 - 2.89 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.13 - 1.94 (m, 4H)
1636	9.42 - 8.94 (m, 1H), 8.47 - 8.25 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 5.40 - 5.11 (m, 1H), 4.84 - 4.55 (m, 1H), 4.30 - 3.26 (m, 9H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 6H)
1637	9.46 - 9.09 (m, 1H), 8.43 - 8.28 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.70 (m, 2H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.83 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.32 (m, 8H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.28 - 1.93 (m, 5H), 1.86 - 1.61 (m, 1H), 1.02 - 0.80 (m, 3H)
1638	8.63 - 8.24 (m, 2H), 7.96 - 7.77 (m, 1H), 7.37 - 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.63 (m, 1H), 5.51 - 5.11 (m, 1H), 4.89 - 4.51 (m, 1H), 4.29 - 3.59 (m, 9H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 4H), 1.61 - 1.38 (m, 6H)

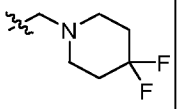
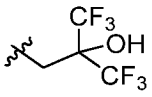
Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1639	9.98 - 9.17 (m, 1H), 8.58 - 8.20 (m, 2H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.76 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 5.43 - 5.00 (m, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.15 (m, 1H), 4.17 - 3.23 (m, 8H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.30 (m, 2H)
1640	9.73 - 9.21 (m, 1H), 8.46 - 8.17 (m, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 1H), 7.32 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 1H), 4.07 - 3.11 (m, 10H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.54 - 1.33 (m, 2H)
1641	9.42 - 8.96 (m, 1H), 8.79 - 8.52 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 1H), 4.19 - 3.46 (m, 5H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 2H)
1642	9.42 - 8.91 (m, 1H), 8.80 - 8.54 (m, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 5.52 - 5.17 (m, 1H), 4.94 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 3.45 (m, 7H), 3.24 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 4H)
1643	9.39 - 8.98 (m, 1H), 8.73 - 8.55 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 1H), 7.05 - 6.86 (m, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 3.55 (m, 6H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 6H)
1645	8.75 - 8.50 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 6.88 (m, 1H), 5.56 - 5.16 (m, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 6H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.55 - 1.36 (m, 6H)
1646	8.79 - 8.46 (m, 1H), 8.17 - 7.76 (m, 3H), 7.61 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.06 - 6.89 (m, 1H), 5.53 - 5.10 (m, 1H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.12 - 3.33 (m, 5H), 2.74 - 2.57 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 4H)
1647	9.63 - 9.08 (m, 1H), 8.77 - 8.46 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.75 (m, 1H), 5.43 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 2.87 (m, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 5H), 1.62 - 1.52 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 2H)
1648	9.55 - 9.16 (m, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 1H), 5.49 - 5.13 (m, 1H), 4.89 - 4.44 (m, 1H), 4.09 - 3.52 (m, 6H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.65 (m, 4H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.27 (m, 2H)
1649	9.58 - 9.18 (m, 1H), 8.81 - 8.54 (m, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 1H), 5.59 - 5.15 (m, 1H), 4.92 - 4.52 (m, 1H), 4.36 - 3.44 (m, 6H), 3.12 - 2.79 (m, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 4H), 1.59 - 1.26 (m, 2H)
1651	9.52 - 9.11 (m, 1H), 8.79 - 8.39 (m, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 5.50 - 5.09 (m, 1H), 4.80 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 5H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.33 (m, 8H)

Пример	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ
1652	9.54 - 9.17 (m, 1H), 8.78 - 8.48 (m, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.10 (m, 1H), 4.89 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 3.52 (m, 6H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.34 (m, 8H)
1654	9.51 - 9.16 (m, 1H), 8.93 - 8.46 (m, 1H), 8.15 - 7.79 (m, 3H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.04 - 6.83 (m, 1H), 5.49 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.51 (m, 1H), 4.13 - 3.24 (m, 6H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 2H)
1656	9.43 - 8.95 (m, 1H), 8.79 - 8.60 (m, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 2H), 7.76 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 5.50 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.50 (m, 1H), 4.27 - 3.41 (m, 7H), 3.20 - 2.85 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H)
1657	9.43 - 9.01 (m, 1H), 8.73 - 8.51 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 3.52 (m, 6H), 2.76 - 2.57 (m, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 6H)
1658	9.52 - 8.98 (m, 1H), 8.79 - 8.56 (m, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 1H), 7.75 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.70 (m, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 1H), 4.70 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.30 (m, 10H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.60 - 1.44 (m, 3H)
1659	9.40 - 9.11 (m, 1H), 8.78 - 8.46 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.72 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 1H), 6.89 - 6.73 (m, 1H), 5.46 - 5.10 (m, 1H), 4.84 - 4.40 (m, 1H), 4.14 - 3.09 (m, 6H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 5H), 1.00 - 0.80 (m, 6H)
1660	9.49 - 9.06 (m, 1H), 8.78 - 8.53 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 1H), 6.97 - 6.61 (m, 1H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 3.27 (m, 6H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.63 - 1.39 (m, 6H)

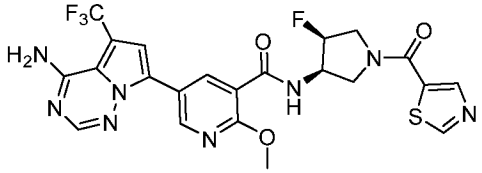
Таблица 63. Соединения в Таблице 63 получали способами, подробно изложенными в Примере 1579. Соединения выделяли в виде смеси диастереомеров.



Пример	Наименование	R^1	R^2	Наблюдаемая в МС масса иона	ЖХ-МС RT, мин (Метод)
1661	5-[4-амино-5-(трифторметил)пирролo[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]-N-{4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пиперидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			662.1	2.11 (2)
1662	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-фторпиперидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			637.2	2.16 (1)
1663	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-{4-фтор-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пиперидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			659.2	1.53 (2)
1664	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-[4-фтор-1-(2-фторбензоил)пиперидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			641.2	2.18 (1)

1665	5-{4-амино-5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-N-{4-фтор-1-[4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутаноил]пиперидин-3-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид			727.2	1.81 (2)

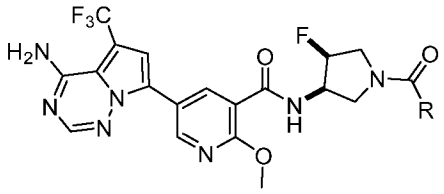
Пример 1666: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

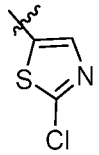
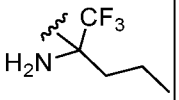
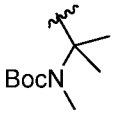
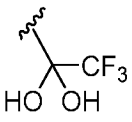


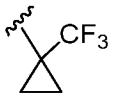
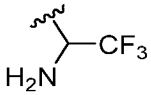
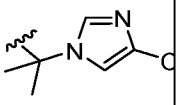
Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (10 мг, 0.023 ммоль), тиазол-5-карбоновой кислоты (4.41 мг, 0.034 ммоль), HATU (12.98 мг, 0.034 ммоль) и основания Хунига (15.90 мкл, 0.091 ммоль) в DMF (228 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (5.7 мг, 0.011 ммоль, 46% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z 551.15 $(M+H)^+$.

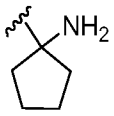
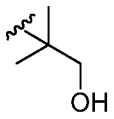
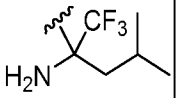
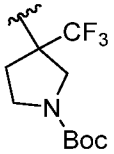
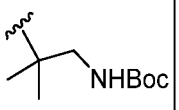
^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.60 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.41 (br d, *J*=14.3 Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 5.51 - 5.17 (m, 1H), 4.97 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (br t, *J*=9.5 Гц, 1H), 4.05 (br d, *J*=9.8 Гц, 4H), 3.97 - 3.82 (m, 1H).

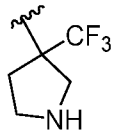
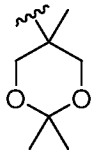
Таблица 64. Соединения в Таблице 64 получали способами, подробно изложенными в Примере 1666. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС, время удерживания (RT) определяли в минутах, используя Метод 1, 2, 3 или 4, как указано. Методы описаны в разделе «Способы получения».



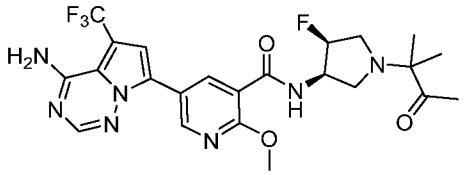
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС RT (Метод)
1667	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2-хлортиазол-5-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		585.15 $(M+H)^+$	8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (br t, *J*=8.9 Гц, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.57 - 5.22 (m, 1H), 5.02 - 4.67 (m, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 1H), 4.05 (br d, *J*=12.8 Гц, 3H), 3.95 - 3.73 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H).
1668	N-((3R,4S)-1-(2-амино-2-(трифторметил)пентаноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид		607.25 $(M+H)^+$	8.90 (br s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.64 - 8.43 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.38 - 5.08 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 1H)
1669	трет-бутил (1-((3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат		637.36 $(M-H)^+$	8.91 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.64 - 8.50 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.46 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.14 (br t, *J*=12.2 Гц, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H)
1670	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		582.05 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.66 - 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.17 (d, *J*=5.2 Гц, 1H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС RT (Метод)
1671	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		576.05 $(M+H)^+$	ЖХ-МС RT = 1.86 мин (Метод 2)
1672	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		504.3 $(M+H)^+$	8.93 (br s, 1H), 8.77 (br d, *J*=17.7 Гц, 1H), 8.56 (br t, *J*=6.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (br d, *J*=6.7 Гц, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (d, *J*=4.9 Гц, 1H), 2.04 (s, 3H)
1673	N-((3R,4S)-1-(2-амино-3,3,3-трифторпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид		565.10 $(M+H)^+$	9.01 - 8.90 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 4.50 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 1H)
1674	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-2-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		644.10 $(M+H)^+$	8.91 (br s, 1H), 8.73 (br d, *J*=18.6 Гц, 1H), 8.52 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.12 - 7.92 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 5.35 - 4.97 (m, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.01 (br d, *J*=15.9 Гц, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 1.87 - 1.55 (m, 6H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС RT (Метод)
1675	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(1-аминоциклопентан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		551.20 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.54 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (br s, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 4H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 1.90 (br s, 6H).
1676	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		540.15 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
1677	N-((3R,4S)-1-(2-амино-4-метил-2-(трифторметил)пентаноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамид		621.1 $(M+H)^+$	8.93 (br s, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.43 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 2H), 4.05 (br s, 3H), 3.87 - 3.58 (m, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 2H), 1.60 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 1.02 - 0.71 (m, 6H).
1678	трет-бутил 3-((3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбонил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат		703.2 $(M-H)^-$	8.93 (br s, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.62 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.65 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 1.41 (br s, 9H).
1679	трет-бутил (3-((3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил)карбамат		637.3 $(M-H)^-$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.14 (br s, 6H).

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ или ЖХ-МС RT (Метод)
1680	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-(трифторметил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		605.1 $(M+H)^+$	8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.12 - 3.72 (m, 6H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 2.92 - 2.72 (m, 1H), 2.20 (br d, *J*=17.1 Гц, 2H).
1681	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		596.15 $(M+H)^+$	8.93 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.49 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.45 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.57 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 6H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 1.36 - 1.12 (m, 12H).

Пример 1682: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-метил-3-оксобутан-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

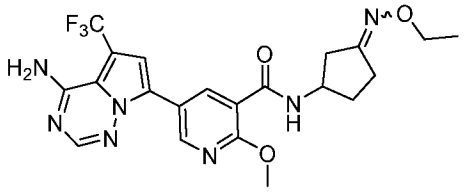


Смесь 3-бром-3-метилбутан-2-она (16.90 мг, 0.102 ммоль), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (15 мг, 0.034 ммоль) и карбоната калия (9.44 мг, 0.068 ммоль) в DMF (341 мкл) нагревали при 80°C в течение 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 7% B, 7-47% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (2.0 мг, 2.7 ммоль, 8% выход).

МС (ЭРИ) m/z 524.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.82 (br d, *J*=9.5 Гц, 1H), 8.64 - 8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 4.82 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 3H).

Пример 1683: (E)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(этоксиимино)циклопентил)-2-метоксиникотинамид



1683A: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (120 мг, 0.340 ммоль), 3-аминоциклопентан-1-она, соль TFA (94 мг, 0.442 ммоль), основания Хунига (237 мкл, 1.359 ммоль) и BOP (188 мг, 0.425 ммоль) в DMF (1132 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18 Luna (10 мкМ, 30x100 мм), элюируя 0-100% B (A: 95% вода/5% ацетонитрил/10 мМ ацетата аммония, B: 5% вода/95% ацетонитрил/10 мМ ацетат аммония) за 12 мин, с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-оксоциклопентил)никотинамида (100 мг, 0.230 ммоль, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

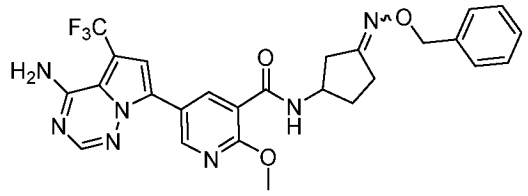
МС (ЭРИ) m/z 435.2 $(M+H)^+$.

1683B: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-оксоциклопентил)никотинамида (8 мг, 0.018 ммоль) и O-этилгидроксиламин гидрохлорида (8.98 мг, 0.092 ммоль) в метаноле (61.4 мкл) нагревали при 75°C в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 24% B, 24-64% B за 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3.3 мг, 0.69 мкмоль, 37% выход).

МС (ЭРИ) m/z 478.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.34 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 5H), 3.32 (br s, 1H), 2.69 (br dd, *J*=16.3, 6.9 Гц, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (br dd, *J*=12.4, 7.5 Гц, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 3H).

Пример 1684: (E)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-((бензилокси)имино)циклопентил)-2-метоксиникотинамид

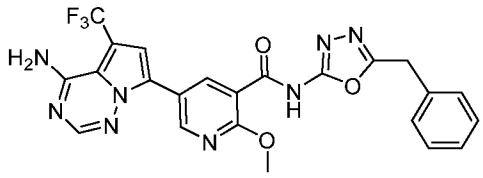


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1683, с получением указанного в заголовке соединения (5.0 мг, 9.2 мкмоль, 52% выход).

ЭРИ (m/z) 540.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67 (br d, *J*=6.1 Гц, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 1H).

Пример 1685: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метоксиникотинамид

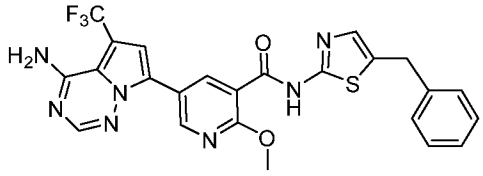


Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0.028 ммоль), BOP (15.65 мг, 0.035 ммоль), 5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-амина (5.95 мг, 0.034 ммоль) и основания Хунига (14.83 мкл, 0.085 ммоль) в DMF (283 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 27% B, 27-67% B за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 16.19 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 - 8.96 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 4H).

Пример 1686: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(5-бензилтиазол-2-ил)-2-метоксиникотинамид

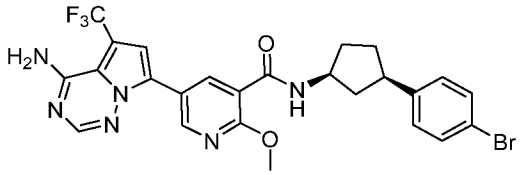


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (6.0 мг, 11.4 мкмоль, 41% выход).

МС (ЭРИ) m/z 526.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 7H), 4.14 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

Пример 1687: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((1SR,3RS)-3-(4-бромфенил)циклопентил)-2-метоксиникотинамид

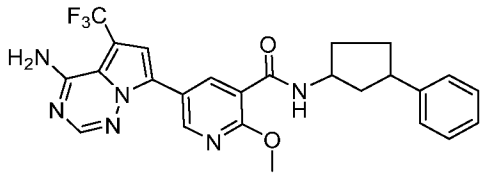


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 26.1 мкмоль, 62% выход).

МС (ЭРИ) m/z 575.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=8.5 Гц, 2H), 7.26 (br d, *J*=8.2 Гц, 2H), 4.46 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.30 - 1.90 (m, 4H), 1.78 - 1.42 (m, 2H).

Пример 1688: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-фенилциклопентил)никотинамид



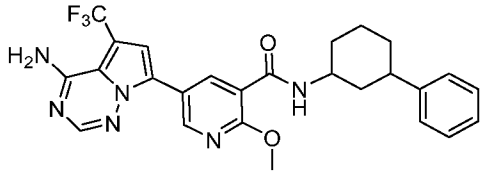
Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 36.3 мкмоль, 86% выход).

МС (ЭРИ) m/z 497.15 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.68 (dd, *J*=9.0, 2.0 Гц, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.03 (d,

J=4.6 Гц, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (br dd, *J*=8.7, 3.5 Гц, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 3H).

Пример 1689: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-фенилциклогексил)никотинамид

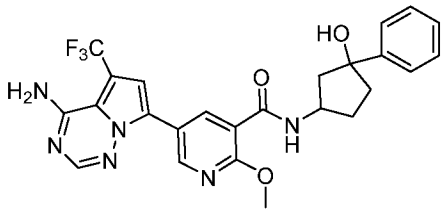


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (5.2 мг, 10.2 мкмоль, 36% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.15 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.40 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.69 (br t, *J*=11.6 Гц, 1H), 2.09 - 1.67 (m, 5H), 1.57 - 1.32 (m, 3H).

Пример 1690: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-фенилциклопентил)-2-метоксиникотинамид

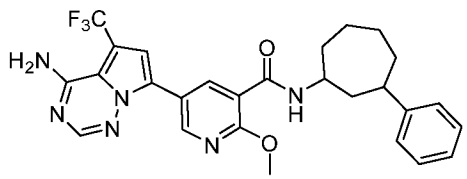


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 21.5 мкмоль, 51% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.05 $(M-H)^-$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), 7.34 (br t, *J*=7.5 Гц, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.66 (br d, *J*=2.7 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.58 (br s, 2H), 2.31 (br dd, *J*=13.7, 8.2 Гц, 2H), 2.15 - 1.80 (m, 4H).

Пример 1691: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(3-фенилциклогептил)никотинамид.

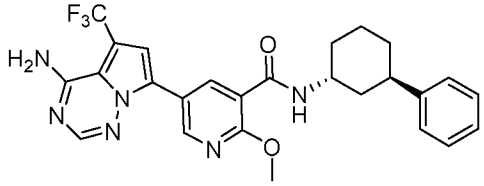


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 24.8 мкмоль, 59% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, *J*=4.6 Гц, 1H), 8.66 (dd, *J*=6.3, 2.3 Гц, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.20 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 2.96 (br t, *J*=10.5 Гц, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 1.43 (m, 11H).

Пример 1692: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((1RS,3RS)-3-фенилциклогексил)никотинамид



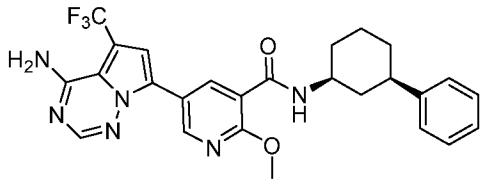
транс, рацемат

Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 19.6 мкмоль, 47% выход).

МС (ЭРИ) m/z 509.2 $(M-H)^-$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.38 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.30 (br d, *J*=3.1 Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.88 (br t, *J*=11.7 Гц, 1H), 2.05 - 1.47 (m, 9H).

Пример 1693: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((1SR,3RS)-3-фенилциклогексил)никотинамид



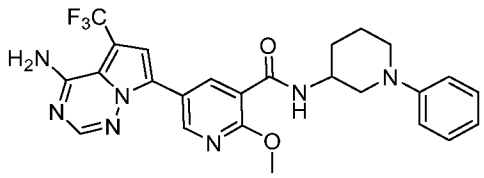
цис, рацемат

Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 15.7 мкмоль, 37% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.10 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (br t, *J*=12.2 Гц, 1H), 2.12 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.27 (m, 4H).

Пример 1694: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-фенилпиперидин-3-ил)никотинамид

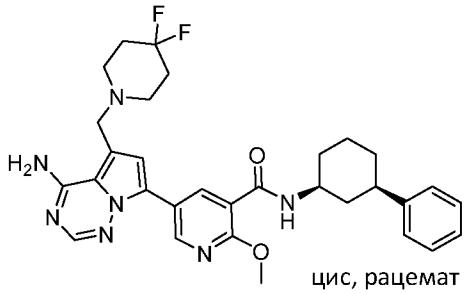


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 13.7 мкмоль, 33% выход).

МС (ЭРИ) m/z 512.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.79 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.34 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 (t, *J*=7.8 Гц, 2H), 6.99 (br d, *J*=8.2 Гц, 2H), 6.78 (t, *J*=7.2 Гц, 1H), 4.09 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.57 (br d, *J*=12.2 Гц, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 2H), 1.66 (br t, *J*=8.7 Гц, 2H).

Пример 1695: 5-(4-амино-5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((1SR,3RS)-3-фенилциклогексил)никотинамид

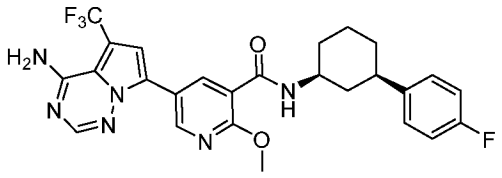


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 10.4 мкмоль, 43% выход).

МС (ЭРИ) m/z 576.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (br d, *J*=4.6 Гц, 3H), 2.79 - 2.60 (m, 5H), 2.10 - 1.74 (m, 8H), 1.60 - 1.32 (m, 4H).

Пример 1696: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((1SR,3RS)-3-(4-фторфенил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид



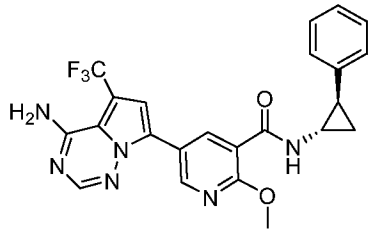
Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 28.4 мкмоль, 68% выход).

МС (ЭРИ) m/z 529.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.67 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (br t, *J*=8.7 Гц, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m,

1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (br d, *J*=12.5 Гц, 1H), 1.77 (br d, *J*=12.5 Гц, 1H), 1.58 - 1.29 (m, 4H).

Пример 1697: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((1SR,2RS)-2-фенилциклопропил)никотинамид

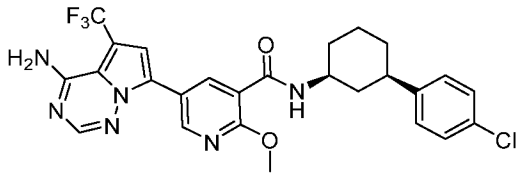


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 32 мкмоль, 76% выход).

МС (ЭРИ) m/z 469.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=4.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H).

Пример 1698: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((1SR,3RS)-3-(4-хлорфенил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид

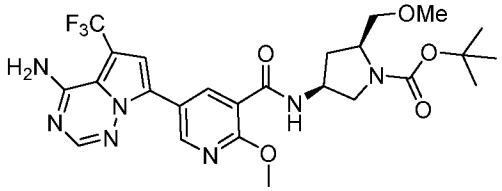


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 16.5 мкмоль, 39% выход).

