

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038143**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.13

(51) Int. Cl. **C07D 209/30** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891988

(22) Дата подачи заявки
2017.03.03

(54) **ИНГИБИТОРЫ Mcl-1 НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ**

(31) **62/304,124; 62/402,903**

(32) **2016.03.04; 2016.09.30**

(33) **US**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/US2017/020699**

(87) **WO 2017/152076 2017.09.08**

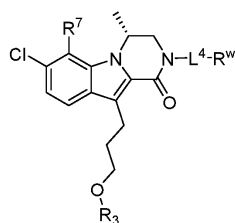
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАНДЕРБИЛТ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
**Ли Таекиу, Тарр Джеймс С., Дзеон
Кнок, Салович Джеймс М., Шо
Субрата, Вирасами Нагаратханам,
Ким Квангхо, Христов Пламен П.,
Олейничак Эдвард Т., Чжао Бинь,
Фесик Стефен В., Бянь Чжиго (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2015148854
US-A1-20110263599
US-A1-20150336925**

(57) В изобретении представлены соединения формулы (I-a-1), значения радикалов в которой определены в формуле изобретения, которые подавляют активность антиапоптотического белка 1, ассоциированного с миелоидным лейкозом (Mcl-1), представителя семейства Bcl-2. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, а также способы применения соединений для лечения заболеваний и состояний (например, рака), характеризующихся сверхэкспрессией или дисрегуляцией белка Mcl-1.



(I-a-1)

038143 B1

038143 B1

Родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США с регистрационным номером 62/304124, поданной 4 марта 2016 г., и предварительной заявки на патент США с регистрационным номером 62/402903, поданной 30 сентября 2016 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Заявление касательно исследования, финансируемого из федерального бюджета

Настоящее изобретение выполнено при государственной поддержке посредством премии DP1OD006933/DP1CA174419, присужденной Национальными институтами здравоохранения;

посредством контракта № HHSN261200800001E, заключенного NCI в рамках программы экспериментальной терапии (NExT); и

посредством гранта № P50CA098131, присужденного NCI в рамках гранта SP0RE для исследования рака молочной железы. Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые подавляют активность антиапоптотического белка 1, ассоциированного с миелоидным лейкозом (Mcl-1), представителя семейства Bcl-2, композициям, содержащим такие соединения, а также способам лечения рака, в который вовлечен сверхэкспрессируемый или разрегулированный белок Mcl-1.

Предпосылки изобретения

На сегодняшний день признано, что аномальная регуляция апоптоза играет важную роль в развитии рака. Путь апоптоза может быть инициирован различными внеклеточными и внутриклеточными стрессами, включая нехватку фактора роста, повреждение ДНК, индукцию онкогенов и цитотоксические лекарственные средства (Danial, N. N. and Korsmeyer, SJ. Cell (2004) 116, 205-219). Сигнал, инициирующий гибель, приводит к олигомеризации проапоптотических белков Bax и Bak. После активации они приводят к пермеабилзации внешней мембраны митохондрий и высвобождению апоптогенных факторов в цитоплазму. Данный процесс строго регулируется не только проапоптотическими (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, Bmf, NOXA, PUMA), но и антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bcl2-A1, Mcl-1) представителями семейства белков Bcl-2. Новые данные позволяют предположить, что функцией антиапоптотических белков Bcl-2 является защита клетки от апоптотических поражений, в первую очередь, посредством предупреждения нарушения целостности внешней мембраны митохондрий за счет связывания проапоптотических белков, как описано в Adams, J. M. and Cory S. Oncogene (2007) 26, 1324-1337; Willis, S. N. et al. Science (2007) 315,856-859. Поскольку опухолевые клетки находятся в условиях стресса, то полагают, что изменения в сигнальных путях апоптоза являются критически важными для их выживания. Новые данные подразумевают подавление апоптоза при возникновении рака. Например, исследования показали, что антиапоптотические белки сверхэкспрессированы у множества типов раковых клеток, как описано в Beroukhim, R. et al. Nature (2010) 463, 899-905; Zhang J. Y., Nature Reviews Drug Discovery, (2002) 1, 101; Kirkin, V. et al., Biochimica et Biophysica Acta (2004) 1644, 229-249; и Amundson, S.A. et al., Cancer Research (2000) 60, 6101-6110. Такая дисрегуляция приводит к выживанию клеток, которые в ином случае подверглись бы апоптозу, таких как раковые клетки. Этот факт позволяет предположить, что нейтрализация функции антиапоптотических белков Bcl-2 может служить эффективной стратегией для устранения раковых клеток. К тому же устойчивость к химиотерапии, которая является основной причиной неэффективности лечения и неблагоприятного прогноза при многих типах рака, может быть обусловлена стимуляцией антиапоптотических белков семейства Bcl-2.