МС (ЭРИ) m/z 545.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 3.93 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 16H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.07 - 1.71 (m, 4H), 1.56 - 1.30 (m, 4H).

Пример 1699: трет-бутил (2SR,4SR)-4-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

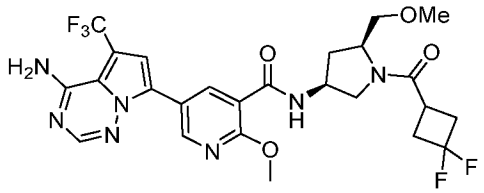


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1685, с получением указанного в заголовке соединения (4.8 мг, 8.5 мкмоль, 39% выход).

МС (ЭРИ) m/z 566.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.83 (m, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.48 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.39 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.76 (br dd, *J*=10.4, 7.0 Гц, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.44 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.11 (br d, *J*=6.7 Гц, 1H), 2.38 (br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Пример 1700: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3SR,5SR)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

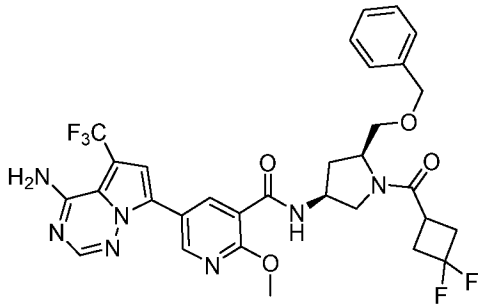


Смесь 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (5.47 мг, 0.040 ммоль) (была получена из трет-бутил (2S,4S)-4-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата путем обработки с помощью TFA), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-((3S,5S)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ил)никотинамида (17 мг, 0.037 ммоль), BOP (20.19 мг, 0.046 ммоль) и основания Хунига (51.0 мкл, 0.292 ммоль) в DMF (243 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,5S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (10 мг, 0.017 ммоль, 46% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 584.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.89 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.49 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 4.39 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.14 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (br d, *J*=3.7 Гц, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.75 (br d, *J*=17.7 Гц, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H).

Пример 1701: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3S,5S)-5-((бензилокси)метил)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

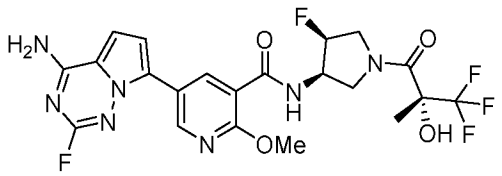


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1700 с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 19.7 мкмоль, 48% выход).

МС (ЭРИ) m/z 660.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.82 (m, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.54 - 8.40 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 5H), 4.56 - 4.45 (m, 3H), 4.38 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.88 (br dd, *J*=16.8, 6.4 Гц, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.57 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.60 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H).

Пример 1702: 5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



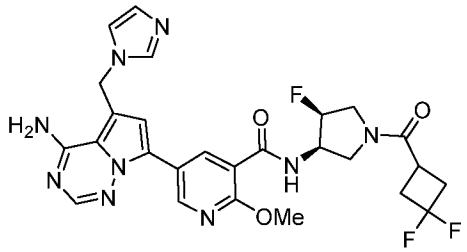
Смесь N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (17.50 мг, 0.035 ммоль), 7-бром-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8 мг, 0.035 ммоль), K_3PO_4 (2 М раствор, 51.9 мкл, 0.104 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли азотом. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2.83 мг, 3.46 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 16 ч. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (4 мг, 7.6 ммоль, 22% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 530.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.73 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 8.54 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 8.49 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 5.34 (br d, *J*=9.8 Гц, 1H), 5.23 (br d, *J*=11.0 Гц, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 1H), 4.49 (br t, *J*=9.6 Гц, 1H), 4.41

- 4.27 (m, 1H), 4.04 (br s, 3H), 3.99 - 3.70 (m, 2H), 3.59 (br t, *J*=10.5 Гц, 1H), 3.34 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 1.54 (s, 3H).

Пример 1703: 5-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



1703A: смесь N-((4-амино-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-*N,N*-диэтилэтанаминия бромида, бромидной соли (150 мг, 0.368 ммоль), имидазола (75 мг, 1.105 ммоль) и основания Хунига (129 мкл, 0.737 ммоль) в ацетонитриле (2456 мкл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. После фильтрования фильтрат выпаривали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18 Luna (10 мкМ, 30x100 мм), элюируя 0-100% B (A: 95% вода/5% ацетонитрил/10 мМ ацетат аммония, B: 5% вода/95% ацетонитрил/10 мМ ацетат аммония) за 12 мин с получением 5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8 мг, 0.027 ммоль, 7% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) (m/z) 293.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (br d, *J*=2.4 Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.50 (s, 2H).

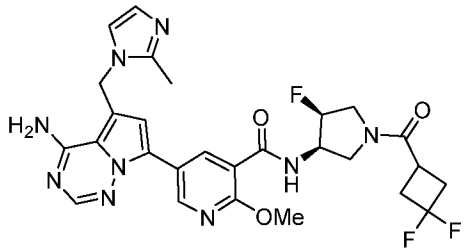
1703: смесь 5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (7 мг, 0.024 ммоль), N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (11.54 мг, 0.024 ммоль), K_3PO_4 (2 М, 35.8 мкл, 0.072 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли N_2. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.950 мг, 2.388 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (11 мг, 13.8 ммоль, 58% выход).

МС (ЭРИ) m/z 570.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.98 (m, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.51 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (br s,

1H), 7.07 (br s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.89 - 4.57 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=6.1 Гц, 3H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 4H).

Пример 1704: 5-(4-амино-5-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

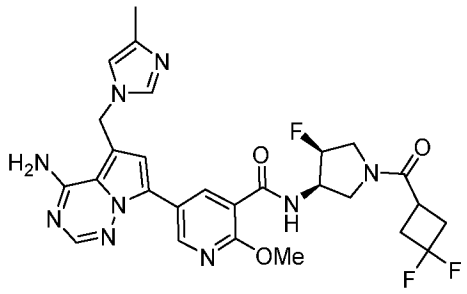


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (1.3 мг, 2.2 мкмоль, 9% выход).

МС (ЭРИ) m/z 584.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.84 (m, 1H), 8.66 (br d, *J*=16.5 Гц, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.63 (m, 1H), 4.03 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H), 3.96 - 3.67 (m, 3H), 2.93 - 2.65 (m, 5H), 2.33 (s, 3H).

Пример 1705: 5-(4-амино-5-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

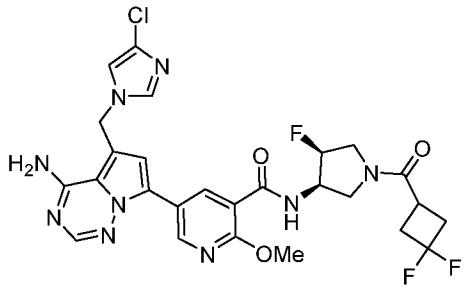


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.3 мг, 7.4 мкмоль, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 584.2 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 3 = 1.23 мин.

Пример 1706: 5-(4-амино-5-((4-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

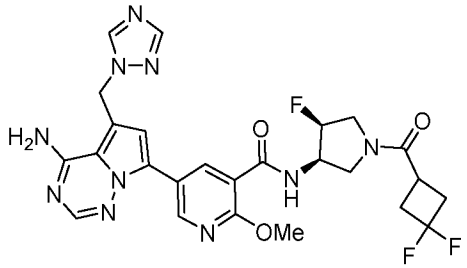


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (1.8 мг, 3.0 мкмоль, 12% выход).

МС (ЭРИ) m/z 604.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=17.1 Гц, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.4 Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=6.1 Гц, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 4H).

Пример 1707: 5-(5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

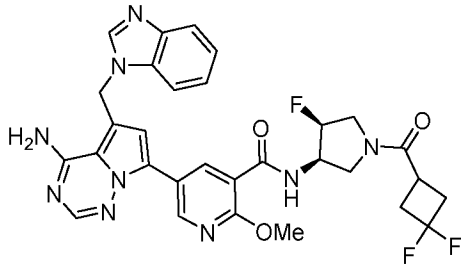


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (5.5 мг, 8.0 мкмоль, 33% выход).

МС (ЭРИ) m/z 571.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.88 - 4.52 (m, 1H), 4.04 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 4.00 - 3.61 (m, 3H), 3.32 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 4H).

Пример 1708: 5-(5-((1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

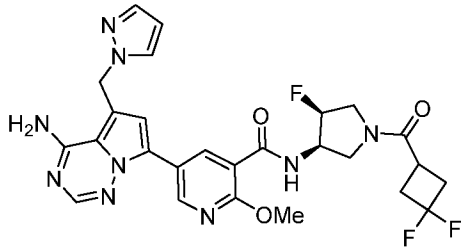


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (6.0 мг, 9.7 мкмоль, 37% выход).

МС (ЭРИ) m/z 620.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.48 (br t, *J*=8.7 Гц, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (br s, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.42 - 5.16 (m, 1H), 4.85 - 4.54 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=5.8 Гц, 3H), 3.97 - 3.66 (m, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 4H).

Пример 1709: 5-(5-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

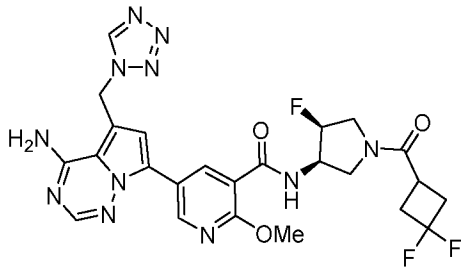


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (5.0 мг, 8.8 мкмоль, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 570.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (br d, *J*=18.9 Гц, 1H), 8.51 (br t, *J*=8.7 Гц, 1H), 8.07 - 7.86 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.93 - 4.60 (m, 1H), 4.04 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 4.00 - 3.68 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 4H).

Пример 1710: 5-(5-((1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

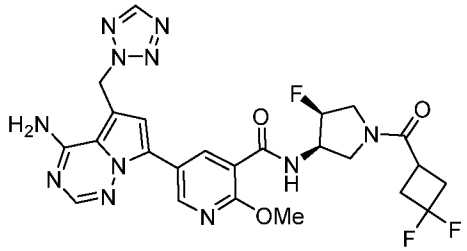


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (2.6 мг, 4.5 мкмоль, 17% выход).

МС (ЭРИ) m/z 572.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.49 - 9.35 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (br d, *J*=18.6 Гц, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (br d, *J*=3.7 Гц, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.49 - 5.11 (m, 1H), 4.94 - 4.54 (m, 1H), 4.04 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 4.00 - 3.67 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 4H).

Пример 1711: 5-(5-((2H-тетразол-2-ил)метил)-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

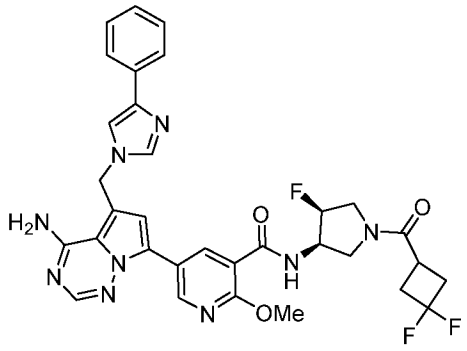


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 7.0 мкмоль, 26% выход).

МС (ЭРИ) m/z 572.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (br d, *J*=17.7 Гц, 1H), 8.50 (br dd, *J*=11.4, 7.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=5.8 Гц, 3H), 4.00 - 3.68 (m, 3H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 4H).

Пример 1712: 5-(4-амино-5-((4-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

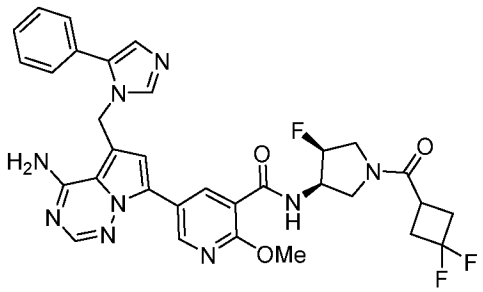


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 6.2 мкмоль, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 646.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.60 (br d, *J*=18.3 Гц, 1H), 8.49 (br t, *J*=8.7 Гц, 1H), 8.06 (br d, *J*=5.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 6H), 7.28 (br s, 1H), 6.49 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 4H).

Пример 1713: 5-(4-амино-5-((5-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

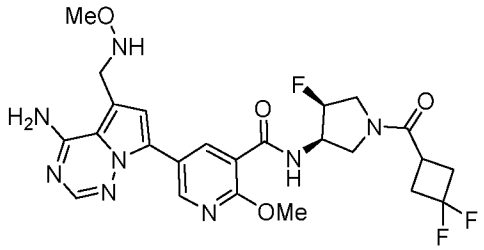


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 6.2 мкмоль, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 646.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (br d, *J*=16.2 Гц, 1H), 8.50 (br t, *J*=8.9 Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.36 (br t, *J*=7.5 Гц, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=5.8 Гц, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.26 (br t, *J*=10.7 Гц, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H).

Пример 1714: 5-(4-амино-5-((метоксиамино)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

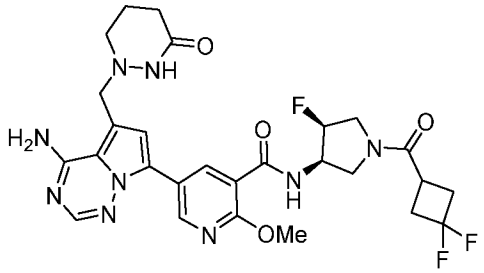


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (6.8 мг, 12.4 мкмоль, 34% выход).

МС (ЭРИ) m/z 549.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.81 (br d, *J*=18.9 Гц, 1H), 8.51 (br dd, *J*=11.6, 7.9 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.04 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H), 4.01 - 3.69 (m, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 4H).

Пример 1715: 5-(4-амино-5-((3-оксотетрагидропиридазин-1(2H)-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

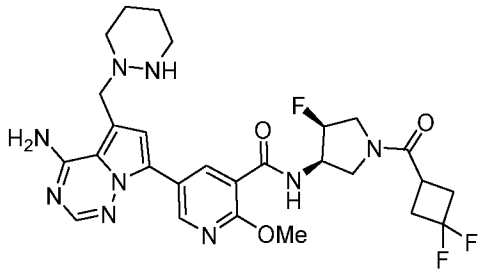


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (5.0 мг, 8.3 мкмоль, 55% выход).

МС (ЭРИ) m/z 602.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.51 (br dd, *J*=11.3, 8.2 Гц, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (br d, *J*=6.1 Гц, 3H), 4.01 - 3.68 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.93 (br s, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 4H), 2.35 (br t, *J*=6.6 Гц, 1H).

Пример 1716: 5-(4-амино-5-((тетрагидропиридазин-1(2H)-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

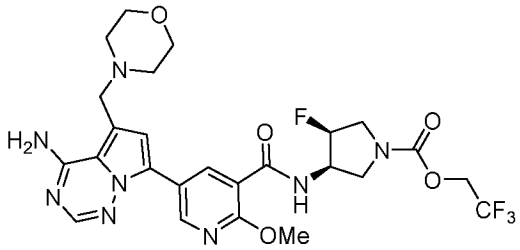


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (5.0 мг, 8.5 мкмоль, 18% выход).

МС (ЭРИ) m/z 588.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 1H), 8.51 (br t, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.88 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.04 (br d, *J*=3.4 Гц, 3H), 4.01 - 3.68 (m, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 6H), 2.08 (br s, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.65 (br s, 1H).

Пример 1717: 2,2,2-трифторэтил (3R,4S)-3-(5-(4-амино-5-(морфолинометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

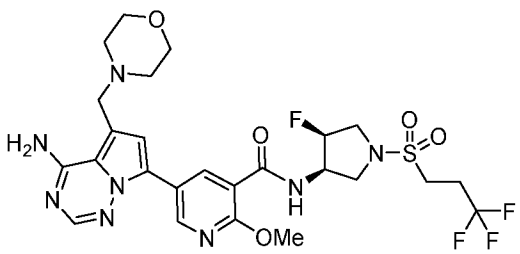


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 6.7 мкмоль, 23% выход).

МС (ЭРИ) m/z 596.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.87 - 4.63 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.61 (m, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.33 (br d, *J*=10.7 Гц, 1H).

Пример 1718: 5-(4-амино-5-(морфолинометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((3,3,3-трифторпропил)сульфонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

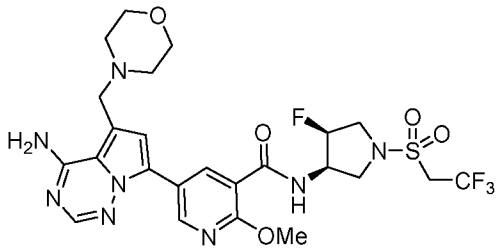


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 6.3 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 631.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.65 - 9.37 (m, 1H), 8.89 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 7H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.35 (br t, *J*=9.8 Гц, 1H), 2.71 (td, *J*=10.5, 6.1 Гц, 3H).

Пример 1719: 5-(4-амино-5-(морфолинометил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

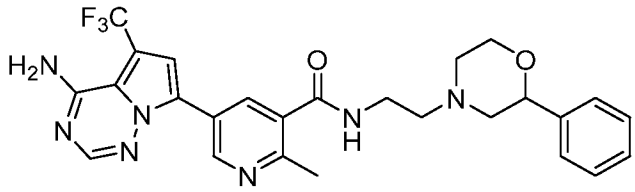


Получен способом, аналогичным описанному в Примере 1703, с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 6.5 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 617.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.88 (m, 1H), 8.74 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.56 (br d, *J*=7.4 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.38 (br d, *J*=3.0 Гц, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (br t, *J*=9.1 Гц, 1H).

Пример 1720: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(2-(2-фенилморфолино)этил)никотинамид



1720A: 2-(2-фенилморфолино)ацетонитрил: в 100 мл круглодонную колбу добавляли 2-фенилморфолин (569 мг, 3.49 ммоль) и K_2CO_3 (530 мг, 3.83 ммоль) в CH_3CN (10 мл) с получением белой суспензии. 2-Бромацетонитрил (0.235 мл, 3.49 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения в виде бесцветного густого масла (706 мг, 3.49 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 203.0 $(M+H)^+$.

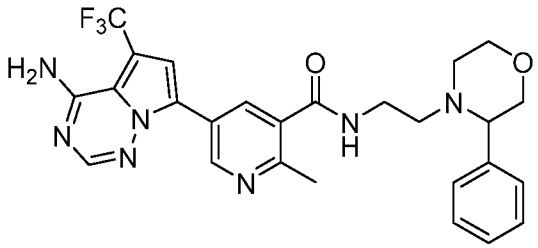
1720B: 2-(2-фенилморфолино)этан-1-амин: в 50 мл круглодонную колбу добавляли 2-(2-фенилморфолино)ацетонитрил (706 мг, 3.49 ммоль) в THF (10 мл) с получением рыжеватого раствора. Добавляли по каплям $LiAlH_4$ (10.47 мл, 10.47 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли безводный Na_2SO_4, и реакцию медленно останавливали добавлением воды по каплям (выделялся газ и тепло!) до тех пор, пока не прекращалось выделения пузырей. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Органический раствор концентрировали с получением целевого соединения (611 мг, 2.96 ммоль, 85% выход) в виде светло-желтого масла, которое использовали как есть.

1720: смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (33.7 мг, 0.1 ммоль), BOP (66.3 мг, 0.150 ммоль), 2-(2-фенилморфолино)этан-1-амина (20.63 мг, 0.100 ммоль) и основания Хунига (0.087 мл, 0.500 ммоль) в DMF (0.5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 23% B, 23-63% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(2-(2-фенилморфолино)этил)никотинамида (11.5 мг, 0.021 ммоль, 21% выход). МС (ЭРИ) m/z 526.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.48 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.8 Гц, 4H), 7.26 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 12.3, 9.9 Гц, 1H), 3.01 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 2.85 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (t, J = 10.8 Гц, 1H).

Пример 1721: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(2-(3-фенилморфолино)этил)никотинамид

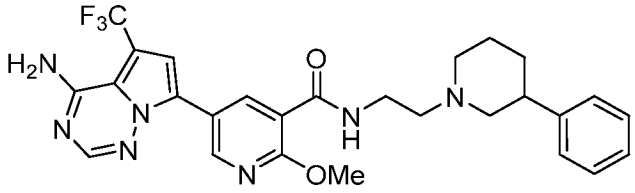


Получен согласно способам, описанным в Примере 1720, применяя 2-(3-фенилморфолино)этан-1-амин и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (22.6 мг, 0.041 ммоль, 41% выход).

МС (ЭРИ) m/z 526.3 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 3.86 (d, *J* = 11.3 Гц, 1H), 3.63 (d, *J* = 25.7 Гц, 5H), 3.42 – 3.08 (m, 5H), 2.61 (dt, *J* = 15.0, 8.0 Гц, 1H), 2.31 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Гц, 1H), 2.07 (dt, *J* = 11.4, 4.9 Гц, 1H).

Пример 1722: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(3-фенилпиперидин-1-ил)этил)никотинамид

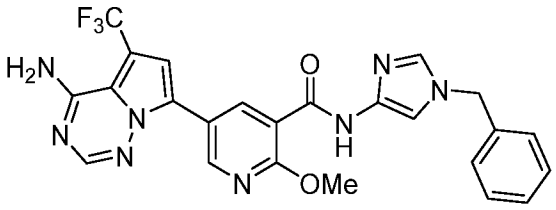


Получен согласно способам, описанным в Примере 1720, применяя 2-(3-фенилпиперидин-1-ил)этан-1-амин гидрохлорид и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (25.0 мг, 0.046, 59% выход).

МС (ЭРИ) m/z 540.3 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (p, *J* = 7.1, 6.5 Гц, 4H), 7.19 (d, *J* = 6.9 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Гц, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 14.8 Гц, 1H), 2.10 (td, *J* = 19.2, 18.2, 7.3 Гц, 2H), 1.84 (d, *J* = 12.7 Гц, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.3 Гц, 1H), 1.63 (q, *J* = 12.4, 10.9 Гц, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 1H).

Пример 1723: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



1723A: 1-бензил-1H-имидазол-4-амин: в 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-бензил-4-нитро-1H-имидазол (450 мг, 2.215 ммоль) и Pd-C (236 мг, 0.221 ммоль) в MeOH (12 мл) с получением черной суспензии. Реакционную смесь обрабатывали баллонным водородом в течение 18 ч. Смесь фильтровали и промывали EtOAc/MeOH. Органический раствор концентрировали до соединения (382 мг, 2.22 ммоль, 100% выход) в виде рыжеватого масла.

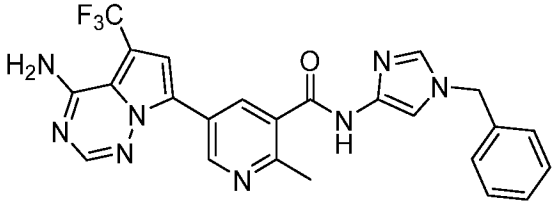
МС (ЭРИ) m/z 174.0 $(M+H)^+$.

1723: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 1-бензил-1H-имидазол-4-амин и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (5.9 мг, 0.011 ммоль, 11% выход).

МС (ЭРИ) m/z 509.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 28.8, 8.0 Гц, 7H), 5.19 (s, 2H).