Важным антиапоптотическим представителем семейства Bcl-2 является белок 1, ассоциированный с миелоидным лейкозом (Mcl-1). Mcl-1 является одним из наиболее часто амплифицируемых антиапоптотических генов у типов рака человека, включая рак предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, молочной железы, яичников и шейки матки, а также меланому, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (B-CLL), острый миелоидный лейкоз (AML) и острый лимфобластный лейкоз (ALL) (Beroukhim et al., Nature (2010) 463, 899-905). Более того, подразумевается, что его сверхэкспрессия выступает в роли фактора устойчивости в отношении множества видов терапии, включая часто назначаемые средства, нацеленные на микротрубочки, для лечения типов рака молочной железы, такие как паклитаксел и винкристин, а также гемцитабин, вариант терапии первой линии в отношении рака поджелудочной железы (Wei et al., Cancer Chemother Pharmacol (2008) 62, 1055-1064 and Wertz et al., Nature (2011) 471, 110-114). Эти данные позволяют предположить, что Mcl-1 является важной мишенью в случае самых разнообразных типов рака.

У множества типов раковых клеток выживание раковой клетки объясняется дисрегуляцией пути апоптоза, обусловленной сверхэкспрессией одного или нескольких антиапоптотических представителей семейства белков Bcl-2. В связи с важной ролью белков семейства Bcl-2 в регуляции апоптоза не только в раковых, но и в отличных от раковых клетках, и с вариабельностью экспрессии белков семейства Bcl-2 у разных клеток, преимущественным было бы наличие низкомолекулярного ингибитора, который селективно нацеливается и предпочтительно связывается с одним типом или подгруппой антиапоптотических белков Bcl-2. Селективное соединение также может обеспечивать определенные преимущества в клини-

ческой ситуации, обеспечивая возможность выбора схемы дозирования для уменьшения нецелевых токсичных эффектов в отношении нормальных клеток.

Поскольку белок Mcl-1 является важным представителем семейства Bcl-2, ассоциированным с целым рядом заболеваний, существует потребность в соединениях, которые связывают белок Mcl-1 и подавляют его активность.

Краткое описание

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены соединения и их фармацевтически приемлемые композиции, которые являются эффективными в качестве ингибиторов Mcl-1.

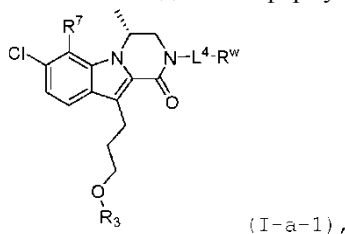
Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения разнообразных заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с Mcl-1. Такие заболевания, нарушения или состояния включают описываемые в данном документе.

Соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, также применимы для изучения роли Mcl-1 при биологических и патологических явлений и сравнительной оценки новых ингибиторов Mcl-1 *in vitro* или *in vivo*.

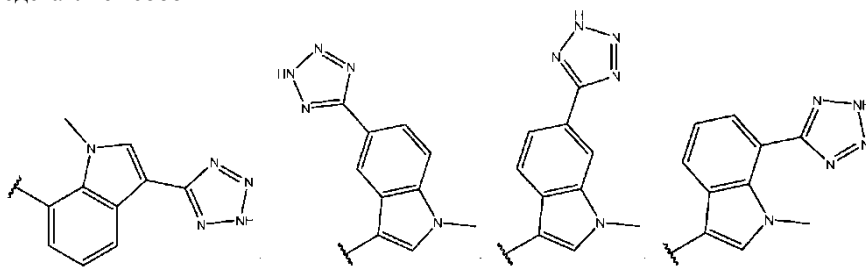
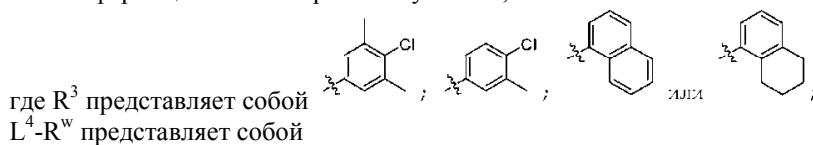
Подробное описание