Пример 1724: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид

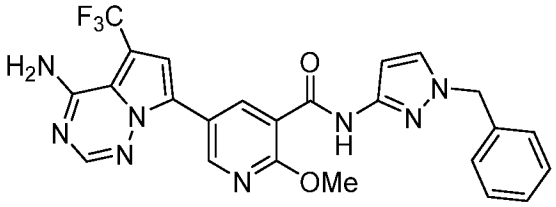


Получен согласно способам, описанным в Примере 1723, применяя 1-бензил-1H-имидазол-4-амин (1723A) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (26.0 мг, 0.053 ммоль, 53% выход).

МС (ЭРИ) m/z 493.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 – 7.28 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

Пример 1725: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2-метоксиникотинамид

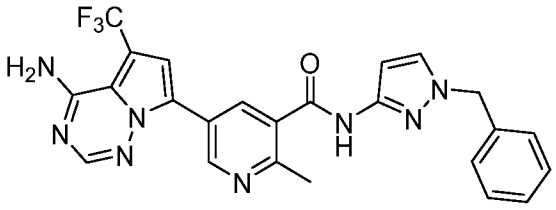


Получен согласно способам, описанным в Примере 1723, применяя 1-бензил-1H-пиразол-3-амин и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (1.2 мг, 0.0024 ммоль, 2% выход).

МС (ЭРИ) m/z 509.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

Пример 1726: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилникотинамид

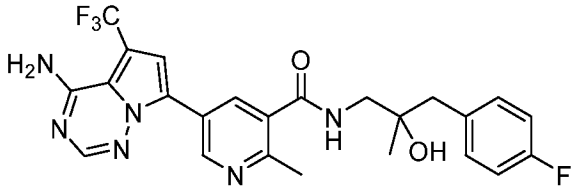


Получен согласно способам, описанным в Примере 1723, применяя 1-бензил-1H-пиразол-3-амин и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту (16.6 мг, 0.032 ммоль, 32% выход).

МС (ЭРИ) m/z 493.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 – 7.17 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

Пример 1727: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



1727A: трет-бутил (3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил (2-оксопропил)карбамат (0.173 г, 1 ммоль) в THF (1.5 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям (4-фторбензил)магний хлорид (4.00 мл, 1.0 ммоль). Полученную в результате прозрачную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl, и смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток сразу использовали на следующей стадии снятия защиты.

1727B: 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил (3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат (0.283 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветной суспензии. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате желто-рыжеватый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения в виде рыжеватого масла.

МС (ЭРИ) m/z 166.0 $(M-H_2O)^-$.

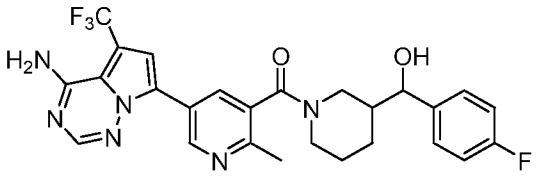
1727: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол 2,2,2-трифторацетат и 5-(4-амино-5-

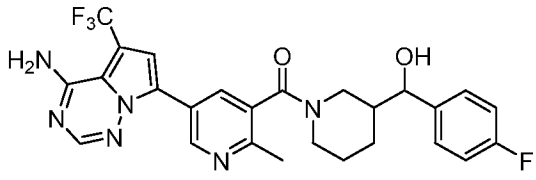
(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (3.6 мг, 0.0072 ммоль, 7% выход).

МС (ЭРИ) m/z 503.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.11 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.27 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Гц, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.44 – 3.15 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

Примеры 1728 и 1729: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



и


1728/9A: трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-формилпиперидин-1-карбоксилат (457 мг, 2.143 ммоль) в THF (4 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям (4-фторфенил)магния бромид (2.250 мл, 2.250 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного соединения в виде бесцветного густого масла (766 мг, xx ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 332.2 $(M+Na)^+$.

1728/9B: (4-фторфенил)(пиперидин-3-ил)метанол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (254 мг, 0.706 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХ-МС показала два диастереомера. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения в виде рыжеватого масла, которое использовали как есть.

МС (ЭРИ) (m/z) 210.0 $(M+H)^+$.

1728 и 1729: получены согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, и путем

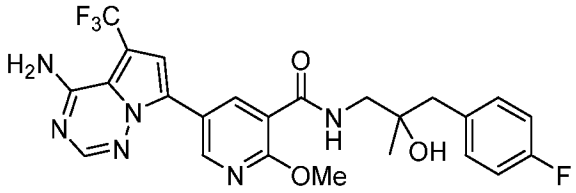
разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1728: 7.0 мг, 0.012 ммоль, 13% выход); 1729: 15.5 мг, 0.029 ммоль, 29% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 529.2 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 3 = 1.13 мин.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 4 = 1.16 мин.

Пример 1730: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиникотинамид

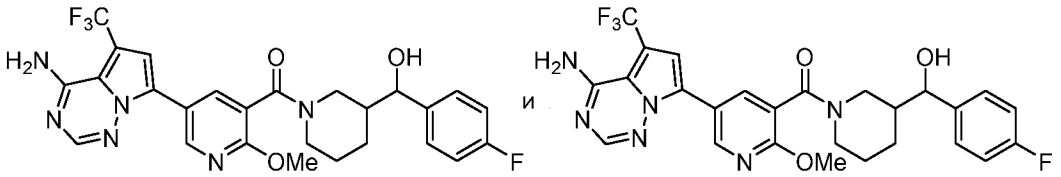


Получен согласно способам, описанным в Примере 1727, применяя 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол 2,2,2-трифторацетат (1727B) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (9.4 мг, 0.018 ммоль, 18% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 519.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 5.6 Гц, 2H), 7.06 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.33 (qd, J = 13.3, 5.7 Гц, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.05 (s, 3H).

Примеры 1731 и 1732: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



Получен согласно способам, описанным в Примере 1729/1730, применяя 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол 2,2,2-трифторацетат (1728B) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1731: 7.7 мг, 0.014 ммоль, 15% выход; 1732: 11.3 мг, 0.021 ммоль,

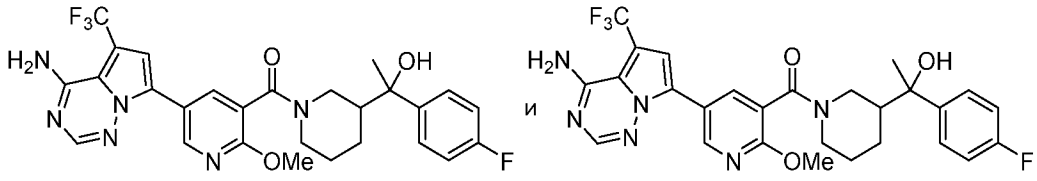
22% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 529.2 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.79 мин.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.88 мин.

Пример 1733 и 1734: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метанон



1733/4A: трет-бутил 3-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-ацетилпиперидин-1-карбоксилат (480 мг, 2.112 ммоль) в THF (4 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям (4-фторфенил)магний бромид (2.53 мл, 2.53 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного густого масла (784.2 мг, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 346.2 $(M+Na)^+$.

1733/4B: 1-(4-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)этан-1-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (244.2 мг, 0.657 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.5 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения в виде рыжеватого масла, которое сразу использовали в следующей реакции.

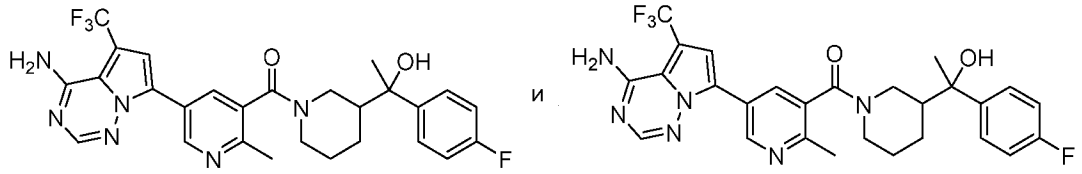
МС (ЭРИ) m/z 224.0 $(M+H)^+$.

1733 и 1734: получены согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 11-(4-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)этан-1-ол 2,2,2-трифторацетат и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1733: 1.8 мг, 0.0028 ммоль, 3% выход; 1734: 1.4 мг, 0.0024 ммоль, 3% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 559.3 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.64 мин для обоих соединений.

Примеры 1735 и 1736: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метанон



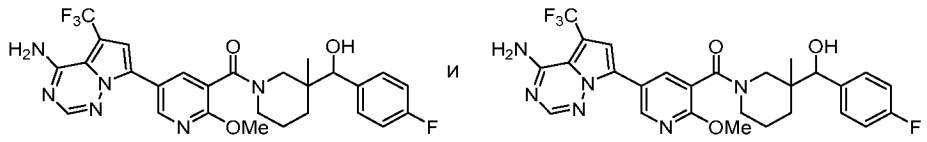
1735 и 1736: получены согласно способам, описанным в Примере 1729/1729, применяя 11-(4-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)этан-1-ол 2,2,2-трифторацетат (1733B) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1735: 2.4 мг, 0.0038 ммоль, 4% выход; 1736: 1.0 мг, 0.0018 ммоль, 2% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 543.3 (M+H) для обоих соединений.

1735: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.60 мин.

1736: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.58 мин.

Примеры 1737 и 1738: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)метанон



1737/8A: трет-бутил 3-формил-3-метилпиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-формилпиперидин-1-карбоксилат (0.640 г, 3 ммоль) и метил иодид (0.563 мл, 9.00 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) в атмосфере азота с получением бесцветного раствора. После охлаждения до 0°C добавляли трет-бутоксид калия (0.438 г, 3.90 ммоль). Через 30 мин охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и реакцию останавливали рассолом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали до бесцветного масла (~930 мг). Часть неочищенного вещества сразу использовали на следующей стадии.

1737/8B: трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-формил-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (682 мг, 3 ммоль) (подвергался азеотропной перегонке с сухим бензолом) в THF (8 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям (4-фторфенил)магний бромид (3.60 мл, 3.60 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного густого масла (995 мг, 3.0 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 346.1 $(M+H)^+$.

1737/8C: (4-фторфенил)(3-метилпиперидин-3-ил)метанол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (320 мг, 0.989 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения (неочищенное вещество 328 мг) в виде рыжеватого масла, которое сразу использовали в следующей реакции.

МС (ЭРИ) m/z 224.2 $(M+H)^+$.

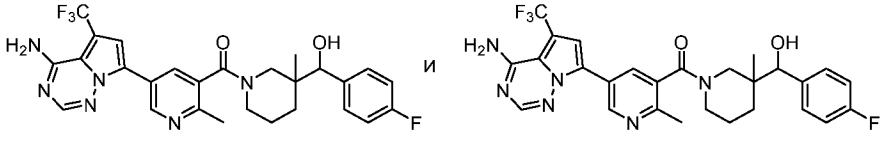
1737 и 1738: получены согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя (4-фторфенил)(3-метилпиперидин-3-ил)метанол 2,2,2-трифторацетат и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1737: 7.3 мг, 0.012 ммоль, 12% выход; 1738: 7.1 мг, 0.012 ммоль, 12% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 559.2 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

1737: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.83 мин.

1738: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.94 мин.

Примеры 1739 и 1740: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)метанон



Получен согласно способам, описанным в Примере 1737/1738, применяя (4-фторфенил)(3-метилпиперидин-3-ил)метанол 2,2,2-трифторацетат (1737C) и литий 5-(4-амино-5-

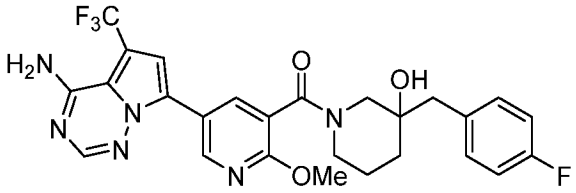
(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1739: 2.3 мг, 0.0042 ммоль, 4% выход; 1740: 8.0 мг, 0.014 ммоль, 14% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 543.3 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

1739: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.94 мин.

1740: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.73 мин.

Пример 1741: (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-(4-фторбензил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон



1741A: трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат (227 мг, 1.139 ммоль) в THF (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям (4-фторбензил)магний хлорид (4.78 мл, 1.196 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного густого масла (317 мг, 1.02 ммоль, 90% неочищенное), которое использовали как есть.

1741B: 3-(4-фторбензил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу загружали трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (317 мг, 1.025 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения (неочищенное, 375 мг) в виде темного масла, которое сразу использовали как есть.

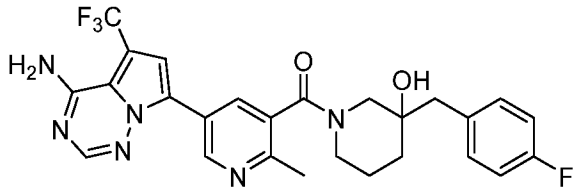
МС (ЭРИ) m/z 210.2 $(M+H)^+$.

1741: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-(4-фторбензил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС. Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерной смеси.

МС (ЭРИ) m/z 545.2 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.86 мин.

Пример 1741: (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-(4-фторбензил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон

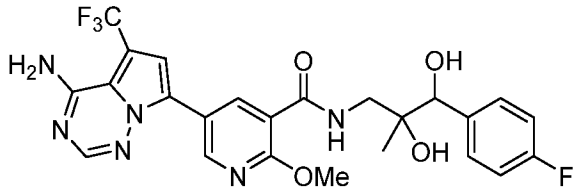


Получен согласно способам, описанным в Примере 1741, применяя 3-(4-фторбензил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат (1741B) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (9.1 мг, 0.017 ммоль, 17% выход).

МС (ЭРИ) m/z 529.2 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.69 мин.

Пример 1743: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиникотинамид



1743A: 1-(4-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол: в 250 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 4-фторбензальдегид (1.24 г, 9.99 ммоль) в THF (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям проп-1-ен-2-илмагний бромид (22 мл, 10.99 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде слегка рыжеватого масла (неочищенное, 2.12 г). Половину сохраняли и половину (1.06 г) использовали в следующей реакции.

1743B: (4-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол: в 250 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 1-(4-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (831 мг, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (863 мг, 5.00 ммоль) в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного

вещества в виде светло-желтого масла (836 мг, 4.59 ммоль, неочищенный, 92% выход с двух стадий).

1743C: 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол: в 20 мл виалу под давлением загружали (4-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол (274 мг, 1.504 ммоль) и добавляли 7 н. аммиак в MeOH (2 мл, 14.00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали при 65°C в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (200 мг, 1.0 ммоль, 67% выход).

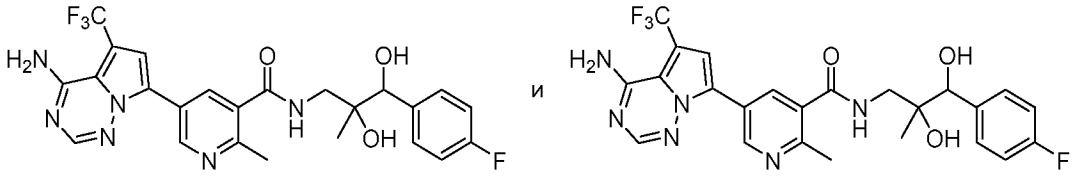
МС (ЭРИ) m/z 200.1 $(M+H)^+$.

1743: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, с получением указанного в заголовке соединения (20.0 мг, 0.036 ммоль, 36% выход).

МС (ЭРИ) m/z 535.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.01 – 8.77 (m, 3H), 8.46 (d, *J* = 33.5 Гц, 1H), 8.19 – 8.14 (m, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.5, 5.5, 2.6 Гц, 2H), 7.11 (dtd, *J* = 9.0, 7.1, 6.1, 3.4 Гц, 2H), 5.58 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.71 – 4.51 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 10.7, 1.8 Гц, 3H), 1.12 – 0.90 (m, 3H) (смесь двух диастереомеров).

Примеры 1744 и 1745: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



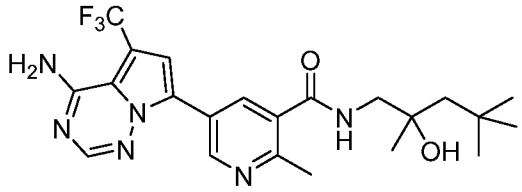
Получен согласно способам, описанным в Примере 1743, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол (1743C) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1744: 12.8 мг, 0.025 ммоль, 25% выход; 1745: 9.8 мг, 0.018 ммоль, 18% выход).

МС (ЭРИ) m/z 519.3 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

1744: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.17 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Гц, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 5.52 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 0.93 (s, 3H).

1745: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.16 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 4.9 Гц, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 4.43 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

Пример 1746: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2,4,4-триметилпентил)-2-метилникотинамид



1746A: 2-метил-2-неопентилоксиран: в 500 мл круглодонную колбу добавляли 2,4,4-триметилпент-1-ен (2.93 г, 26.1 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (5.85 г, 26.1 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (2.193 г, 26.1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали три раза раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного масла (3.39 г, 26.1 ммоль, неочищенное, 100% выход).

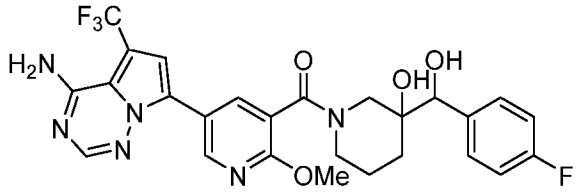
1755: 1-амино-2,4,4-триметилпентан-2-ол: в 75 мл сосуд под давлением загружали 2-метил-2-неопентилоксиран (1.07 г, 8.35 ммоль) и добавляли 7 н. аммиак в метаноле (15 мл, 105 ммоль). Смесь перемешивали при 62°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением целевого соединения в виде слегка рыжеватого масла (620 мг, 51%), которое использовали без дополнительной очистки.

1755: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 1-амино-2,4,4-триметилпентан-2-ол и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (13.3 мг, 0.029 ммоль, 29% выход).

МС (ЭРИ) m/z 465.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ δ 9.15 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.31 (t, *J* = 6.1 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.40 – 3.11 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.56 – 1.37 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 9H).

Пример 1747: (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон



1747A: трет-бутил 3-(4-фторбензоил)пиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1728A) (577 мг, 1.604 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (1701 мг, 4.01 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали раствором $NaHCO_3$ (смешан с некоторым количеством бисульфита натрия). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с помощью 50% EtOAc/гексанами с получением целевого соединения (336.4 мг, 1.09 ммоль, 68% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 11.1 Гц, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Гц, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 12.7 Гц, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), один способный к обмену протон не наблюдался.

1747B: трет-бутил 3-(4-фторбензоил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-(4-фторбензоил)пиперидин-1-карбоксилат (151 мг, 0.491 ммоль), Cs_2CO_3 (160 мг, 0.491 ммоль) и триэтилфосфит (0.172 мл, 0.983 ммоль) в DMSO (2 мл) с получением белой суспензии. Смесь перемешивали под давлением 1 атм. кислорода (баллонный) в течение 3.5 дней (80 ч). Смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле до 50% EtOAc/гексаны с получением целевого соединения (123 мг, 0.38 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭРИ) m/z 346.1 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.30 – 8.19 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 4.23 – 3.91 (m, 2H), 3.38 (br, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 13.7, 11.4, 3.2 Гц, 1H), 2.10 – 1.83 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 31.4 Гц, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 – 1.27 (m, 1H).

1747C: трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат: в 20 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-(4-фторбензоил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0.309 ммоль) в MeOH (1 мл) с получением

желтого раствора. Добавляли $NaBH_4$ (46.8 мг, 1.237 ммоль). Смесь перемешивали в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли. Остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали до белого твердого вещества (101 мг, 0.31 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 348.1 $(M+Na)^+$.

1747D: 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (101 мг, 0.310 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения (неочищенное, 120 мг) в виде рыжеватого масла, которое сразу использовали как есть.

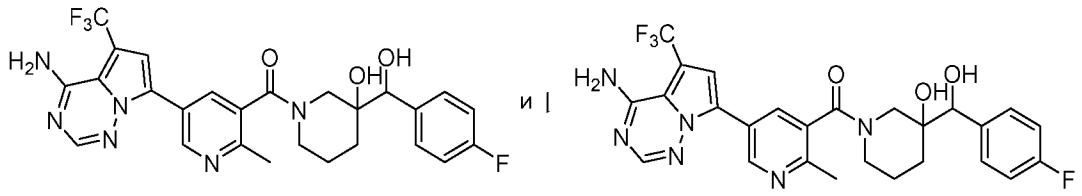
МС (ЭРИ) m/z 226.0 $(M+H)^+$.

1747: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения (16.7 мг, 0.028 ммоль, 37% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.1 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.1 мин.

Примеры 1748 и 1749: (неопределенные диастереомеры) (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон



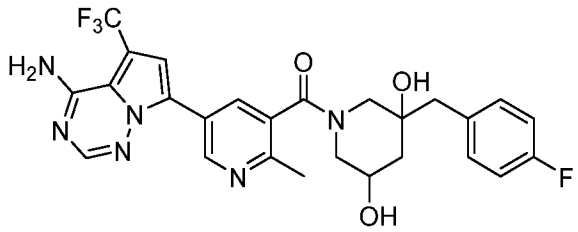
Получены согласно способам, описанным в Примере 1747, применяя 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат (1747D) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1748: 15.0 мг, 0.027 ммоль, 34% выход; 1749: 8.2 мг, 0.014 ммоль, 18% выход). Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерных смесей.

МС (ЭРИ) m/z 545.1 $(M+H)^+$ для обоих соединений.

1748: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.51 мин.

1749: ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 1 = 1.54 мин.

Пример 1750: (5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-(4-фторбензил)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)метанон



1750A: трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидрокси-5-оксопиперидин-1-карбоксилат: в высушенную в термошкафу 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилат (580 мг, 2.72 ммоль) в THF (5 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли NaH (163 мг, 4.08 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин. Добавляли (4-фторбензил)магний хлорид (16.32 мл, 4.08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем при 60°C в течение 3 ч. Реакцию медленно останавливали насыщенным раствором NH_4Cl, и смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле до 60% EtOAc/гексаны с получением целевого соединения (220 мг, 0.68 ммоль, 25%) в виде слегка рыжеватого густого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 4.14 (td, *J* = 11.2, 9.3, 6.5 Гц, 1H), 4.01 – 3.70 (m, 2H), 3.53 – 3.34 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 2.18 – 1.88 (br, 1H), 1.46 (s, 9H).

1750B: трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат: в 20 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидрокси-5-оксопиперидин-1-карбоксилат (88.9 мг, 0.275 ммоль) в MeOH (1 мл) с получением желтого раствора. Добавляли $NaBH_4$ (41.6 мг, 1.100 ммоль). Смесь перемешивали в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли. Остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали Na_2SO_4 и концентрировали до рыжеватого масла (85 мг, 0.026 ммоль, 95%), которое использовали как есть.

МС (ЭРИ) m/z 348.1 $(M+Na)^+$.

1750C: 3-(4-фторбензил)пиперидин-3,5-диол 2,2,2-трифторацетат, TFA: в 50 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат (83 мг, 0.255 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Полученный в результате рыжевато-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого соединения (неочищенное, 100 мг) в виде рыжеватого масла, которое сразу использовали как есть.

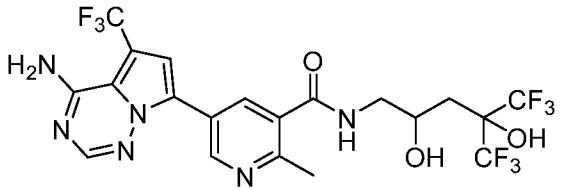
МС (ЭРИ) m/z 226.0 $(M+H)^+$.