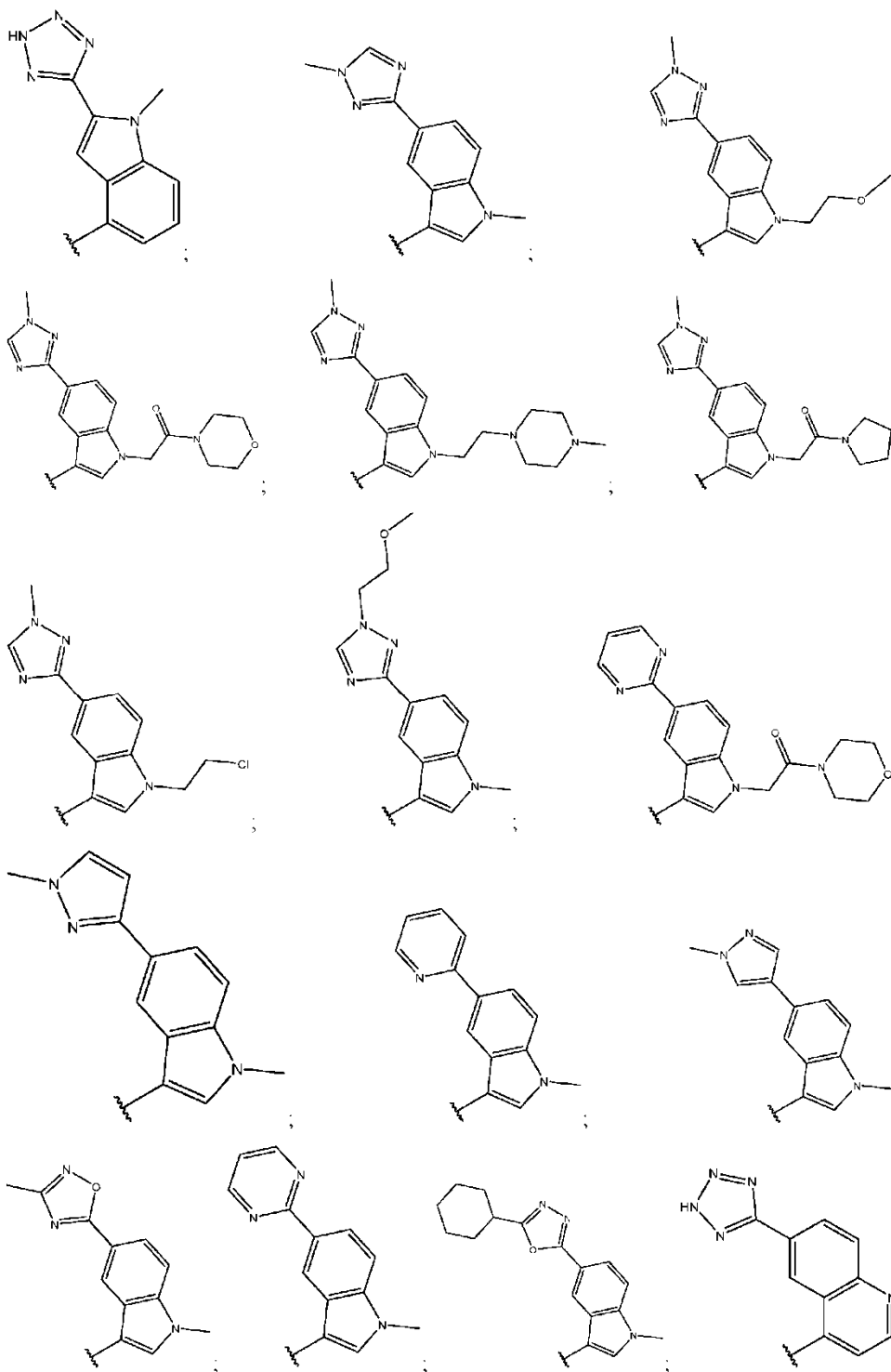
1. Общее описание соединений по настоящему изобретению.