1750: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-(4-фторбензил)пиперидин-3,5-диол 2,2,2-трифторацетат и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (9.8 мг, 0.017 ммоль, 27% выход).

МС (ЭРИ) m/z 544.9 $(M+H)^+$.

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 0.88 мин.

Пример 1751: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(5,5,5-трифтор-2,4-дигидрокси-4-(трифторметил)пентил)никотинамид



1751A: 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(оксиран-2-илметил)пропан-2-ол: в 250 мл круглодонную колбу добавляли 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пент-4-ен-2-ол (1.37 г, 6.58 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (1.475 г, 6.58 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (0.553 г, 6.58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного масла (1 г, неочищенное, 68%, соединение может быть очень летучим или растворимым в воде). Неочищенное вещество сразу использовали на следующей стадии.

1751B: 5-амино-1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пентан-2,4-диол: в 75 мл сосуд под давлением загружали 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(оксиран-2-илметил)пропан-2-ол (1 г, 4.46 ммоль) и добавляли 7 н. аммиак в MeOH (15 мл, 105 ммоль). Смесь перемешивали при 62°C на протяжении ночи в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с

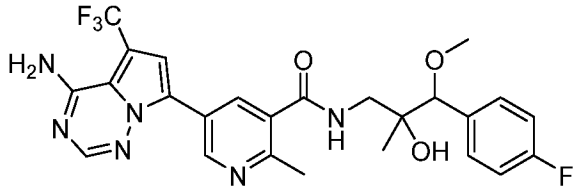
получением целевого соединения в виде слегка рыжеватого твердого вещества (470 мг, 1.95 ммоль 44% выход), которое использовали без дополнительной очистки.

1751: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 5-амино-1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пентан-2,4-диол и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (13.0 мг, 0.023 ммоль, 23% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.45 – 3.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H).

Пример 1752: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-метокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



1752A: 2-((4-фторфенил)(метокси)метил)-2-метилоксиран: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли (4-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол (1743B) (342 мг, 1.877 ммоль) в THF (4 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли NaH (225 мг, 5.63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли MeI (0.352 мл, 5.63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в течение 16 ч. Реакцию медленно останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (выделялся газ!). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светло-желтого масла (440 мг, 1.88 ммоль, неочищенное, >100% масса).

1752B: 3-амино-1-(4-фторфенил)-1-метокси-2-метилпропан-2-ол: в 20 мл виалу под давлением добавляли 2-((4-фторфенил)(метокси)метил)-2-метилоксиран (0.184 г, 0.939 ммоль) и 7 н. аммиак в MeOH (2 мл, 14.00 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C на протяжении ночи в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (211 мг, 0.094 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 214.1 $(M+H)^+$.

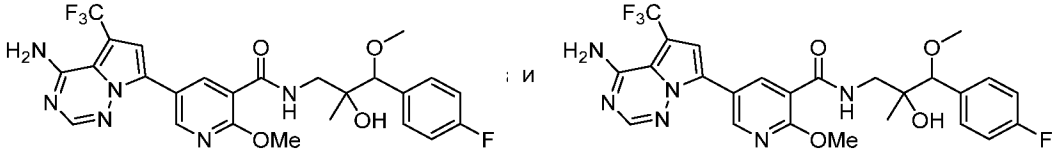
1752: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-1-метокси-2-метилпропан-2-ол и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (8.3 мг, 0.015 ммоль, 15% выход).

МС (ЭРИ) m/z 533.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.15 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.34 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Гц, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), потеряно 4 протона из-за подавления растворителя.

Примеры 1753 и 1753: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-метокси-2-метилпропил)-2-метоксиникотинамид



Получен согласно способам, описанным в Примере 1752, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-1-метокси-2-метилпропан-2-ол (1752B) и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1753: 3.1 мг, 0.0057 ммоль, 5.7% выход; 1754: 2.0 мг, 0.035 ммоль, 3.5% выход).

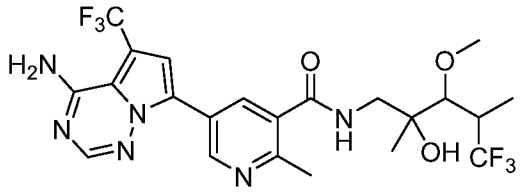
1753: МС (ЭРИ) m/z 549.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.90 (d, *J* = 4.6 Гц, 2H), 8.39 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) (потеряно пять протонов из-за подавления растворителя).

1754: МС (ЭРИ) m/z 549.1 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J = 4.6 Гц, 2H), 8.39 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 7.18 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Пример 1755: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(5,5,5-трифтор-2-гидрокси-3-метокси-2,4-диметилпентил)никотинамид



1755A: 5,5,5-трифтор-2,4-диметилпент-1-ен-3-ол: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 3,3,3-трифтор-2-метилпропанол (636 мг, 5.04 ммоль) в THF (5 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям проп-1-ен-2-

илмагний бромид (12.11 мл, 6.05 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли Et_2O. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде слегка рыжеватого масла (578 мг, 68%). Вещество может быть очень летучим, и при комнатной температуре может быть выпарено некоторое количество соединения, которое сразу использовали на следующей стадии.

1755B: 3,3,3-трифтор-2-метил-1-(2-метилоксиран-2-ил)пропан-1-ол: в 50 мл круглодонную колбу добавляли 5,5,5-трифтор-2,4-диметилпент-1-ен-3-ол (578 мг, 3.44 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (770 мг, 3.44 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (289 мг, 3.44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного масла (520 мг, 2.82 ммоль, неочищенное, 82%, выход за две стадии).

1755C: 2-метил-2-(3,3,3-трифтор-1-метокси-2-метилпропил)оксиран: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 3,3,3-трифтор-2-метил-1-(2-метилоксиран-2-ил)пропан-1-ол (226 мг, 1.227 ммоль) в THF (3 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли NaH (147 мг, 3.68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли MeI (0.230 мл, 3.68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию медленно останавливали насыщенным раствором NH_4Cl раствор (выделялся газ!). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светло-желтого масла (400 мг, 1.23 ммоль, 100% выход при удалении некоторого количества растворителя), которое использовали на следующей стадии.

1755D: 1-амино-5,5,5-трифтор-3-метокси-2,4-диметилпентан-2-ол: в 20 мл виалу под давлением добавляли 2-метил-2-(3,3,3-трифтор-1-метокси-2-метилпропил)оксиран (243 мг, 1.227 ммоль) (неочищенный) и 7 н. аммиак в MeOH (2 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (135 мг, 0.63 ммоль, 51% выход).

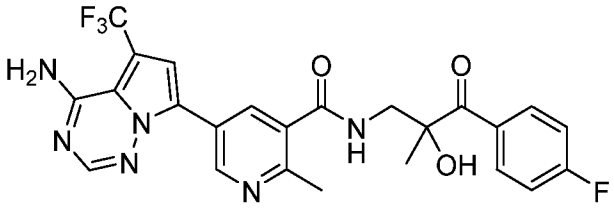
МС (ЭРИ) m/z 214.1 (M+H).

1755: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 1-амино-5,5,5-трифтор-3-метокси-2,4-диметилпентан-2-ол и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (9.7 мг, 0.018 ммоль, 18% выход).

МС (ЭРИ) m/z 535.3 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.15 (s, 1H), 8.44 – 8.29 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.9 Гц, 1H), 4.93 (d, *J* = 72.4 Гц, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.2, 8.0 Гц, 2H), 2.57 (d, *J* = 3.7 Гц, 3H), 1.18 – 1.04 (m, 7H) (смесь двух диастереомеров: ~2/1).

Пример 1756: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метил-3-оксопропил)-2-метилникотинамид

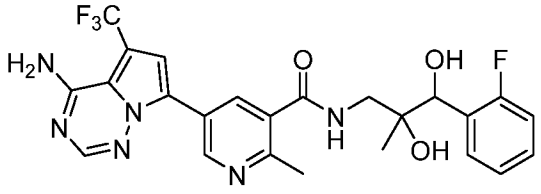


Смесь 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамида (Пример 1753) (87 мг, 0.168 ммоль) и IBX (70.5 мг, 0.252 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения (18.0 мг, 0.033 ммоль, 20% выход).

МС (ЭРИ) m/z 517.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.13 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 6.3 Гц, 1H), 8.27 (q, *J* = 5.7 Гц, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.03 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Пример 1757: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(2-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



1757A: 1-(2-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 2-фторбензальдегид (0.601 г, 4.84 ммоль) в THF (10 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям проп-1-ен-2-илмагний бромид (10.7 мл, 5.33 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой

высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светлого масла (неочищенное: 0.928 г, 4.84 ммоль, 100% выход).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.2 Гц, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 10.4, 8.2, 1.2 Гц, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.21 (dt, *J* = 1.5, 0.8 Гц, 1H), 5.00 (q, *J* = 1.4 Гц, 1H), 1.69 (d, *J* = 0.7 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -119.07.

1757B: (2-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол: в 250 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 1-(2-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (804 мг, 4.84 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (1085 мг, 4.84 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (407 мг, 4.84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светлого масла (830 мг, 4.56 ммоль, 94%, неочищенное, выход за две стадии, соотношение диастереомеров было около 1/1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.75 – 6.96 (m, 4H), 5.28 – 4.74 (m, 1H), 3.34 – 3.04 (m, 1H), 2.86 – 2.46 (m, 2H), 1.42 – 1.08 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -117.64, -117.84.

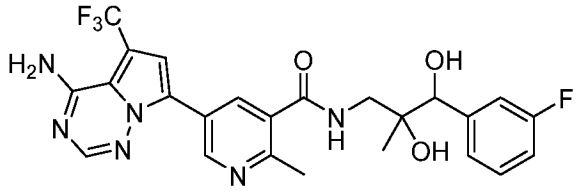
1757C: 3-амино-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол: в 20 мл виалу под давлением добавляли (2-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол (307 мг, 1.685 ммоль) и 7 н. аммиак в MeOH (3 мл, 21.00 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (340 мг, 1.69 ммоль, 100% выход), которое сразу использовали как есть.

1757: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-амино-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат. Характеристики ЯМР было сложно определить из-за наличия диастереомерной смеси.

МС (ЭРИ) m/z 519.2 (M+H).

ЖХ-МС, время удерживания, используя Метод 2 = 1.35 мин.

Пример 1758: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(3-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



1758A: 1-(3-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол: в 50 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 3-фторбензальдегид (0.611 г, 4.92 ммоль) в THF (10 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли по каплям проп-1-ен-2-илмагний бромид (10.83 мл, 5.42 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светлого масла (0.988 г, 4.92 ммоль, неочищенное, 100% выход, осталось некоторое количество растворителя).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 6.98 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Гц, 1H), 5.21 (dt, *J* = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (td, *J* = 1.6, 0.7 Гц, 1H), 1.63 (d, *J* = 1.1 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -113.15.

1758B: (3-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол: в 250 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 1-(3-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (818 мг, 4.92 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (1103 мг, 4.92 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (413 мг, 4.92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде светло-желтого масла (893 мг, 4.92 ммоль, неочищенное, 100%, выход за две стадии, соотношение двух диастереомеров составляло ~1/1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 – 6.88 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 105.3 Гц, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 1H), 2.81 – 2.45 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -112.61, -112.73.

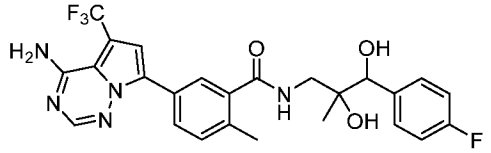
1758C: 3-амино-1-(3-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол: в 20 мл виалу под давлением добавляли (3-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол (309 мг, 1.696 ммоль) и 7 н. аммиак в MeOH (3 мл, 21.00 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (400 мг, 1.70 ммоль, 100% выход), которое использовали как есть.

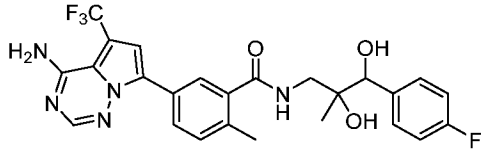
1758: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-амино-1-(3-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол и литий 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат, с получением указанного в заголовке соединения (13.0 мг, 0.025 ммоль, 25% выход).

МС (ЭРИ) m/z 519.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.16 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.30 (t, *J* = 6.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (q, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.5 Гц, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*6) δ -73.93.

Примеры 1759 и 1760: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-2-метилбензамид



и


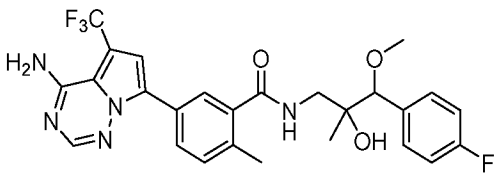
Получены согласно способам, описанным в Примере 1743, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол (1743C) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензойную кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1759: 6.1 мг, 0.012 ммоль, 12% выход; 1760: 10.7 мг, 0.020 ммоль, 20% выход).

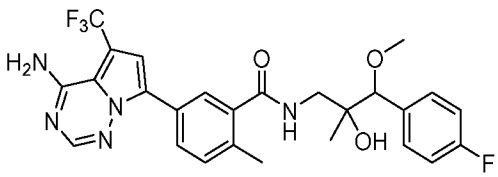
МС (ЭРИ) m/z 518.0 (M+H) для обоих соединений.

1759: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Гц, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 5.38 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

1760: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.14 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Гц, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 4.51 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 3.53 – 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Примеры 1761 и 1762: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-метокси-2-метилпропил)-2-метилбензамид



и


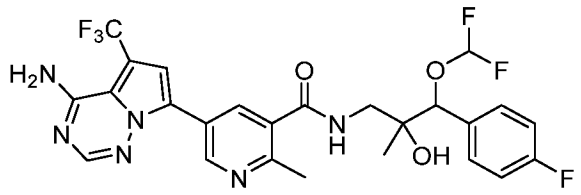
Получены согласно способам, описанным в Примере 1752, применяя 3-амино-1-(4-фторфенил)-1-метокси-2-метилпропан-2-ол (1752B) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензойную кислоту, и путем

разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1761: 7.9 мг, 0.014 ммоль, 14% выход; 1762: 16.1 мг, 0.030 ммоль, 30% выход). МС (ЭРИ) m/z 532.1 (M+H) для обоих соединений.

1761: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.2 Гц, 2H), 7.88 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Гц, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 13.3, 6.9 Гц, 1H), 3.30 (d, *J* = 2.7 Гц, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*6) δ -51.08.

1762: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 88.18 – 7.99 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 9.2 Гц, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Гц, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*6) δ -51.08.

Пример 1763: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(дифторметокси)-3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид



1763A: 1-(1-(дифторметокси)-2-метилаллил)-4-фторбензол: в 20 мл виалу добавляли 1-(4-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (1743A) (0.504 г, 3.03 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.8 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (1.848 г, 9.10 ммоль) с последующим добавлением ацетата калия (1.786 г, 18.20 ммоль). Добавляли воду (1.8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом. Органический раствор затем высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле до 40% EtOAc/гексаны с получением целевого соединения (286 мг, 1.32 ммоль, 44%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.29 (t, *J* = 75.3 Гц, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (dt, *J* = 1.7, 1.0 Гц, 1H), 5.08 (td, *J* = 1.5, 0.6 Гц, 1H), 1.65 (t, *J* = 1.2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -82.79 (d, *J* = 76.5 Гц), -114.14.

1763B: 2-((дифторметокси)(4-фторфенил)метил)-2-метилоксиран: в 250 мл высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли 1-(1-(дифторметокси)-2-метилаллил)-4-фторбензол (286 мг, 1.323 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли mCPBA (296 мг, 1.323 ммоль) с последующим добавлением бикарбоната натрия (111 мг, 1.323 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой три раза промывали раствором $NaHCO_3$ и рассолом.

Органический раствор затем высушивали и концентрировали до неочищенного вещества в виде бесцветного масла (320 мг, 1.32 ммоль, неочищенное, 100% выход).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.58 – 6.10 (m, 1H), 5.48 – 4.79 (m, 2H), 2.96 – 2.68 (m, 1H), 1.67 – 1.24 (m, 3H); ^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$) δ -82.16 (d, *J* = 25.9 Гц), -82.87, -113.35 (d, *J* = 72.2 Гц), -114.15. ^{1}H ЯМР показал смесь двух изомеров.

1763C: 3-амино-1-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол: в 20 мл виалу под давлением добавляли 2-((дифторметокси)(4-фторфенил)метил)-2-метилоксиран (307 мг, 1.323 ммоль) и аммиак (3 мл, 21.00 ммоль) (7 н. в MeOH). Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением неочищенного целевого соединения в виде слегка рыжеватого густого масла (288 мг, 1.16 ммоль, 87% выход неочищенного за две стадии), которое сразу использовали как есть.

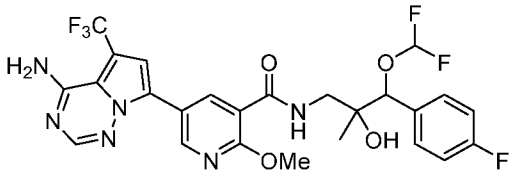
МС (ЭРИ) m/z 250.1 (M+H).

1763: получен согласно способам, описанным в Примере 1685, применяя 3-амино-1-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения (24.3 мг, 0.042 ммоль, 42% выход).

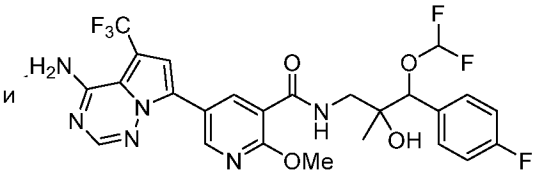
МС (ЭРИ) m/z 569.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.16 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.7, 5.4 Гц, 2H), 7.20 (td, *J* = 8.8, 1.7 Гц, 2H), 6.83 – 6.50 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.29 – 3.06 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 24.4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-*d*6) δ -51.17 (показал смесь двух изомеров).

Примеры 1764 и 1765: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-(дифторметокси)-3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилбензамид



и



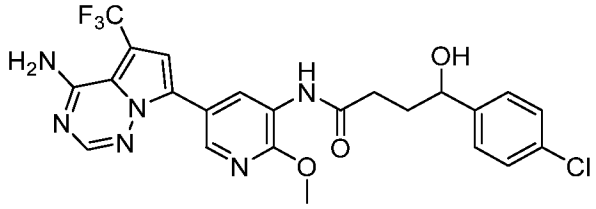
Получены согласно способам, описанным в Примере 1763, применяя 3-амино-1-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (1763C) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензойную кислоту, и путем разделения с помощью препаративной ЖХ-МС с получением указанных в заголовке соединений (1764: 2.7 мг, 0.004 ммоль, 4% выход; 1765: 5.3 мг, 0.009 ммоль, 9% выход).

МС (ЭРИ) m/z 568.2 (M+H) для обоих изомеров.

1764: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 3H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Гц, 2H), 6.62 (dd, *J* = 77.2, 74.8 Гц, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.50 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Гц, 1H), 3.32 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

1765: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.19 (t, *J* = 6.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Гц, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.68 (t, *J* = 75.6 Гц, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.50 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Гц, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

Пример 1766: N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутанамид



1766A: 7-(5-амино-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин: к раствору 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (400 мг, 1.42 ммоль) и 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (427 мг, 1.708 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (116 мг, 0.142 ммоль) с последующим добавлением 2.0 М трифосфата калия/H_2O (2.14 мл, 4.27 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Органические вещества промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток кристаллизовался в EtOAc/гексанах с получением 7-(5-амино-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (240 мг, 0.740 ммоль, 52% выход).

МС (ЭРИ) m/z 325.1 $(M+H)^+$.

1766B: N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-4-оксобутанамид: к раствору 7-(5-амино-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (64 мг, 0.197 ммоль), 4-(4-хлорфенил)-4-оксобутановой кислоты (54.6 мг, 0.257 ммоль) и DIPEA (0.069 мл, 0.395 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (105 мг, 0.276 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем при 40°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали на воздухе с получением неочищенного N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4-

(4-хлорфенил)-4-оксобутанамида (56 мг, 0.108 ммоль, 55% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

МС (ЭРИ) m/z 519.1 $(M+H)^+$.

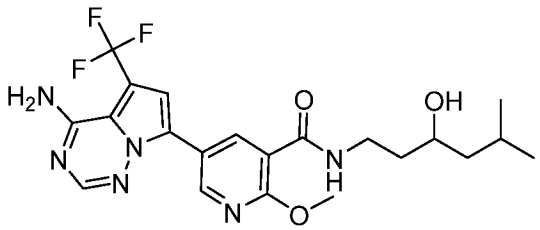
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.52 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.13 - 4.12 (m, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H).

1766: N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутанамид: к суспензии N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-4-оксобутанамида (56 мг, 0.108 ммоль) в THF (1 мл) добавляли $NaBH_4$ (12.3 мг, 0.324 ммоль) с последующим добавлением нескольких капель MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли MeOH, чтобы остановить реакцию, затем смесь концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 30% B, 30-70% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (13.1 мг, 0.025 ммоль, 23% выход).

МС (ЭРИ) m/z 521.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.49 - 9.43 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 7.36 (s, 6H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H).

Пример 1767: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-5-метилгексил)-2-метоксиникотинамид



1767A: трет-бутил (3-оксопропил)карбамат: к раствору трет-бутил (3-гидроксипропил)карбамата (1.75 г, 9.99 ммоль) в CH_2Cl_2, DMSO и DIPEA (6.11 мл, 35.0 ммоль) медленно добавляли комплекс пиридина и триоксида серы (3.97 г, 24.97 ммоль) при комнатной температуре. Реакция протекала с выделением тепла. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования добавляли простой эфир (100 мл). Органические вещества промывали водой (3 x 80 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил (3-оксопропил)карбамата (1.2 г, 6.93 ммоль, 69% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.85 - 9.82 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

1767B: трет-бутил (3-гидрокси-5-метилгексил)карбамат: к раствору трет-бутил (3-оксопропил)карбамата (200 мг, 1.16 ммоль) в THF (3 мл) медленно добавляли изобутилмагний бромид/Et_2O (1.44 мл, 2.89 ммоль) при -20°C в атмосфере N_2. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Простой эфир (50 мл) добавляли. Органические вещества промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил (3-гидрокси-5-метилгексил)карбамата (215 мг, 0.929 ммоль, 80% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

1767C: 1-амино-5-метилгексан-3-ол, TFA: к раствору трет-бутил (3-гидрокси-5-метилгексил)карбамата (215 мг, 0.929 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.4 мл, 5.19 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

1767D: смесь метил 5-бром-2-метоксиникотината (1.48 г, 6.0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.828 г, 7.20 ммоль), аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.392 г, 0.480 ммоль) и ацетата калия (0.883 г, 9.00 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 20 ч. Добавляли 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1.518 г, 5.40 ммоль) с последующим добавлением 2.0 M K_2CO_3/воды (7.50 мл, 15.00 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч, смесь концентрировали, затем добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрованием. EtOAc добавляли для растворения всех твердых веществ за исключением черного остатка. Черный остаток отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и кристаллизовали в EtOAc с получением 1.1 г чистого вещества. Остаточный раствор очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением еще 300 мг вещества.

МС (ЭРИ) m/z 368.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.95 - 8.94 (m, 1H), 8.85 - 8.83 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

1767E: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинат лития: к суспензии метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината (1.4 г, 3.81 ммоль) в THF (20 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (0.176 г, 4.19 ммоль) в 4 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (1.369 г, 3.81 ммоль, 100% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

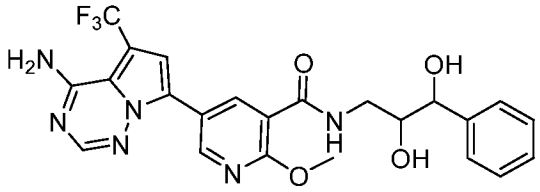
МС (ЭРИ) m/z 354.0 $(M+H)^+$.

1767: к суспензии 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (36 мг, 0.100 ммоль) в DMF (0.8 мл) добавляли HATU (53.4 мг, 0.140 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.088 мл, 0.501 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли неочищенный 1-амино-5-метилгексан-3-ол 2,2,2-трифторацетат, TFA (49.2 мг, 0.200 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 29% B, 29-69% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 27% B, 27-67% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением конечного продукта (6.1 мг, 0.013 ммоль, 13% выход).

МС (ЭРИ) m/z 467.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 6H).

Пример 1768: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(2,3-дигидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксиникотинамид



1768A: оксиран-2-ил(фенил)метанол: к раствору 1-фенилпроп-2-ен-1-ола (1.44 г, 10.7 ммоль) в DCM (30 мл) медленно добавляли mCPBA (3.61 г, 16.1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли насыщенный $NaHCO_3$/воду, и органические вещества экстрагировали DCM и EtOAc. Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-60% EtOAc) с получением оксиран-2-ил(фенил)метанола (1.46 г, 9.72 ммоль, 91% выход).

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 4.99 - 4.50 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H).

1768B: 3-амино-1-фенилпропан-1,2-диол: к оксиран-2-ил(фенил)метанолу (700 мг, 4.66 ммоль) добавляли 7 н. аммиак/MeOH (7 мл, 49.0 ммоль) и гидроксид аммония (7 мл, 50.3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде под давлением на протяжении ночи. Смесь концентрировали под вакуумом досуха с получением 1-амино-2-фенилэтан-1,2-диола (714 мг, 4.66 ммоль, 100% выход).

^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H).

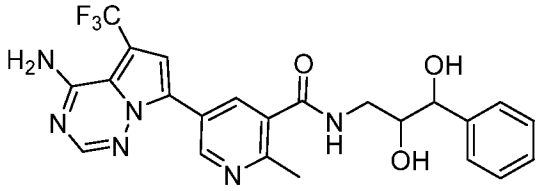
1768: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(2,3-дигидрокси-3-фенилпропил)-2-метоксиникотинамид: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (45 мг, 0.125 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (78 мг, 0.175 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.044 мл, 0.251 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли 3-амино-1-фенилпропан-1,2-диол (27.2 мг, 0.163 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 18% B, 18-58% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость

потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (8.9 мг, 14.4 мкмоль, 12% выход).

МС (ЭРИ) m/z 503.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H).

Пример 1769: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(2,3-дигидрокси-3-фенилпропил)-2-метилникотинамид

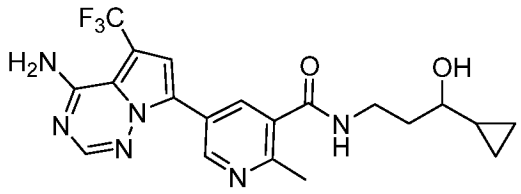


К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (40 мг, 0.12 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (73.4 мг, 0.166 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.041 мл, 0.237 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли 3-амино-1-фенилпропан-1,2-диол (25.8 мг, 0.154 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 12% B, 12-52% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (42.0 мг, 86.3 мкмоль, 73% выход).

МС (ЭРИ) m/z 487.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.32 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H).

Пример 1770: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-2-метилникотинамид

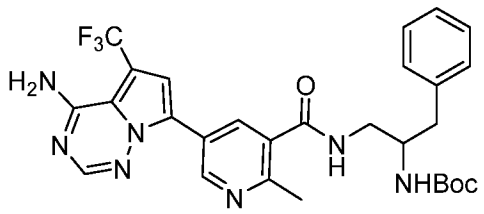


Используя способ, аналогичный описанному в Примере 1769, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-2-метилникотинамид (13.8 мг, 31.8 мкмоль, 32% выход).

МС (ЭРИ) m/z 435.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.17 (br d, J=1.9 Гц, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 6.83 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.35 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 1H), 0.25 - 0.16 (m, 2H), 0.12 - -0.01 (m, 2H).

Пример 1771: трет-бутил (1-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат



1771A: трет-бутил (1-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотинамидо)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (36 мг, 0.10 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли BOP (62.1 мг, 0.140 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.035 мл, 0.200 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли трет-бутил (1-амино-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (30.1 мг, 0.120 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Воду (20 мл) добавляли. Органический слой экстрагировали DCM (3 x 30 мл) и концентрировали с получением трет-бутил (1-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (48 мг, 0.082 ммоль, 82% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

МС (ЭРИ) m/z 570.2 $(M+H)^+$.

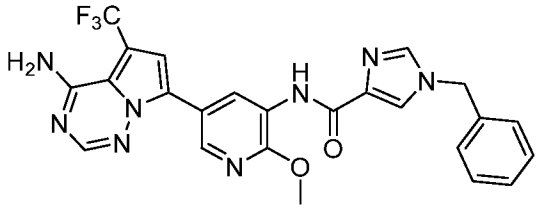
1771: к раствору трет-бутил (1-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (55 мг, 0.097 ммоль) в DCM (1.5 мл) добавляли TFA (0.5 мл, 6.5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь концентрировали. Сырое вещество

очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 9% B, 9-49% B за 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (28.3 мг, 0.060 ммоль, 62% выход).

МС (ЭРИ) m/z 470.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.58 (s, 4H).

Пример 1772: N-(5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-1-бензил-1H-имидазол-4-карбоксамид



1772A: этил 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоксилат: к раствору этил 1H-имидазол-4-карбоксилата (500 мг, 3.57 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (3.92 мл, 3.92 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли по каплям (бромметил)бензол (671 мг, 3.92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Воду (50 мл) добавляли, и экстрагировали EtOAc (2 x 80 мл). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г, гексаны-100% EtOAc) с получением элюированного первым этил 1-бензил-1H-имидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0.261 ммоль, 7% выход) и элюированного вторым этил 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоксилата (650 мг, 2.82 ммоль, 79% выход).

МС (ЭРИ) m/z 231.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 5.16 - 5.14 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Гц, 3H).

1772B: 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота: к раствору этил 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоксилата (670 мг, 2.91 ммоль) в THF (2 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (21.9 мг, 0.521 ммоль) в воде (0.2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли 1 н. HCl (0.52 мл, 1

экв.) для нейтрализации LiOH. Смесь концентрировали досуха с получением 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (480 мг). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

МС (ЭРИ) m/z 203.0 $(M+H)^+$.

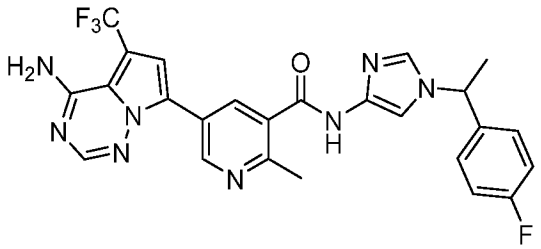
1H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 5.30 - 5.29 (m, 2H).

1772: к смеси 1-бензил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (20 мг, 0.099 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли BOP (52.5 мг, 0.119 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.052 мл, 0.297 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли 7-(5-амино-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (35.3 мг, 0.109 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 31% B, 31-71% B за 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (11.9 мг, 0.023 ммоль, 24% выход).

МС (ЭРИ) m/z 509.4 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.43 - 9.38 (m, 1H), 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 3H).

Пример 1773: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид



1773A: 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-имидазол: к раствору 1,4-динитро-1H-имидазола (155 мг, 0.981 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли по каплям 1-(4-фторфенил)этан-1-амин (164 мг, 1.177 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали под

вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-имидазола (190 мг, 0.808 ммоль, 82% выход).

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.23 (br t, J=6.5 Гц, 2H), 7.14 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.95 (d, J=7.0 Гц, 3H).

1773B: 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-амин: к 10% Pd-C (30 мг, 0.028 ммоль) добавляли раствор 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-имидазола (190 мг, 0.808 ммоль) в MeOH (4 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре на протяжении ночи. Pd/C отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-амина (150 мг, 0.731 ммоль, 90% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

МС (ЭРИ) m/z 206.1 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 3H), 6.21 - 6.18 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 1.81 (d, J=7.0 Гц, 3H).

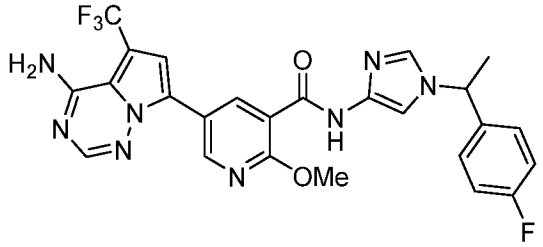
1773: к раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (34 мг, 0.10 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли BOP (58.0 мг, 0.131 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.035 мл, 0.202 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-амин (22.76 мг, 0.111 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 22% B, 22-62% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 10% B, 10-50% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3.3 мг, 5.2 мкмоль, 5% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.3 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 3H).

Пример 1774: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид

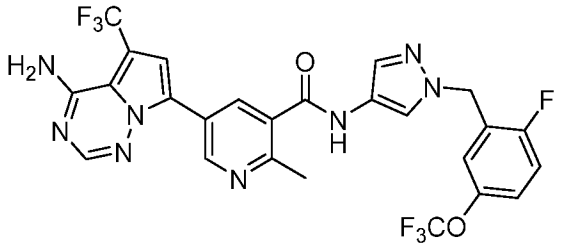


К раствору 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (35 мг, 0.097 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли BOP (56.0 мг, 0.127 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.034 мл, 0.195 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-амин (22.00 мг, 0.107 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 18% B, 18-58% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (14.1 мг, 21.4 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 541.2 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.40 - 10.33 (m, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 3H), 7.19 (s, 2H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 3H).

Пример 1775: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилникотинамид



1775A: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-пиразол: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (159 мг, 1.406 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (1.524 мл, 1.524 ммоль) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут, очень медленно добавляли 2-(бромметил)-1-фтор-4-(трифторметокси)бензол (320 мг, 1.17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. EtOAc добавляли. Органические вещества промывали водой и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, гексаны-50% EtOAc) с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-пиразола (310 мг, 1.016 ммоль, 87% выход).

МС (ЭРИ) m/z 541.2 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 5.39 - 5.37 (m, 2H).

1775B: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-4-амин: к 10% Pd-C (60 мг, 0.056 ммоль) добавляли раствор 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-пиразола (310 мг, 1.016 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 на протяжении ночи. Pd/C отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-4-амина (270 мг, 0.981 ммоль, 97% выход).

МС (ЭРИ) m/z 276.0 $(M+H)^+$.

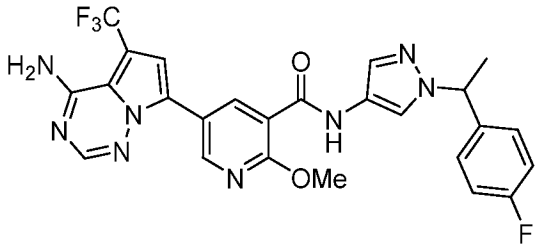
1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 2H).

1775: Следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилникотинамид (7.2 мг, 12.1 мкмоль, 12% выход).

МС (ЭРИ) m/z 595.5 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.68 - 10.61 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (br d, J=10.7 Гц, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

Пример 1776: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



1776A: 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-пиразол: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (4.86 мл, 4.86 ммоль) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, очень медленно добавляли 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол (1077 мг, 5.31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. EtOAc добавляли. Органический слой промывали водой и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-50% EtOAc) с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-пиразола (980 мг, 4.17 ммоль, 94% выход).

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.09 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 1.95 (d, J=7.0 Гц, 3H).

1776B: 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-амин: к 10% Pd-C (250 мг, 0.235 ммоль) добавляли раствор 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-пиразола (980 мг, 4.17 ммоль) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 3 ч. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-амина (800 мг, 3.90 ммоль, 94% выход).

МС (ЭРИ) m/z 206.1 $(M+H)^+$.

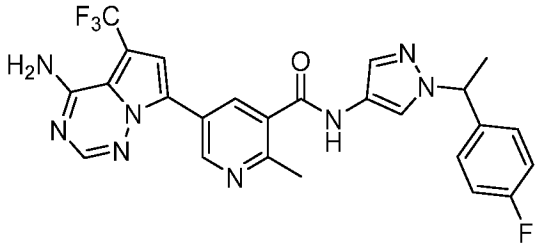
1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 3H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 1.85 (d, J=7.0 Гц, 3H).

1776: Следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид (20.4 мг, 31.2 мкмоль, 31% выход).

МС (ЭРИ) m/z 541.1 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.32 - 10.27 (m, 1H), 8.95 - 8.92 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, J=17.7 Гц, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.80 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 1777: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилникотинамид

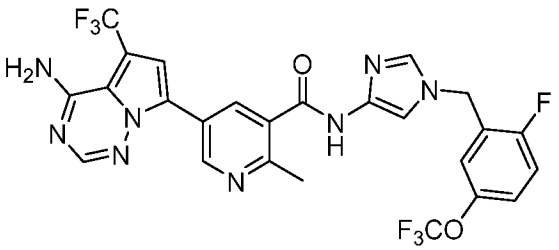


Следуя способу, описанному для Примера 1776, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилникотинамид (24.1 мг, 46.0 мкмоль, 46% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.64 - 10.59 (m, 1H), 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 - 1.77 (m, 3H).

Пример 1778: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид



1778A: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-имидазол: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (159 мг, 1.406 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (1.524 мл, 1.524 ммоль) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, очень медленно добавляли 2-(бромметил)-1-фтор-4-(трифторметокси)бензол (320 мг, 1.172 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли EtOAc. Органические вещества промывали водой, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, гексаны-70% EtOAc) с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-имидазола (330 мг, 1.081 ммоль, 92% выход).

МС (ЭРИ) m/z 306.0 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.26 (s, 2H).

1778B: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазол-4-амин: к 10% Pd-C (80 мг, 0.075 ммоль) добавляли раствор 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-нитро-1H-имидазола (310 мг, 1.016 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 на протяжении ночи. Pd/C отфильтровывали и промывали

MeOH. Фильтрат концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазол-4-амина (270 мг, 0.981 ммоль, 97% выход).

МС (ЭРИ) m/z 276.0 $(M+H)^+$.

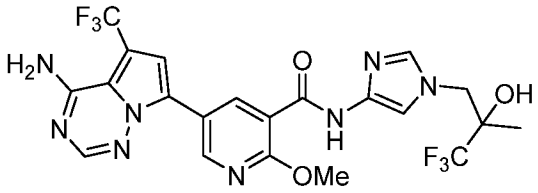
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.25 - 6.23 (m, 1H), 5.05 - 5.04 (m, 2H).

1778: Следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид (10.2 мг, 14.4 мкмоль, 14% выход).

МС (ЭРИ) m/z 595.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

Пример 1779: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид



1779A: 1-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-он: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (260 мг, 2.299 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (2.53 мл, 2.53 ммоль) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, очень медленно добавляли 1-бромпропан-2-он (315 мг, 2.299 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (4 x 50 мл). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, DCM-10% MeOH) с получением 1-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-она (180 мг, 1.064 ммоль, 46% выход).

МС (ЭРИ) m/z 170.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

1779B: 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-имидазол: к раствору 1-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-она (100 мг, 0.591 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1.0 M TBAF/THF (0.118 мл, 0.118 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Очень медленно добавляли (трифторметил)триметилсилан (109 мг, 0.769 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще 2.0 экв. TMS-CF3. Реакцию перемешивали при 60-80°C в течение 1 ч. Смесь

концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г, гексаны-70% EtOAc) с получением 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-имидазола (80 мг, 0.257 ммоль, 44% выход).

МС (ЭРИ) m/z 312.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.47 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (s, 3H).

1779C: 1,1,1-трифтор-2-метил-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол: к раствору 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-имидазола (70 мг, 0.225 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 1 мл концентрированной HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха под вакуумом с получением прозрачного 1,1,1-трифтор-2-метил-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ола (53.8 мг, 0.225 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 240.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 8.25 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

1779D: 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол: к 10% Pd-C (25 мг, 0.023 ммоль) добавляли раствор 1,1,1-трифтор-2-метил-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ола (50 мг, 0.209 ммоль) в MeOH (3 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Pd/C отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали досуха с получением 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (43.7 мг, 0.209 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 210.0 $(M+H)^+$.

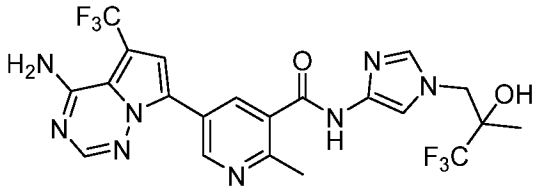
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J=1.3 Гц, 1H), 6.30 (d, J=1.5 Гц, 1H), 4.13 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.88 (d, J=14.4 Гц, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.29 (s, 3H).

1779: Следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид (15.6 мг, 23.7 мкмоль, 34% выход).

МС (ЭРИ) m/z 545.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.30 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 4.21 (br d, J=14.0 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

Пример 1780: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид

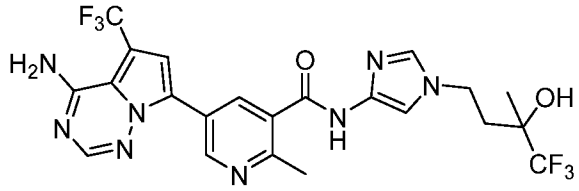


Пример 1780 получали, следуя способам, описанным для Примера 1779, с получением указанного в заголовке соединения (6.4 мг, 12.1 мкмоль, 17% выход).

МС (ЭРИ) m/z 529.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.93 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 4.24 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 4.15 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

Пример 1781: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид



1781A: 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бутан-2-он: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли бут-3-ен-2-он (465 мг, 6.63 ммоль) с последующим добавлением DMAP (32.4 мг, 0.265 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1.5 ч. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бутан-2-она (420 мг, 2.293 ммоль, 52% выход).

МС (ЭРИ) m/z 184.0 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.01 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H).

1781B: 4-нитро-1-(4,4,4-трифтор-3-метил-3-((триметилсилил)окси)бутил)-1H-имидазол: к раствору 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бутан-2-она (420 мг, 2.293 ммоль) в THF (6 мл) добавляли TBAF (0.229 мл, 0.229 ммоль) по каплям при комнатной температуре. (Трифторметил)триметилсилан (1304 мг, 9.17 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали, и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, гексаны-70% EtOAc) с получением 4-нитро-1-(4,4,4-трифтор-3-метил-3-((триметилсилил)окси)бутил)-1H-имидазола (386 мг, 1.19 ммоль, 52% выход).

МС (ЭРИ) m/z 326.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 3H), 0.23 - 0.22 (m, 9H).

1781C: 1,1,1-трифтор-2-метил-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бутан-2-ол: к раствору 4-нитро-1-(4,4,4-трифтор-3-метил-3-((триметилсилил)окси)бутил)-1H-имидазола (386 мг, 1.186 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 3 мл концентрированной HCl по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию концентрировали досуха под вакуумом с получением 1,1,1-трифтор-2-метил-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бутан-2-ола (300 мг, 1.186 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 254.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 2H), 4.41 (ddd, J=12.4, 9.6, 6.1 Гц, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).

1781D: 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилбутан-2-ол: использовали способ, аналогичный описанному для 1779D, с получением указанного в заголовке соединения.

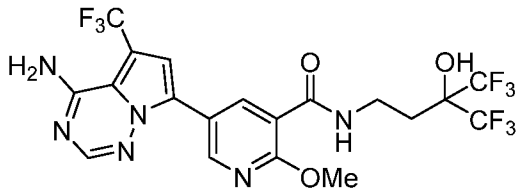
МС (ЭРИ) m/z 224.1 $(M+H)^+$.

1771: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид (10.4 мг, 15.8 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 543.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

Пример 1782: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутил)никотинамид

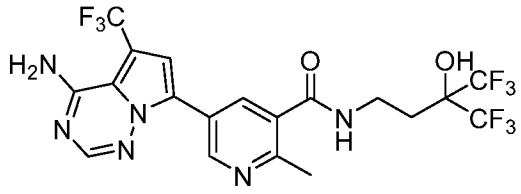


Используя способ, аналогичный описанному в Примере 1769, получали указанное в заголовке соединение (21.3 мг, 32.3 мкмоль, 32% выход).

МС (ЭРИ) m/z 546.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H).

Пример 1783: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутил)никотинамид

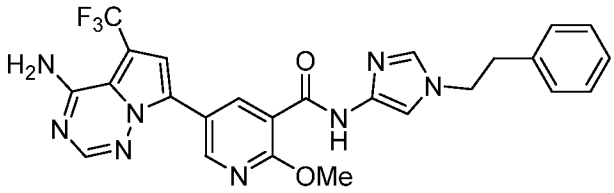


Используя способ, аналогичный описанному в Примере 1769, получали указанное в заголовке соединение (28.5 мг, 44.2 мкмоль, 44% выход).

МС (ЭРИ) m/z 531.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).

Пример 1784: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-фенэтил-1H-имидазол-4-ил)никотинамид



1784A: 4-нитро-1-фенэтил-1H-имидазол: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (4.86 мл, 4.86 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли по каплям (2-бромэтил)бензол (818 мг, 4.42 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли дополнительный бромид (0.8 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. EtOAc добавляли, промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 4-нитро-1-фенэтил-1H-имидазола (810 мг, 3.73 ммоль, 84% выход).

МС (ЭРИ) m/z 218.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.08 (d, J=6.8 Гц, 2H), 4.29 (t, J=6.9 Гц, 2H), 3.13 (t, J=6.9 Гц, 2H).

1784B: 1-фенэтил-1H-имидазол-4-амин: к 10% Pd-C (80 мг, 0.075 ммоль) добавляли раствор 4-нитро-1-фенэтил-1H-имидазола (180 мг, 0.829 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре на протяжении ночи. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением 1-фенэтил-1H-имидазол-4-амина (140 мг, 0.748 ммоль, 90% выход).

МС (ЭРИ) m/z 188.1 $(M+H)^+$.

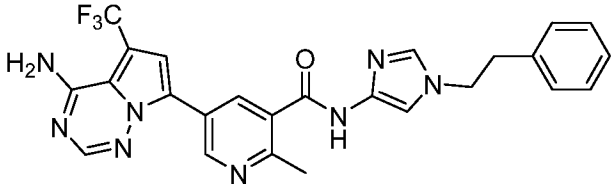
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.22 - 6.20 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.1 Гц, 2H).

1784: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-фенэтил-1H-имидазол-4-ил)никотинамид (6.3 мг, 12.1 мкмоль, 12% выход).

МС (ЭРИ) m/z 523.0 (M+H)+.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.32 - 10.28 (m, 1H), 8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 5H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H).