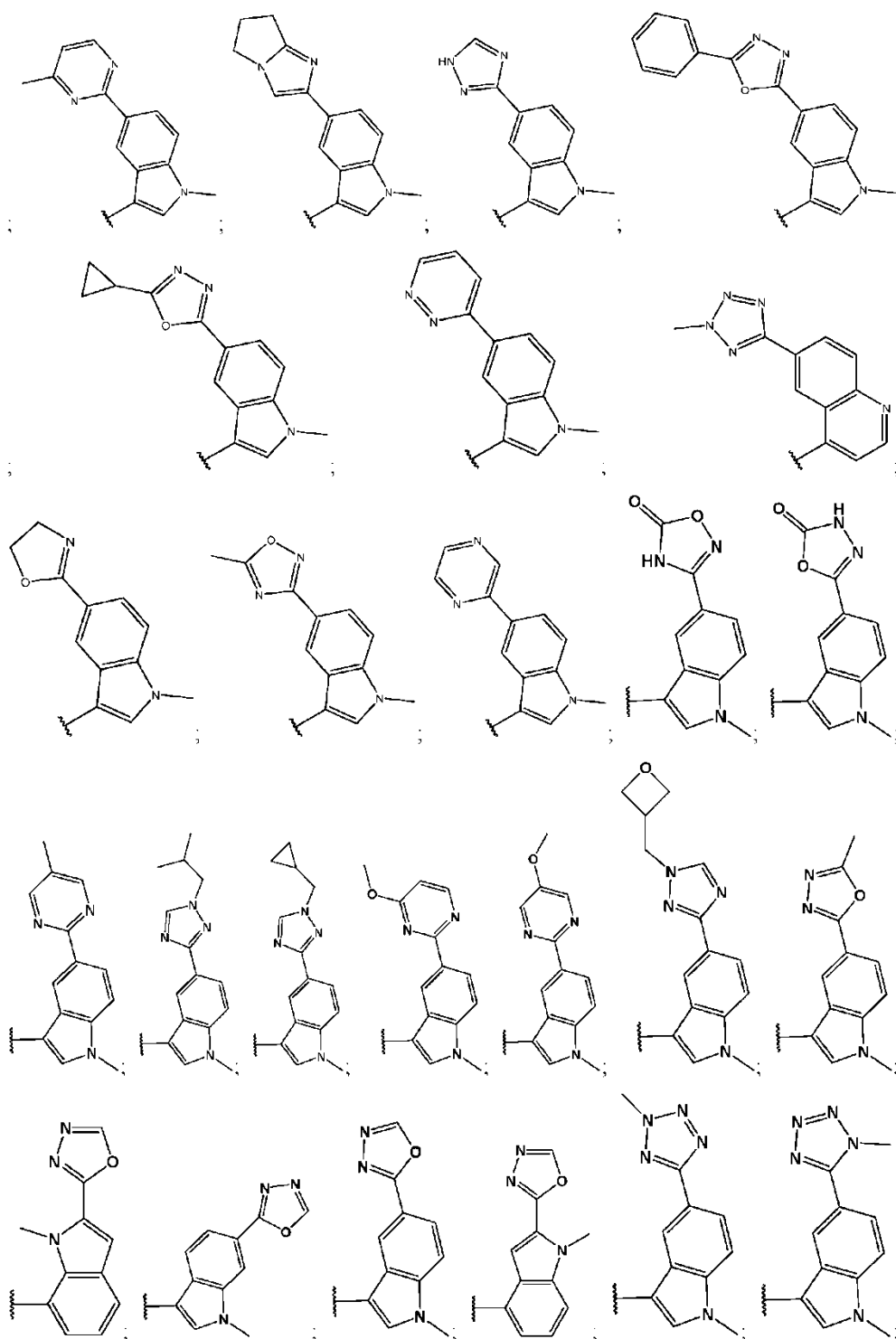
В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены ингибиторы Mcl-1. В некоторых вариантах осуществления такие соединения включают соединения формулы (I-a-1):