Пример 1785: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-фенэтил-1H-имидазол-4-ил)никотинамид

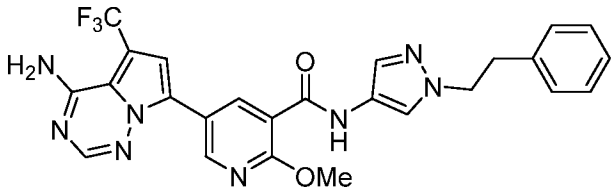


Следуя способам, описанным для Примера 1784, получали указанное в заголовке соединение (7.6 мг, 15.0 мкмоль, 15% выход).

МС (ЭРИ) m/z 507.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.87 - 10.83 (m, 1H), 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 3H).

Пример 1786: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-фенэтил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



1786A: 4-нитро-1-фенэтил-1H-пиразол: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (520 мг, 4.60 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (5.06 мл, 5.06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут, добавляли по каплям (2-бромэтил)бензол (1702 мг, 9.20 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. EtOAc добавляли, и органический слой промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-70% EtOAc) с получением прозрачного 4-нитро-1-фенэтил-1H-пиразола (960 мг, 4.42 ммоль, 96% выход).

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.40 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.22 (t, J=7.0 Гц, 2H).

1786B: 1-фенэтил-1H-пиразол-4-амин: к 10% Pd-C (80 мг, 0.075 ммоль) добавляли раствор 4-нитро-1-фенэтил-1H-пиразола (215 мг, 0.990 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 в течение 4 ч. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением 1-фенэтил-1H-пиразол-4-амина (175 мг, 0.935 ммоль, 94% выход).

МС (ЭРИ) m/z 188.1 $(M+H)^+$.

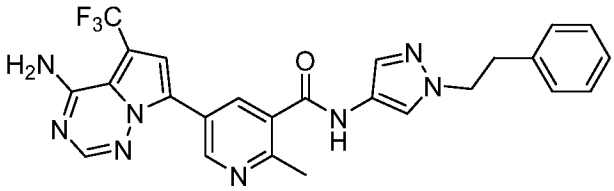
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.14 (d, J=7.1 Гц, 2H), 6.86 (d, J=0.8 Гц, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.14 (t, J=7.5 Гц, 2H).

1786: Следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-фенэтил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид (8.0 мг, 15.3 мкмоль, 15% выход).

МС (ЭРИ) m/z 523.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (br d, J=6.7 Гц, 3H), 4.32 (br t, J=7.2 Гц, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.09 (br t, J=7.2 Гц, 2H).

Пример 1787: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-фенэтил-1H-пиразол-4-ил)никотинамид

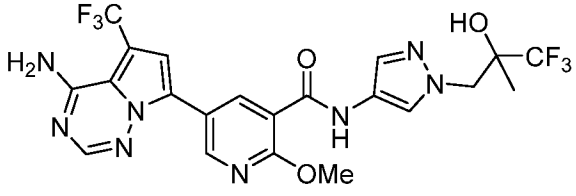


Следуя способам, описанным для Примера 1786, получали указанное в заголовке соединение (17.8 мг, 35.1 мкмоль, 35% выход).

МС (ЭРИ) m/z 507.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (br d, J=7.3 Гц, 3H), 4.33 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 3.09 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H).

Пример 1788: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



1788A: 1-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-он: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (4.86 мл, 4.86 ммоль) по каплям при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, добавляли по каплям 1-бромпропан-2-он (424 мг, 3.10 ммоль) на протяжении 20 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, при 70ºC в течение 2 ч, затем при комнатной температуре на протяжении ночи. EtOAc добавляли, промывали водой, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 1-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-она (180 мг, 1.064 ммоль, 24% выход).

МС (ЭРИ) m/z 170.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

1788B: 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-пиразол: к раствору 1-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-она (180 мг, 1.064 ммоль) в THF (8 мл) добавляли 1.0 M TBAF/THF (0.106 мл, 0.106 ммоль) при комнатной температуре. Триметил(трифторметил)силан (378 мг, 2.66 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 20 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-пиразола (130 мг, 0.418 ммоль, 39% выход).

МС (ЭРИ) m/z 312.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.32 (d, J=5.7 Гц, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.14 - 0.12 (m, 9H).

1788C: 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(гидрокси)-пропил)-1H-пиразол: к раствору 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропил)-1H-пиразола (130 мг, 0.418 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли по каплям концентрированную HCl (1 мл, 32.9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали с получением спиртового промежуточного соединения.

МС (ЭРИ) m/z 239.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

1788D: 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол: 4-нитро-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-2-(гидрокси)-пропил)-1H-пиразол восстанавливали с использованием Pd/C (30 мг, 0.282 ммоль) в атмосфере баллонного H_2 в MeOH в течение 3 ч. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (80 мг, 0.382 ммоль, 92% выход).

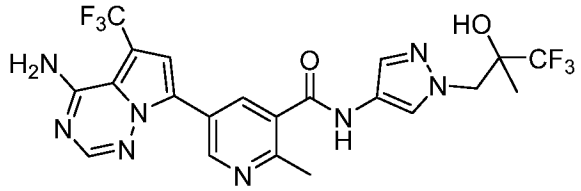
^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 7.30 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.19 (d, J=0.8 Гц, 1H), 4.22 (d, J=8.5 Гц, 2H), 1.17 (s, 3H).

1788: следуя способу, описанному для Примера 1796, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид (17.4 мг, 26.4 мкмоль, 26% выход).

МС (ЭРИ) m/z 545.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.29 (br d, J=15.3 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

Пример 1789: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид

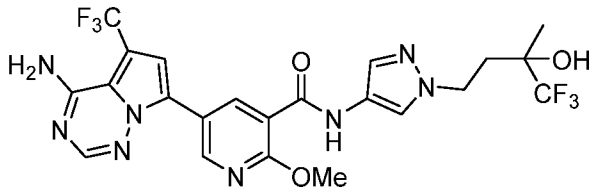


Следуя способам, описанным для Примера 1788, получали указанное в заголовке соединение (21.9 мг, 41.4 мкмоль, 41% выход).

МС (ЭРИ) m/z 529.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.65 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.30 (br d, J=18.0 Гц, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.16 (s, 3H).

Пример 1790: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



1790A: 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-он: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли бут-3-ен-2-он (465 мг, 6.63 ммоль) с последующим добавлением DMAP (32.4 мг, 0.265 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. EtOAc добавляли. Органический слой промывали водой (3 x), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Получали 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-он (630 мг, 3.44 ммоль, 78% выход). Вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

МС (ЭРИ) m/z 184.0 $(M+H)^+$.

1H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.43 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.11 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.21 (s, 3H).

1790B: 4-нитро-1-(4,4,4-трифтор-3-метил-3-((триметилсилил)окси)бутил)-1H-пиразол: к раствору 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-она (630 мг, 3.44 ммоль) в THF (12 мл) добавляли 1.0 M TBAF/THF (0.344 мл, 0.344 ммоль) с последующим добавлением по каплям триметил(трифторметил)силана (1712 мг, 12.04 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 4-нитро-1-(4,4,4-трифтор-3-метил-3-((триметилсилил)окси)бутил)-1H-пиразола (290 мг, 0.891 ммоль, 26% выход).

МС (ЭРИ) m/z 326.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.22 (s, 9H).

1790C: 4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-1,1,1-трифтор-2-метилбутан-2-ол получали, следуя способу, описанному для Примера 1788D.

МС (ЭРИ) m/z 224.0 $(M+H)^+$.

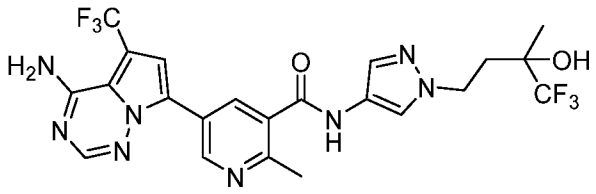
^{1}H ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.21 (ddd, J=12.1, 9.4, 6.4 Гц, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.14 (ddd, J=14.0, 9.5, 6.0 Гц, 2H), 1.32 (s, 3H).

1790: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид (13.5 мг, 20.1 мкмоль, 20% выход).

МС (ЭРИ) m/z 559.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 4.29 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 4.21 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).

Пример 1791: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид

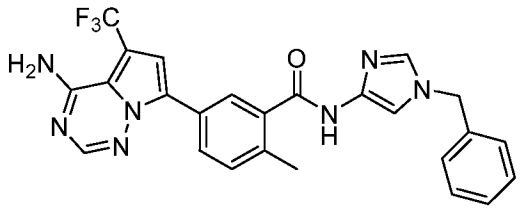


Следуя способам, описанным для Примера 1790, получали указанное в заголовке соединение (11.6 мг, 21.4 мкмоль, 21% выход).

МС (ЭРИ) m/z 543.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.27 (s, 3H).

Пример 1792: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид



1792A: метил 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат: к смеси метил 5-бром-2-метилбензоата (2.0 г, 8.7 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.66 г, 10.5 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.499 г, 0.611 ммоль) и ацетат калия (2.57 г, 26.2 ммоль). Смесь барботировали N_2, затем перемешивали при 110°C в течение 1.5 ч и охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли диоксан (5 мл), 7-бром-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (2.443 г, 8.69 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.355 г, 0.435 ммоль) и 2 М K_3PO_4 (13.0 мл, 26.1 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток кристаллизовался в EtOAc/гексанах с получением метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензоата (2.7 г, 7.71 ммоль, 89% выход).

МС (ЭРИ) m/z 351.0 $(M+H)^+$.

1792B: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензойная кислота: смесь метил 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензоата (2.7 г, 7.71 ммоль), гидроксида лития гидрата (0.647 г, 15.42 ммоль) в THF (25 мл) и воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли воду с последующим добавлением 1 н. HCl (15.5 мл) для нейтрализации кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, мелкие твердые вещества отфильтровывали, промывали водой, затем высушивали на воздухе с получением прозрачной 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метилбензойной кислоты (1.5 г, 4.46 ммоль, 57.9% выход). Дополнительное вещество (200 мг) экстрагировали из водного слоя с помощью EtOAc (2 x 100 мл).

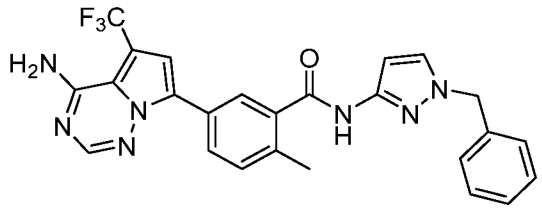
МС (ЭРИ) m/z 337.1 $(M+H)^+$.

1792: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид (9.9 мг, 16.4 мкмоль, 16% выход).

МС (ЭРИ) m/z 492.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 3H).

Пример 1793: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензамид

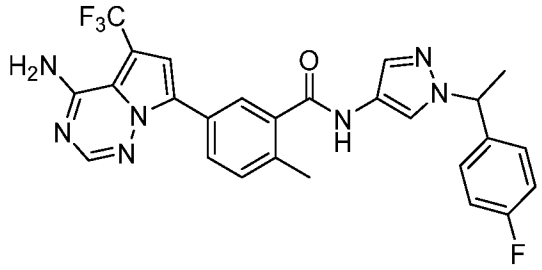


Следуя способам, описанным для Примера 1774, получали указанное в заголовке соединение (12.9 мг, 21.3 мкмоль, 21% выход).

МС (ЭРИ) m/z 492.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 6H), 6.67 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Пример 1794: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилбензамид

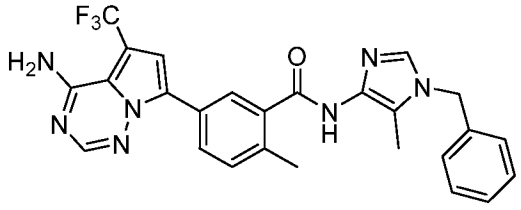


Следуя способам, описанным для Примера 1776, получали указанное в заголовке соединение (24 мг, 45.8 мкмоль, 46% выход).

МС (ЭРИ) m/z 524.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.56 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 7.40 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (br t, J=8.7 Гц, 2H), 5.62 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.79 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 1795: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид



1795A: 1-бензил-5-метил-4-нитро-1H-имидазол: к раствору 5-метил-4-нитро-1H-имидазола (1.0 г, 7.87 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли по каплям 1.0 M NaHMDS/THF (9.44 мл, 9.44 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут, очень медленно добавляли (бромметил)бензол (2.02 г, 11.8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. EtOAc добавляли. Органический слой промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 1-бензил-5-метил-4-нитро-1H-имидазола (800 мг, 3.68 ммоль, 46.8% выход).

МС (ЭРИ) m/z 218.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.13 (d, J=6.9 Гц, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

1795B: 1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-амин: к Pd-C (60 мг, 0.06 ммоль) добавляли раствор 1-бензил-5-метил-4-нитро-1H-имидазола (300 мг, 1.38 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 в течение 3 ч. Pd/C отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением 1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-амина (250 мг, 1.34 ммоль, 97% выход).

МС (ЭРИ) m/z 188.1 $(M+H)^+$.

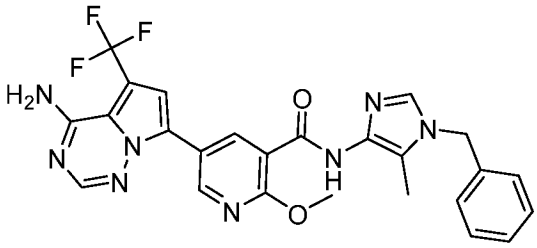
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 1.98 (s, 3H).

1795: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид (14.2 мг, 28.1 мкмоль, 28% выход).

МС (ЭРИ) m/z 506.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (br t, J=7.5 Гц, 3H), 7.32 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.19 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.01 (s, 3H).

Пример 1796: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид

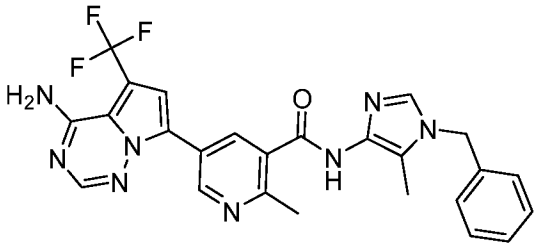


Следуя способам, описанным для Примера 1795, получали указанное в заголовке соединение (5.3 мг, 8.3 мкмоль, 8% выход).

МС (ЭРИ) m/z 523.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.96 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Пример 1797: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид

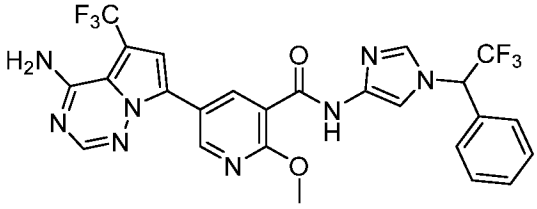


Следуя способам, описанным для Примера 1795, получали указанное в заголовке соединение (5.7 мг, 11.3 мкмоль, 11% выход).

МС (ЭРИ) m/z 507.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 7.32 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 7.20 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Пример 1798: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид



1798A: 4-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол: к раствору 1,4-динитро-1H-имидазола (80 мг, 0.51 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-амин (106 мг, 0.607 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60-80°C за защитным экраном в течение 4 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г, гексаны-60% EtOAc) с получением 4-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазола (60 мг, 0.221 ммоль, 44% выход).

МС (ЭРИ) m/z 272.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 5H), 5.84 (q, J=7.4 Гц, 1H).

1798B: 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-амин: к 10% Pd-C (20 мг, 0.02 ммоль) добавляли раствор 4-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазола (60 мг, 0.22 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-амина (52 мг, 0.216 ммоль, 97% выход).

МС (ЭРИ) m/z 242.3 $(M+H)^+$.

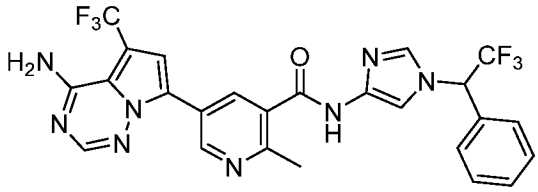
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.42 (m, 7H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.57 - 5.51 (m, 1H).

1798: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид (2.3 мг, 3.3 мкмоль, 4% выход).

МС (ЭРИ) m/z 578.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.79 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 4H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 6.77 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H).

Пример 1799: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид

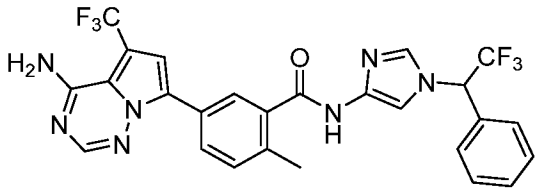


Следуя способам, описанным для Примера 1798, получали указанное в заголовке соединение (3.0 мг, 5.4 мкмоль, 7.6% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.24 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

Пример 1800: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-имидазол-4-ил)бензамид

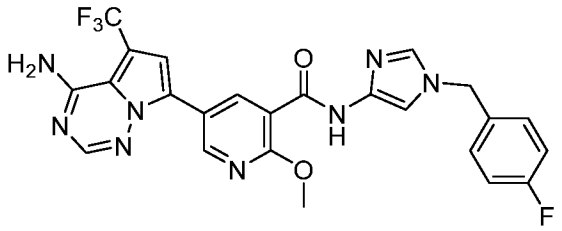


Следуя способам, описанным для Примера 1798, получали указанное в заголовке соединение (5.1 мг, 7.6 мкмоль, 10% выход).

МС (ЭРИ) m/z 560.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 4H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

Пример 1801: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид



1801A: 1-(4-фторбензил)-4-нитро-1H-имидазол: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMF (6 мл) медленно добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (4.9 мл, 4.9 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (1003 мг, 5.31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. EtOAc (50 мл) добавляли. Органический слой промывали рассолом и водой, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-100% EtOAc) с получением 1-(4-фторбензил)-4-нитро-1H-имидазола (800 мг, 3.62 ммоль, 82% выход).

МС (ЭРИ) m/z 222.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.16 (s, 2H).

1801B: 1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-амин: к 10% Pd-C (50 мг, 0.047 ммоль) добавляли раствор 1-(4-фторбензил)-4-нитро-1H-имидазола (260 мг, 1.175 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением 1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-амина (225 мг, 1.175 ммоль, 100% выход).

МС (ЭРИ) m/z 192.2 $(M+H)^+$.

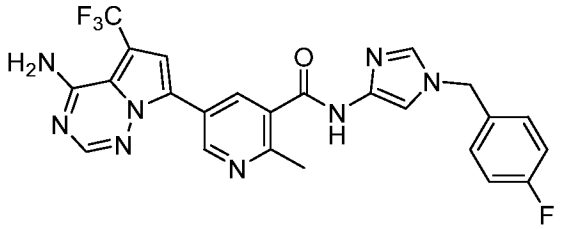
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.18 (d, J=1.5 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H).

1801: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид (7.0 мг, 10.9 мкмоль, 11% выход).

МС (ЭРИ) m/z 527.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.80 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 5.20 - 5.17 (m, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 3H).

Пример 1802: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид

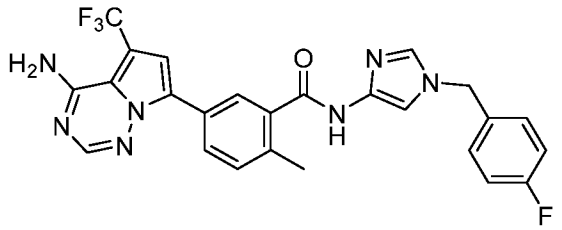


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 40 мкмоль, 40% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (t, J=8.9 Гц, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H).

Пример 1803: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид

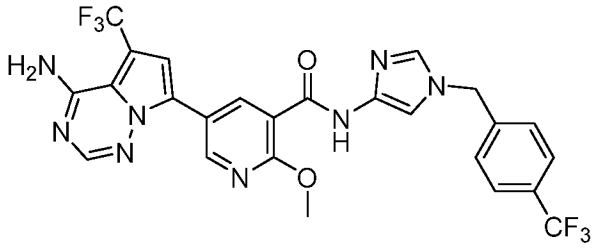


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (3.6 мг, 7.1 мкмоль, 7% выход).

МС (ЭРИ) m/z 510.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.22 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

Пример 1804: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид

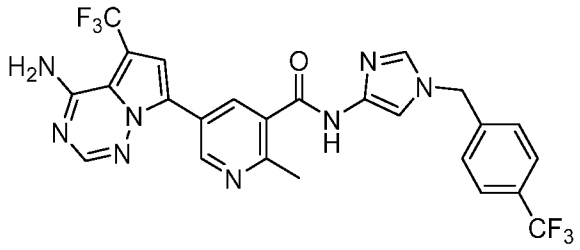


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (2.6 мг, 4.5 мкмоль, 5% выход).

МС (ЭРИ) m/z 577.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.43 - 10.41 (m, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 5.35 - 5.33 (m, 2H), 4.07 (s, 3H).

Пример 1805: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-имидазол-4-ил)никотинамид

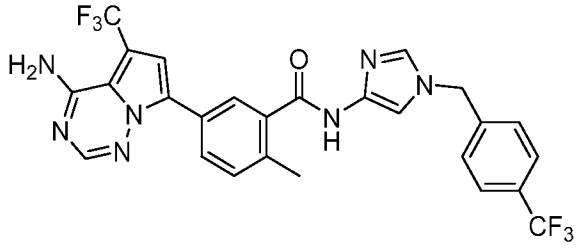


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (20 мг, 35.7 мкмоль, 36% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 4H), 7.53 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 7.46 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H).

Пример 1806: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-имидазол-4-ил)бензамид

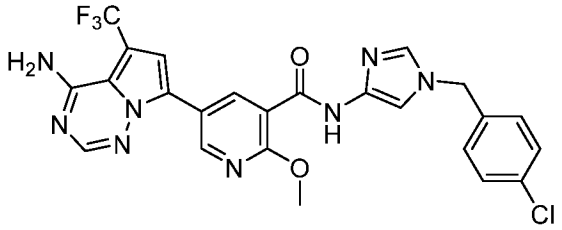


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (13.4 мг, 19.9 мкмоль, 20% выход).

МС (ЭРИ) m/z 560.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Гц, 3H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 3H).

Пример 1807: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метоксиникотинамид

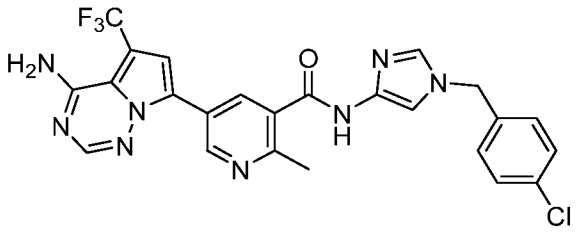


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (3.0 мг, 4.6 мкмоль, 5% выход).

МС (ЭРИ) m/z 543.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.40 - 10.38 (m, 1H), 8.92 - 8.90 (m, 1H), 8.82 - 8.79 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 5.21 - 5.19 (m, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 3H).

Пример 1808: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид

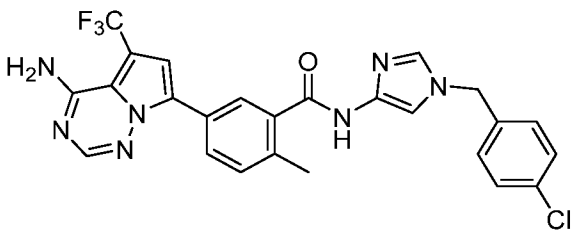


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (4.7 мг, 7.3 мкмоль, 7% выход).

МС (ЭРИ) m/z 527.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 9.20 - 9.17 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

Пример 1809: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилбензамид

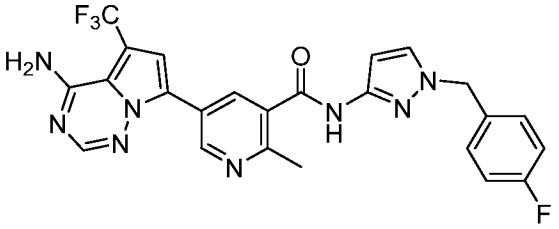


Следуя способам, описанным для Примера 1801, получали указанное в заголовке соединение (4.5 мг, 7.0 мкмоль, 7% выход).

МС (ЭРИ) m/z 526.2 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 6H), 5.19 (s, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 3H).

Пример 1810: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил)-2-метилникотинамид



1810A: 1-(4-фторбензил)-3-нитро-1H-пиразол получали способом, аналогичным описанному в Примере 1801A.

МС (ЭРИ) m/z 222.4 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.32 (t, J=6.4 Гц, 2H), 7.11 (t, J=8.1 Гц, 2H), 6.93 (d, J=2.5 Гц, 1H), 5.37 (s, 2H).

1810B: 1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-амин получали способом, аналогичным описанному в Примере 1801B.

МС (ЭРИ) m/z 192.3 $(M+H)^+$.

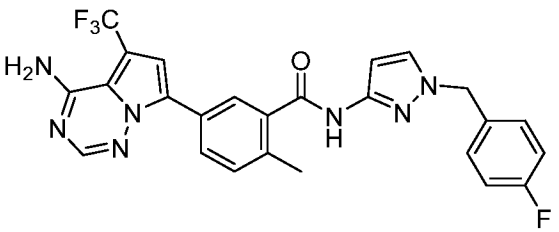
^{1}Н ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 5.65 (d, J=2.3 Гц, 1H), 5.08 (s, 2H).

1810: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил)-2-метилникотинамид (11.0 мг, 7.6 мкмоль, 18% выход).

МС (ЭРИ) m/z 511.3 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 7.17 (br t, J=8.9 Гц, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

Пример 1811: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензамид

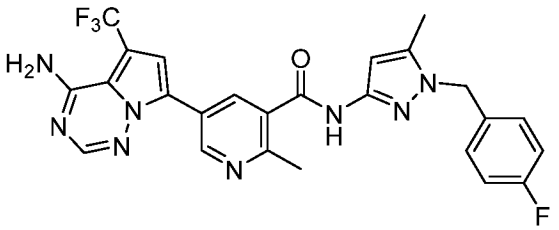


Следуя способам, описанным для Примера 1810, получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 78.5 мкмоль, 79% выход).

МС (ЭРИ) m/z 510.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.30 (br dd, J=7.8, 6.0 Гц, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

Пример 1812: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилникотинамид



1812A: 1-(4-фторбензил)-5-метил-3-нитро-1H-пиразол: к раствору 4-нитро-1H-имидазола (500 мг, 4.42 ммоль) в DMF (6 мл) медленно добавляли 1.0 M NaHMDS/THF (4.33 мл, 4.33 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут, добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (892 мг, 4.72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. EtOAc (50 мл) добавляли, и органические вещества промывали рассолом и водой, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, гексаны-60% EtOAc) с получением первого пятна как 1-(4-фторбензил)-3-метил-5-нитро-1H-пиразола (150 мг, 0.638 ммоль, 16% выход), и второго пятна как 1-(4-фторбензил)-5-метил-3-нитро-1H-пиразола (700 мг, 2.98 ммоль, 76% выход).

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.20 (t, J=6.5 Гц, 2H), 7.07 (t, J=8.2 Гц, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

1812B: 1-(4-фторбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин получали способом, аналогичным описанному в Примере 1801B.

МС (ЭРИ) m/z 206.4 $(M+H)^+$.

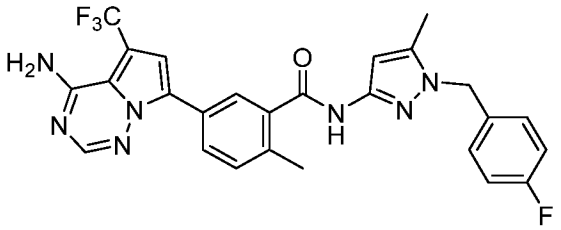
^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.07 (br d, J=5.4 Гц, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 5.48 (d, J=0.7 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.15 (d, J=0.7 Гц, 3H).

1812: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилникотинамид (7.9 мг, 15.1 мкмоль, 15% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.27 (s, 3H).

Пример 1813: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-(4-фторбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензамид

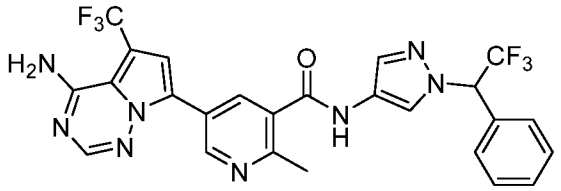


Следуя способам, описанным для Примера 1812, получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 62.7 мкмоль, 63% выход).

МС (ЭРИ) m/z 524.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 1814: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид



1814A: 2,2,2-трифтор-1-фенилэтил трифторметансульфонат: к раствору 2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-ола (1.06 г, 6.00 ммоль) и 2,6-лутидина (1.12 мл, 9.60 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли трифлатный ангидрид (1.52 мл, 9.00 ммоль) при -40°C в атмосфере N_2 в течение 15 мин. Смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1.5 ч. Добавляли DCM (50 мл), и органический слой промывали 1 н. HCl и водой, высушивали над Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом без нагревания с получением 2,2,2-трифтор-1-фенилэтил трифторметансульфоната (1.849 г, 6.00 ммоль, 100% выход). Вещество сразу использовали на следующей стадии.

1814B: 4-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол получали способом, аналогичным описанному в Примере 1786A.

^{1}H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 5H), 5.96 (d, J=7.4 Гц, 1H).

1814C: 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-амин получали способом, аналогичным описанному в Примере 1786B.

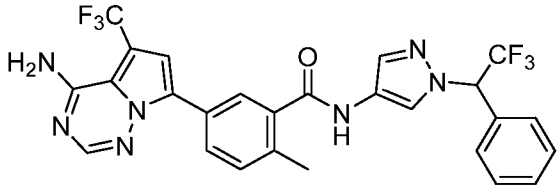
МС (ЭРИ) m/z 242.4 $(M+H)^+$.

1814: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил)никотинамид (29 мг, 51.7 мкмоль, 52% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.84 - 10.79 (m, 1H), 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 6.86 - 6.66 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).

Пример 1815: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензамид

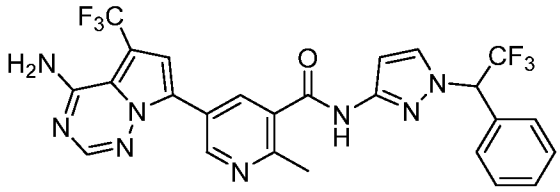


Следуя способам, описанным для Примера 1814, получали указанное в заголовке соединение (39 мг, 69.7 мкмоль, 70% выход).

МС (ЭРИ) m/z 560.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 3H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 6.81 - 6.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

Пример 1816: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-ил)никотинамид



1816A: 3-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол получали способом, аналогичным описанному в Примере 1810A.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 7.00 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.04 (d, J=7.5 Гц, 1H).

1816B: 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-амин получали способом, аналогичным описанному в Примере 1810B.

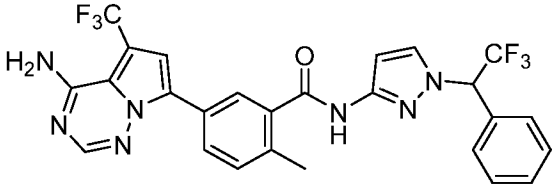
МС (ЭРИ) m/z 242.4 $(M+H)^+$.

1816: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-ил)никотинамид (12 мг, 21.3 мкмоль, 22% выход).

МС (ЭРИ) m/z 561.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.30 - 11.24 (m, 1H), 9.28 - 9.23 (m, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (br d, J=2.0 Гц, 3H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).

Пример 1817: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид

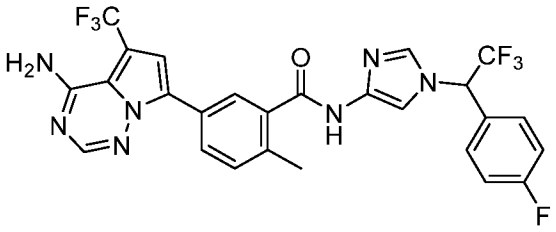


Следуя способам, описанным для Примера 1816, получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 37.1 мкмоль, 38% выход).

МС (ЭРИ) m/z 560.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (br d, J=3.8 Гц, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (br d, J=4.2 Гц, 3H), 7.40 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H).

Пример 1818: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-ил)бензамид



1818A: 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-ол: к раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-она (840 мг, 4.37 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли $NaBH_4$ (165 мг, 4.37 ммоль) при -10°C. Смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. EtOAc (50 мл) добавляли. Органический слой промывали 1 н. HCl и водой, высушивали над Na_2SO_4, затем концентрировали с получением неочищенного 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-ола (730 мг, 3.76 ммоль, 86% выход). ^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, J=8.6, 5.5 Гц, 2H), 7.13 (t, J=8.3 Гц, 2H), 5.05 (br dd, J=6.5, 2.9 Гц, 1H), 2.67 (br d, J=3.5 Гц, 1H).

1818B: 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил трифторметансульфонат получали способом, аналогичным описанному в Примере 1814A.

1818C: 4-нитро-1-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол получали способом, аналогичным описанному в Примере 1801A.

МС (ЭРИ) m/z 290.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 4.9 Гц, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.84 (d, J=7.3 Гц, 1H).

1818C: 1-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-амин получали способом, аналогичным описанному в Примере 1801B.

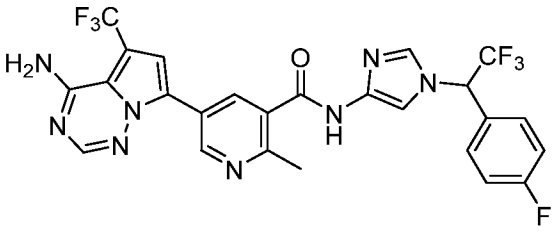
МС (ЭРИ) m/z 260.3 $(M+H)^+$.

1818: следуя способу, описанному для Примера 1774, получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-ил)бензамид (5.0 мг, 8.7 мкмоль, 9% выход).

МС (ЭРИ) m/z 578.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (br dd, J=7.9, 5.5 Гц, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 6.76 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 2.48 - 2.37 (s, 3H).

Пример 1819: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)-1H-имидазол-4-ил)никотинамид

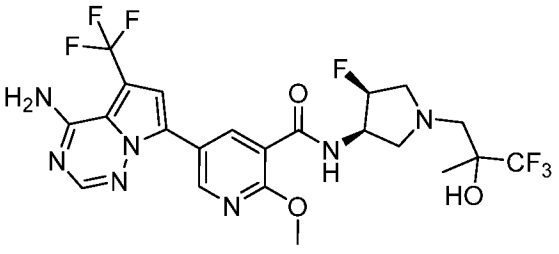


Следуя способам, описанным для Примера 1818, получали указанное в заголовке соединение (3.0 мг, 4.3 мкмоль, 4% выход).

МС (ЭРИ) m/z 579.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (br t, J=8.9 Гц, 2H), 6.76 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H).

Пример 1820: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

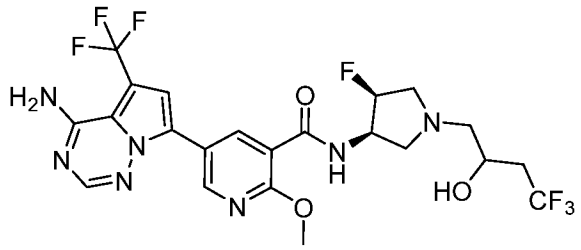


К смеси 3-бром-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (15.51 мг, 0.075 ммоль) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (50 мг, 0.075 ммоль) в DMF (214 мкл) добавляли K_2CO_3 (62.1 мг, 0.449 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч. Смесь затем разбавляли DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 13% B, 13-53% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0.022 ммоль, 30% выход).

МС (ЭРИ) m/z 566.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.84 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.45 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.32 - 5.08 (m, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.33 (s, 3H). MS: 566.2 $(M+H)^+$.

Пример 1821: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



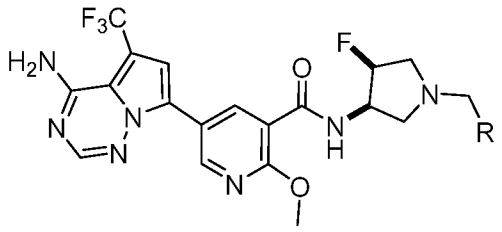
К смеси 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA соль (10 мг, 0.015 ммоль) в 2-(2,2,2-трифторэтил)оксиране (50 мкл, 0.495 ммоль) добавляли триэтиламин (8.35 мкл, 0.060 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 50 мкл DMF, и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь затем разбавляли DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1%

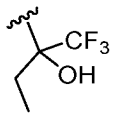
трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 13% B, 13-53% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (4.5 мг, 7.89 мкмоль, 53% выход).

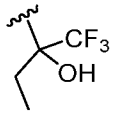
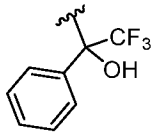
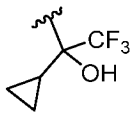
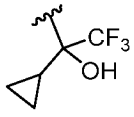
МС (ЭРИ) m/z 566.1 $(M + H)^+$.

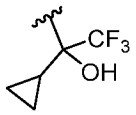
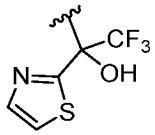
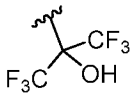
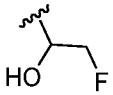
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.83 (br d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 7.55 (br d, *J*=2.8 Гц, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.55 (dt, *J*=13.9, 7.1 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H).

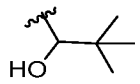
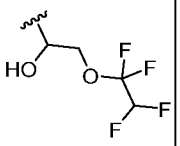
Таблица 65. Соединения в Таблице 65 получали способами, подробно описанными в 1820 и 1821. Когда диастереомеры были разделены, их включали в виде отдельных данных. Если стереохимия не определена, соединение было выделено в виде смеси диастереомеров.



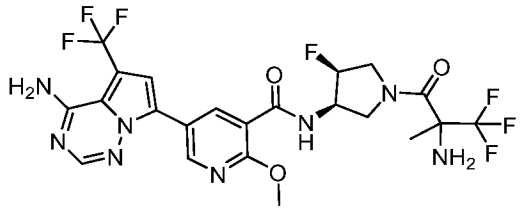
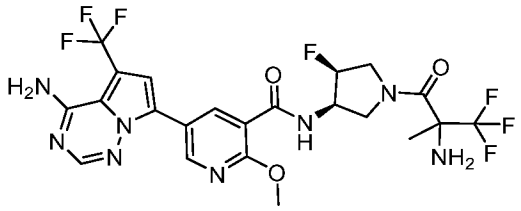
Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР
1822	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-(трифторметил)бутил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		580.0	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.85 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 1.75 (q, *J*=7.3 Гц, 2H), 1.17 (t, *J*=7.3 Гц, 4H), 0.94 (br t, *J*=7.5 Гц, 3H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР
1823	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-(трифторметил)бутил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		580.0	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.83 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.45 (br s, 1H), 3.17 (br d, *J*=10.4 Гц, 1H), 1.78 (quin, *J*=6.7 Гц, 2H), 0.95 (br t, *J*=7.3 Гц, 3H)
1824	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-фенилпропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		628.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.77 (br d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (br d, *J*=9.8 Гц, 4H), 7.46 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 5.00 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.47 (m, 7H)
1825	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2-циклопропил-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		592.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 2.22 (br d, *J*=15.1 Гц, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.69 - 0.36 (m, 7H)
1826	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2-циклопропил-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		592.4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) 9.10 - 8.87 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.27 - 2.78 (m, 3H), 0.83 - 0.63 (m, 1H), 0.61 - 0.36 (m, 1H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР
1827	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(2-циклопропил-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		592.3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8.97 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.32 - 5.07 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.48 - 2.75 (m, 6H, перекрывание с метанолом), 1.08 (s, 3H), 0.60 - 0.36 (m, 2H), 4 способных к обмену протона не наблюдалось
1828	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(тиазол-2-ил)пропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		635.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (dd, *J*=5.3, 2.3 Гц, 1H), 8.33 (br t, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (br d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.80 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (br t, *J*=8.1 Гц, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.87 (br d, *J*=12.5 Гц, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 2H)
1829	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		620.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.80 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.12 (br t, *J*=4.4 Гц, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 8H), 3.30 - 2.97 (m, 5H), 2.86 (br t, *J*=8.6 Гц, 1H)
1830	5-(4-амино-5-(трифторметил)пиррололо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(3-фтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		516.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.82 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.24 (br t, *J*=4.6 Гц, 1H), 5.13 (br t, *J*=4.2 Гц, 1H), 4.64 - 4.23 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.26 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 2H)

Пример	Наименование	R	Наблюдаемая в МС масса иона	Отнесение сигналов в спектре ЯМР
1831	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		539.9	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.84 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 - 2.67 (m, 4H), 2.60 (br d, *J*=9.8 Гц, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H)
1832	5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пропил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид		614.3	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (br dd, *J*=10.1, 3.4 Гц, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.17 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.68 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H)

Примеры 1833 и 1834: изомеры A и B N-((3R,4S)-1-(2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотинамида

 и 

К смеси 2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропропановой кислоты (2.354 мг, 0.015 ммоль), 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (10 мг, 0.015 ммоль) и HATU (7.12 мг, 0.019 ммоль) в DMF (59.9 мкл) добавляли N-метилморфолин (6.59 мкл, 0.060 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм;

подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 15% B, 15-55% B за 22 минуты, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением Примера 1833 в виде изомера A (3.3 мг, 5.32 мкмоль, 36% выход) и Примера 1834 в виде изомера B (1.8 мг, 2.96 мкмоль, 20% выход). Абсолютная стереохимия на амине не известна.

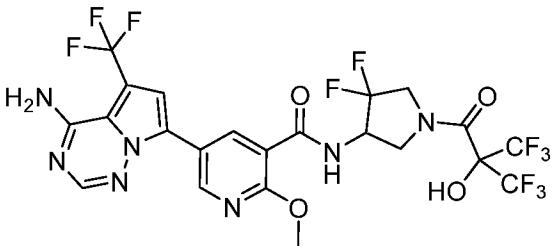
1833: изомер A: МС (ЭРИ) m/z 578.9 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.78 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.54 (br dd, *J*=16.3, 6.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 1H), 4.41 (br t, *J*=9.3 Гц, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.63 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 1.49 (3H, s).

1834: изомер B: МС (ЭРИ) m/z 578.9 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.89 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (br d, *J*=5.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

Пример 1835: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

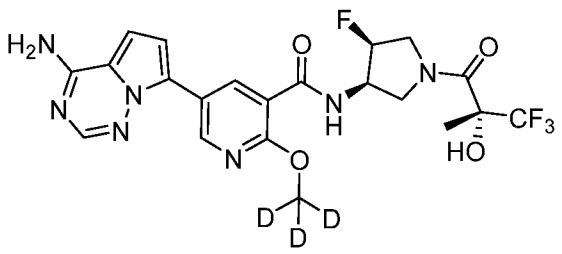


Получали, используя способ, описанный в Примере 1833/1834, с получением 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(4,4-дифтор-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида (4.3 мг, 6.27 мкмоль, 29% выход).

МС (ЭРИ) m/z 652.4 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.44 - 8.05 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.23 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.20 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.14 - 3.60 (m, 2H).

Пример 1836: 5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамид

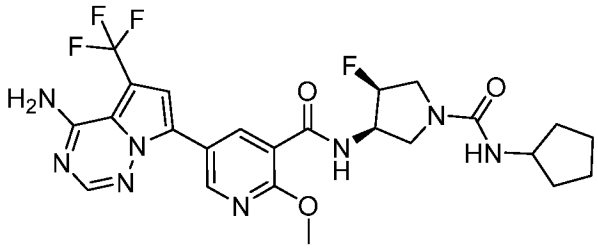


Получали, используя способ, описанный в Примере 1833/1834, с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 95.5 мкмоль, 23% выход).

МС (ЭРИ) m/z 515.1 $(M+H)^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.78 (dd, *J*=8.8, 2.4 Гц, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.32 (m, 1H), 1.54 (s, 3H).

Пример 1837: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклопентилкарбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

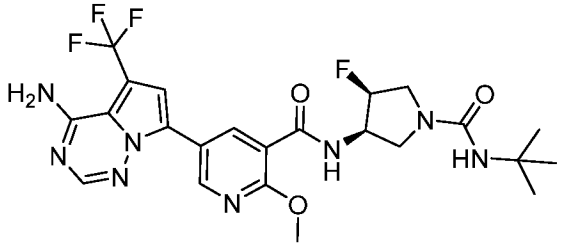


К смеси циклопентил изоцианата (1.689 мкл, 0.015 ммоль) и 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (10 мг, 0.015 ммоль) в DMF (59.9 мкл) добавляли триэтиламин (8.35 мкл, 0.060 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 22% B, 22-62% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (7.5 мг, 0.014 ммоль, 91% выход).

МС (ЭРИ) m/z 551.4 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.07 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 4H).

Пример 1838: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(трет-бутилкарбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

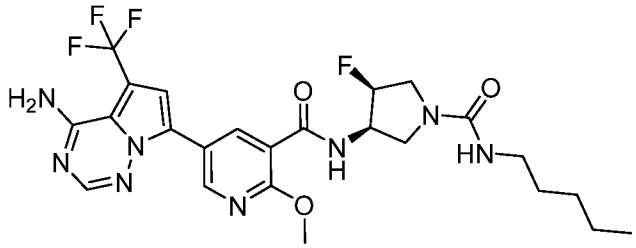


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (3.7 мг, 6.89 мкмоль, 46% выход).

МС (ЭРИ) m/z 539.4 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.16 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.56 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.84 (br t, *J*=9.0 Гц, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.17 (t, *J*=9.8 Гц, 1H), 1.28 (s, 9H).

Пример 1839: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(пентилкарбамоил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

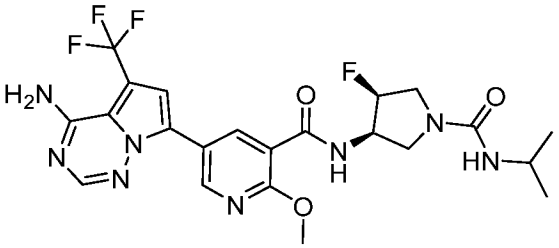


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (7.3 мг, 0.012 ммоль, 80% выход).