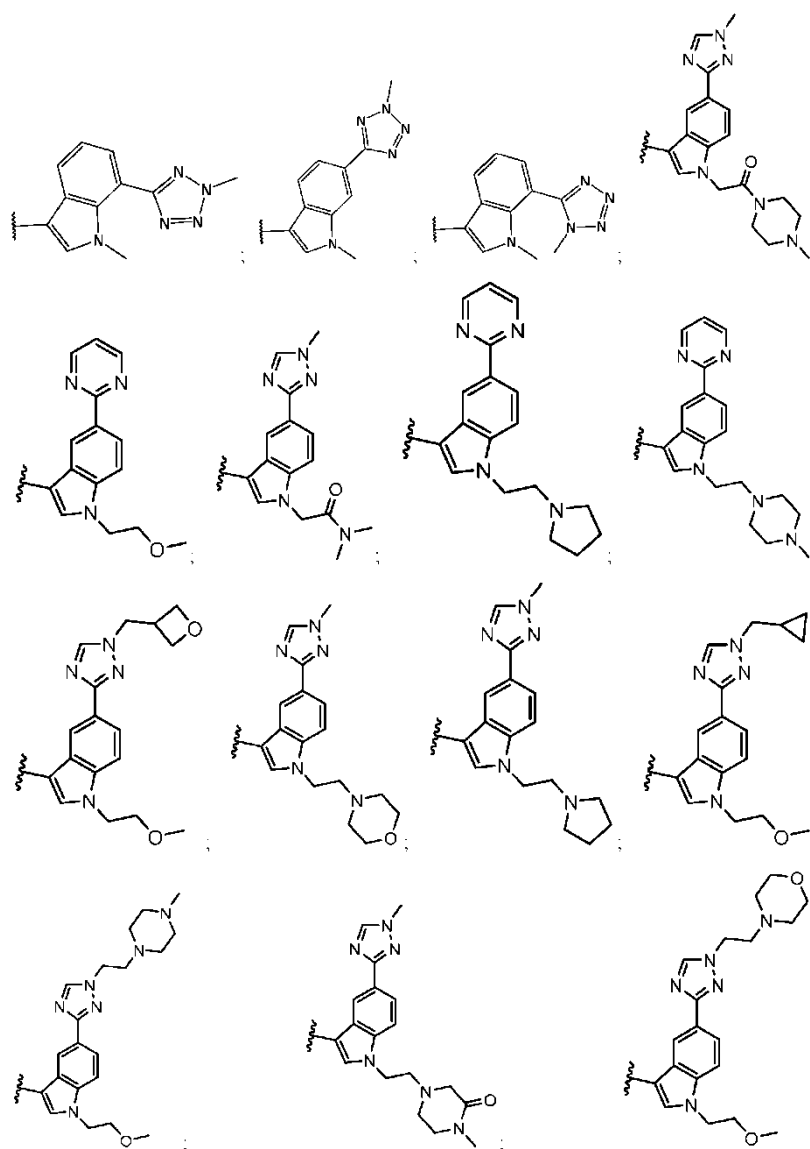


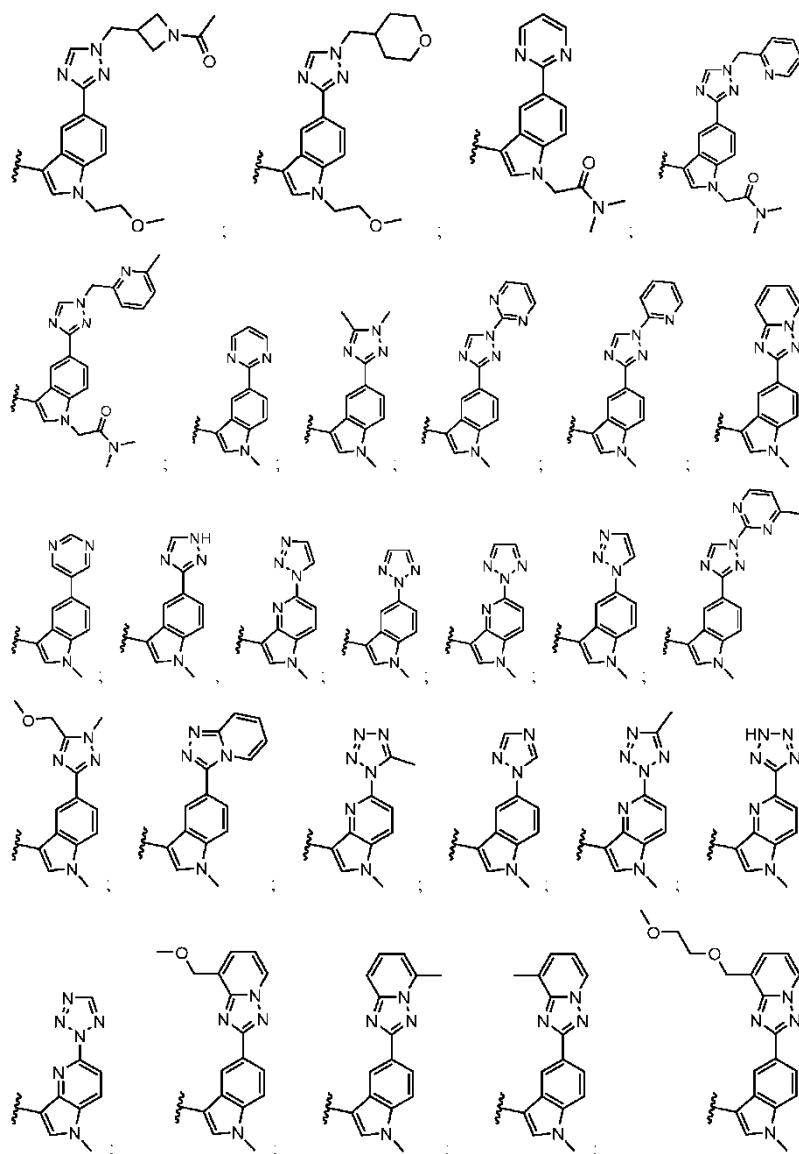