МС (ЭРИ) m/z 552.9 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (br t, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 4H), 0.87 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

Пример 1840: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(изопропилкарбамоил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

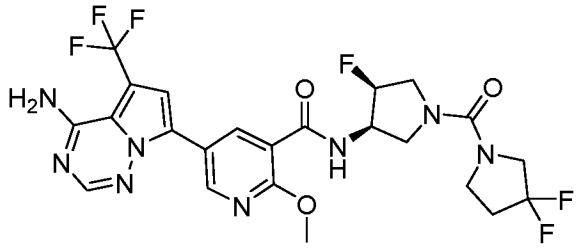


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (6.2 мг, 0.012 ммоль, 79% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.0 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.20 (br d, *J*=3.0 Гц, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 - 3.54 (m, 4H), 3.18 (br d, *J*=9.9 Гц, 1H), 1.09 (d, *J*=6.5 Гц, 6H).

Пример 1841: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

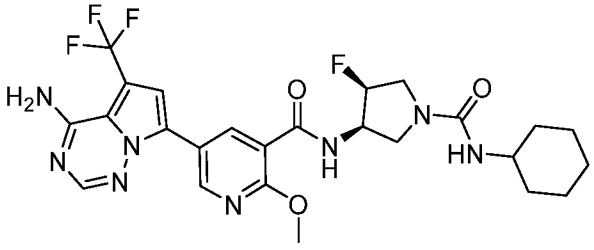


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (1.6 мг, 2.59 мкмоль, 12% выход).

МС (ЭРИ) m/z 573.2 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.80 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.81 - 4.51 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 - 3.53 (m, 4H), 2.44 - 2.28 (m, 2H).

Пример 1842: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклогексилкарбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

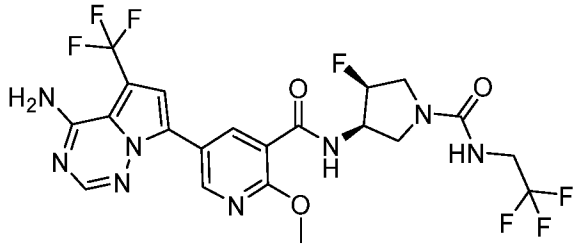


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (1.5 мг, 2.66 мкмоль, 18% выход).

МС (ЭРИ) m/z 565.4 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.79 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.50 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 1H), 3.16 (br t, *J*=9.9 Гц, 1H), 1.89 - 1.52 (m, 6H), 1.36 - 1.00 (m, 5H).

Пример 1843: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

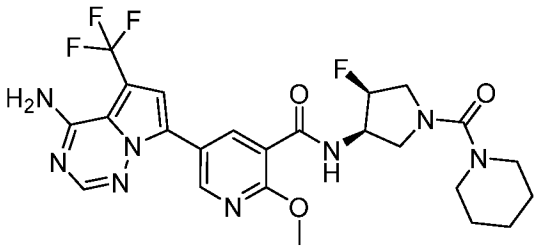


Получали, используя способ, описанный в Примере 1837, с получением указанного в заголовке соединения (1.2 мг, 8.46 мкмоль, 13% выход).

МС (ЭРИ) m/z 565.1 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.06 (br t, *J*=6.1 Гц, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.59 (m, 5H), 3.24 (br t, *J*=10.1 Гц, 1H).

Пример 1844: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-(пиперидин-1-карбонил)пирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид



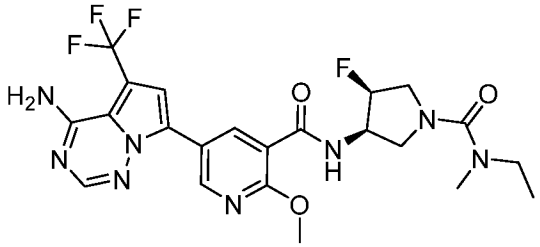
К смеси 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамида, 2 TFA (10 мг, 0.015 ммоль) и 1-пиперидинкарбонил хлорида (5.62 мкл, 0.045 ммоль) в DCM (150 мкл) добавляли Et_3N (10.44 мкл, 0.075 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали водой (2x), рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5

ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 28% B, 28-68% B за 20 минут, затем 6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (6.2 мг, 0.011 ммоль, 73% выход).

МС (ЭРИ) m/z 551.5 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.79 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.4 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.66 (br t, *J*=9.1 Гц, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 3.26 - 3.07 (m, 3H), 1.67 - 1.38 (m, 6H).

Пример 1845: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-1-(этил(метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метоксиникотинамид

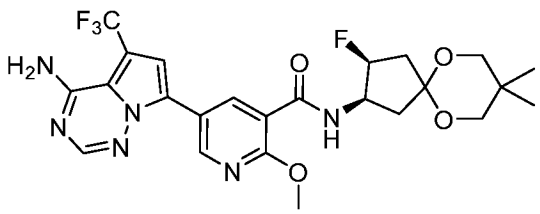


Получали, используя способ, описанный в Примере 1844, с получением указанного в заголовке соединения (6.1 мг, 0.011 ммоль, 75% выход).

МС (ЭРИ) m/z 525.4 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.79 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.19 (t, *J*=3.1 Гц, 1H), 4.75 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.78 (dd, *J*=13.1, 3.1 Гц, 1H), 3.67 (t, *J*=9.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 5H), 3.16 (dt, *J*=12.8, 6.6 Гц, 2H), 1.08 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).

Пример 1846: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((2RS,3SR)-3-фтор-8,8-диметил-6,10-диоксаспиро[4.5]декан-2-ил)-2-метоксиникотинамид



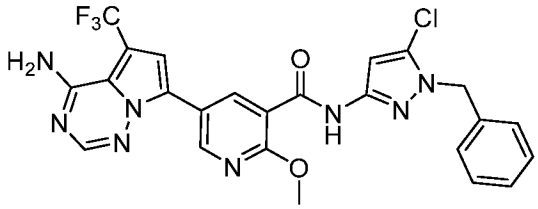
К смеси 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, Na+ (109 мг, 0.290 ммоль), 3-фтор-8,8-диметил-6,10-

диоксаспиро[4.5]декан-2-амина (59 мг, 0.290 ммоль) и BOP (154 мг, 0.348 ммоль) в DMF (2903 мкл) добавляли основание Хунига (203 мкл, 1.161 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Небольшую часть реакционной смеси разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью SCP для заявки. Оставшуюся часть реакционной смеси затем разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, 0 - 70% EtOAc/гексаны) получали 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(3-фтор-8,8-диметил-6,10-диоксаспиро[4.5]декан-2-ил)-2-метоксиникотинамид (изолят 02) (90 мг, 0.168 ммоль, 58% выход).

МС (ЭРИ) m/z 539.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91 (br d, *J*=1.8 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 - 8.39 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 4.57 - 4.37 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 - 3.25 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.26 - 1.95 (m, 2H), 0.94 (br d, *J*=4.3 Гц, 6H).

Пример 1847: 5-(4-амино-5-(трифторметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-(1-бензил-5-хлор-1H-пиразол-3-ил)-2-метоксиникотинамид

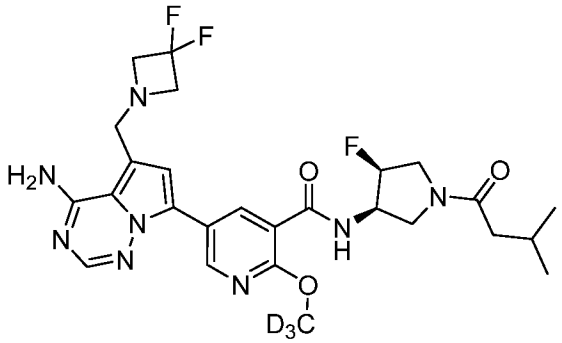


Получали, используя способ, описанный в Примере 1846, с получением указанного в заголовке соединения (7.5 мг, 0.013 ммоль, 19% выход).

МС (ЭРИ) m/z 543.1 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.74 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (br d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (br d, *J*=7.4 Гц, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

Пример 1848: 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фтор-1-изобутирилпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамид



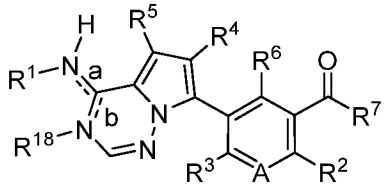
К смеси 5-(4-амино-5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-2-(метокси-d3)никотинамида (300 мг, 0.626 ммоль), изовалериановой кислоты (83 мкл, 0.751 ммоль) и BOP (346 мг, 0.782 ммоль) в DMF (6257 мкл) добавляли основание Хунига (546 мкл, 3.13 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Определенная масса была целевой -14. Анализ ЯМР исходной кислоты показал, что это была фактически изомасляная кислота, учитывая разницу в массе 14. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2x), рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Порцию этого вещества очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 10% B, 10-50% B за 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. с получением указанного в заголовке соединения (7.5 мг, 0.013 ммоль, 19% выход).

МС (ЭРИ) m/z 550.1 $(M + H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.53 (br dd, *J*=17.4, 7.3 Гц, 1H), 8.07 (br d, *J*=2.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.11 - 3.87 (m, 4H), 3.78 - 3.41 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 6H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I или его соль,



I

где:

A представляет собой N или CR;

R представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино или C_{1-3} диалкиламино;

R^1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил или C_{2-3} гидроксиалкил, C(O)-C_{1-3} алкил, C(O)-C_{1-3} галоалкил;

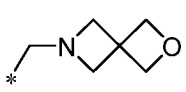
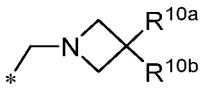
R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино или C_{1-3} диалкиламино;

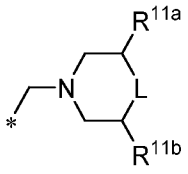
R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино или C_{1-3} диалкиламино;

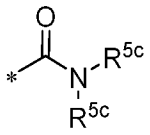
R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} алкокси, амино, C_{1-3} алкиламино или C_{1-3} диалкиламино, тетразолил, C_{1-3} алкил-тетразолил;

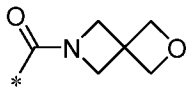
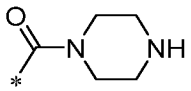
R^5 представляет собой

7) водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкоксиалкил, аминоалкил, C_{1-3} алкиламиноалкил, C_{1-3} диалкиламиноалкил, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, (C_{1-3} алкилCONH)-C_{1-3}алкил, (C_{1-3} алкоксиCONH)-C_{1-3}алкил, или (C_{1-3} алкилSO_2NH)-C_{1-3}алкил, $-(CH_2)_n$-NH-OCH_3, C_{3-6} циклоалкил, метилфенил-SO_2-O-; или

8)  или  ; или

9)  , где L представляет собой метилен, -C(R^{5a})$_2$-, амино, C_{1-3} алкиламино, SO_2 или O; или

10)  ; или

11)  или  ; или

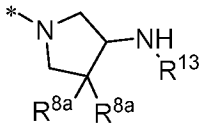
12) –(CH_2)$_r$-фенил, –(CH_2)$_r$- от 4- до 10-членный гетероцикл или от 4- до 10-членный гетероарил, где гетероцикл и гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где любой фенил, гетероцикл или гетероарил может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино; или

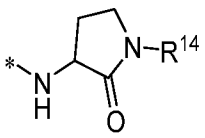
R^{5a} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-3} галоалкил;

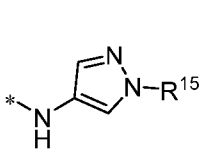
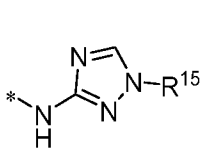
R^{5c} независимо выбран из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} цианоалкил-, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} (имидазолил)алкила и C_{1-3} (C_{1-3} алкилCO)алкила;

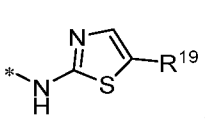
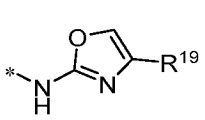
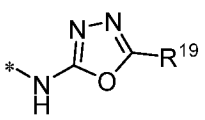
R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино или C_{1-3} диалкиламино;

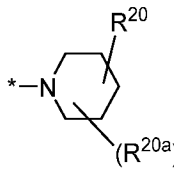
R^7 представляет собой

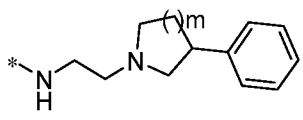
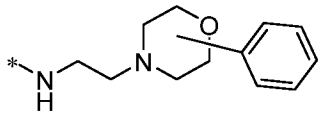
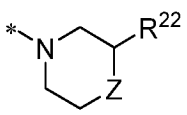
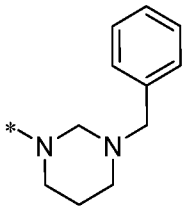
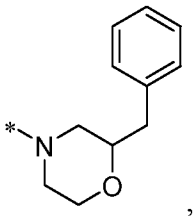
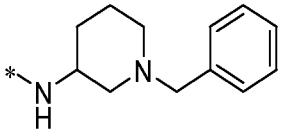
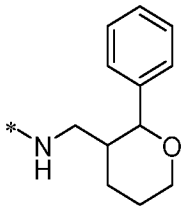
9)  ; или

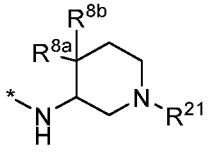
10)  ; или

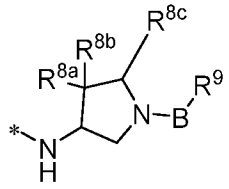
11)  , , ,  ,

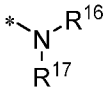
 ,   ; или

12)  ; или

13)  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; или

14)  ; или

15)  ; или

16)  ;

B отсутствует или представляет собой CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2 или $CR^{12a}R^{12b}$;

Z представляет собой O, NH, CH_2 или CF_2;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила;

R^{8c} представляет собой водород, или CH_2-O-CH_3, или CH_2-O-CH_2-фенил;

R^9 представляет собой

8) фенил, нафталенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, хинолинил, бензизоксазолил или бензтиазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и C_{1-3} алкилSO_2; или

9) тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила,

C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и C_{1-3} алкилSO_2-циклопропила; или

10) дигидро-1H-инденил, тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен, тетрагидронафтален и 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, любые из которых замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и C_{1-3} алкилSO_2; или

11) C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, NH_2, -NC(O)O-C_{1-6} алкила, -C(O)-C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} галоалкокси, фенила, тиазолила, пиридинила, где фенил, пиридинил и тиазолил необязательно замещены 0-2 галогеном, нитро или C_{1-6} галоалкилом; или

12) C_{0-2} (C_{3-7} циклоалкил)алкил, циклогексенил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил, пиридинонил или тетрагидротиофенил диоксид, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, гидроксил C_{1-3} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, C(O)O-C_{1-6} алкила и амино;

13) тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила; C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси и фенила;

14) C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} диалкиламино, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

или B и R^9, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-3} гидроксиалкила, C_{2-4} (гидроксил)галоалкила, C_{3-6} гидроксициклоалкила и C_{1-3} алкоксикарбонила;

R^{10a} и R^{10b} независимо выбраны из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, C_{1-3} диалкиламино, ацетиламино, (амино)карбонила, (C_{1-3} алкиламино)карбонила и (C_{1-3} диалкиламино)карбонила;

R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{12a} и R^{12b} независимо выбраны из водорода, дейтерия, метила, амино или OH, или R^{12a} и R^{12b}, совместно с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{3-6} циклоалкила;

R^{13} представляет собой C_{1-3} (фенил)алкил- или фенилкарбонил-, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

R^{14} представляет собой фенил, C_{1-3} (фенил)алкил- или фенилкарбонил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} галоалкил, гидрокси-C_{1-6} галоалкил, C_{1-3} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, фенил-C_{1-3} алкил, фенил-C_{1-3} галоалкил- или фенилкарбонил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

R^{15a} представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{16} представляет собой водород, алкил или дейтероалкил;

R^{17} представляет собой

8) C_{1-6} (фенил)алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидрокси, =O, алкокси и галоалкила или галоалкокси, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, NH_2, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} галоалкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и фенокси;

9) C_{0-6} (циклопропил)алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидрокси, алкокси и галоалкила, и где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси, =N-O-CH2-циклопропила, (-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-), фенокси и фенила, который замещен 0-3 F, Cl или Br;

10) C_{1-3} (фенокси)алкил, C_{1-3} (фениламино)алкил или C_{1-3} ((фенил)(алкил)амино)алкил, где фенокси или фенил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкоксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

11) C_{1-2} (фенилциклопропил)алкил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

12) C_{1-3} (пиридил)алкил, C_{1-3} (пиримидил)алкил или C_{1-3} (пиразинил)алкил, где пиридил, пиримидил и пиридазил необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-3} алкокси-, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

13) C_{3-7} циклоалкил, где циклоалкил замещен 0-3 галогеном, OH, =N-O-CH_2-циклопропил, (-$OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$-), фенил, который замещен 0-3 F, Cl, Br;

14) C_{1-3} (C_{1-4} алкокси)алкил;

R^{19} представляет собой -CH_2-фенил или -C(O)-$NR^{19a}R^{19b}$;

R^{19a} представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^{19b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{0-3} алкил-, фенил-C_{0-3} алкил-, фенил, где каждый независимо замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галоалкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси или фенил-C_{1-3} галоалкил-;

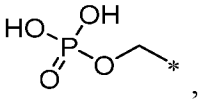
R^{20} представляет собой H, -CH_2-фенил, -CH(OH)-фенил, -$C(CH_3)$(OH)-фенил, фенил, где каждый из фенилов независимо замещен 0-1 F;

R^{20a} независимо представляет собой метил или OH;

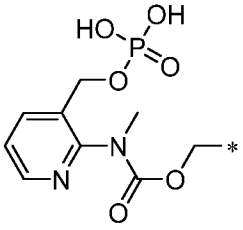
R^{21} представляет собой фенил, CO-фенил, CO-C_{3-6} циклоалкил, любые из которых замещены 0-4 F, CO-C_{1-6} алкилом, OH и 0-6 F;

R^{22} представляет собой C_{0-1} (фенокси)алкил, C_{0-1} (фенилтио)алкил или C_{0-1} фенилалкил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси и C_{1-3} галоалкокси;

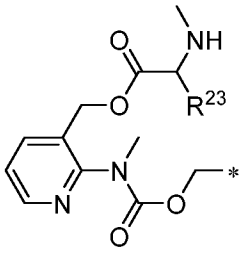
и либо R^1, либо R^{18} представляют собой C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} (C_{1-3} алкокси)алкил,



,



или



, или где R^{23} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил или (C_{1-3} алкокси)алкил;

a представляет собой одинарную или двойную связь; и

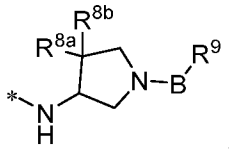
b представляет собой одинарную или двойную связь;

при условии, что когда a представляет собой одинарную связь, то b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует, и когда a представляет собой двойную связь, то b представляет собой одинарную связь, и R^1 отсутствует;

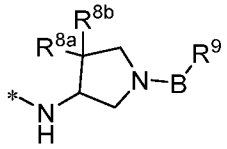
n имеет значения 0, 1 или 2;

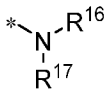
m имеет значения 1 или 2; и

r имеет значения 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где A представляет собой N; R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой C_{1-3} галоалкокси; R^6 представляет собой водород; a представляет собой одинарную связь, b представляет собой двойную связь, R^{18} отсутствует, и R^7 представляет собой  .

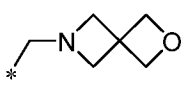
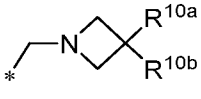
3. Соединение по п. 1, где A представляет собой N; R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой C_{1-3} галоалкокси; R^6 представляет собой водород; a представляет собой одинарную связь, b представляет собой двойную связь, и R^{18} отсутствует.

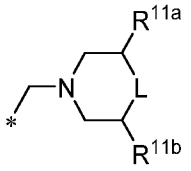
4. Соединение по п.п. 1 и 3, где R^7 представляет собой  .

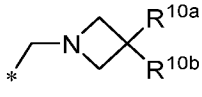
5. Соединение по п.п. 1 и 3, где R^7 представляет собой  .

6. Соединение по п.п. 1 и 3, где R^5 представляет собой

1) H или CF_3; или

5)  или  ; или

6)  , где L представляет собой CH_2, -O-, CF_2 или $-CH(CF_3)-$; или

7)  ; или

5) $-(CH_2)_r$-фенил, $-(CH_2)_r$-пирролидинил, $-(CH_2)_r$-пиперидинил, $-(CH_2)_r$- азетидинил, $-(CH_2)_r$-азаспирогептанил, $-(CH_2)_r$-бензимидазолил, $-(CH_2)_r$-азабициклооктан, $-(CH_2)_r$-азаспирооктан, $-(CH_2)_r$-тетразолил, $-(CH_2)_r$-тетрагидрохинолинил, $-(CH_2)_r$-пиразолил, –

$(CH_2)_r$-имидазолил или $–(CH_2)_r$-триазолил, любой из которых может быть замещен 0-3 галогеном, C_{1-3} алкилом или амино.

7. Соединение по п.п. 1, 3 или 6, или его соль, где

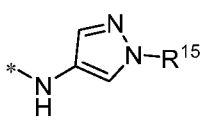
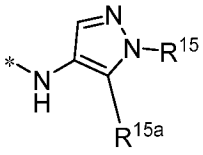
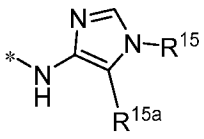
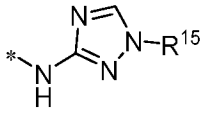
R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3;

R^3 представляет собой H или F; и

R^4 представляет собой H.

8. Соединение по п.п. 1, 3, 6 или 7, или его соль, где

R^7 представляет собой  ,  ,  или  .

9. Соединение по п.п. 1 – 4 или его соль, где

R^{8a} представляет собой галоген;

R^{8b} представляет собой водород;

B отсутствует или представляет собой CO, C(O)O, $C(O)NR^{12a}$, SO_2 или $CR^{12a}R^{12b}$.

R^9 представляет собой:

6) фенил, нафталенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил хинолинил, бензизоксазолил или бензтиазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и C_{1-3} алкилSO_2; или

7) тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} фенилалкила, C_{1-3} (фенил)гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкокси, C_{1-3} галоалкокси и C_{1-3} алкилSO_2-циклопропила; или

8) C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, NH_2, -NC(O)O-C_{1-6} алкила, -C(O)-C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} галоалкокси, фенила, тиазолила,

пиридинила, где фенил, пиридинил и тиазолил необязательно замещены 0-2 галогеном, нитро или C_{1-6}галоалкилом; или

9) C_{0-2} (C_{3-7} циклоалкил)алкил, циклогексенил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил, пиридинонил или тетрагидротиофенил диоксид, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила, C_{1-3} алкокси, гидроксил C_{1-3} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, C(O)O-C_{1-6} алкила и амино;

10) тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, C_{1-2} (C_{1-3} алкокси)алкила, C_{1-4} алкокси и фенила.

10. Соединение по п. 9 или его соль, где

B представляет собой CO, C(O)O или SO_2; и

R^9 представляет собой

4) фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогеном; или

5) C_{2-6} алкил, C_{2-6} дейтероалкил, C_{2-6} галоалкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} галоциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-6} галоалкила; или

6) C_{1-2} (C_{3-6} циклоалкил)алкил, который необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галоалкила.

11. Соединение по п. 1 или его соль, где соединение выбрано из примеров.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ ингибирования активности казеинкиназы RIPK1 у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединения по п.п. 1-11.

14. Способ лечения состояния, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.п. 1-11, где данное состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), NASH и сердечной недостаточности.