или их фармацевтически приемлемую соль,

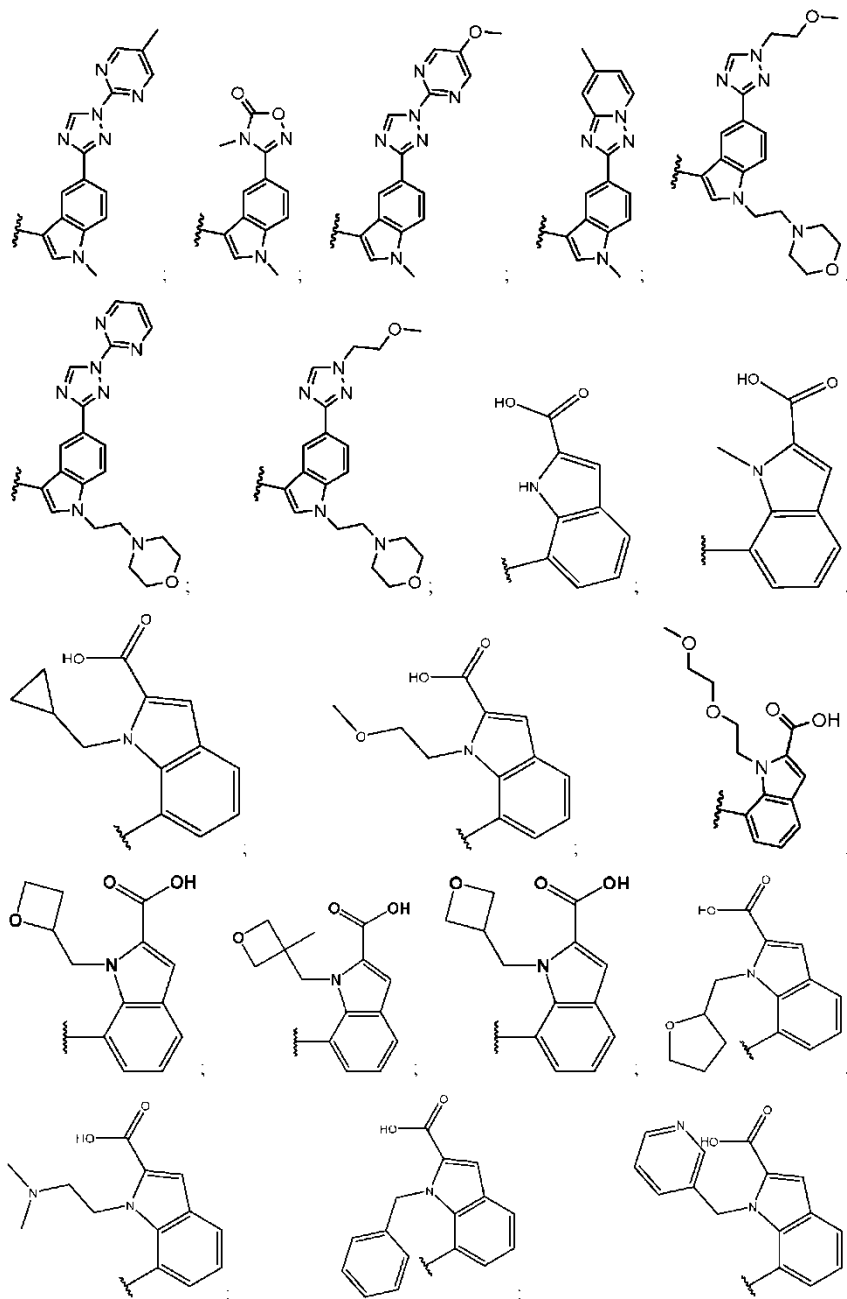


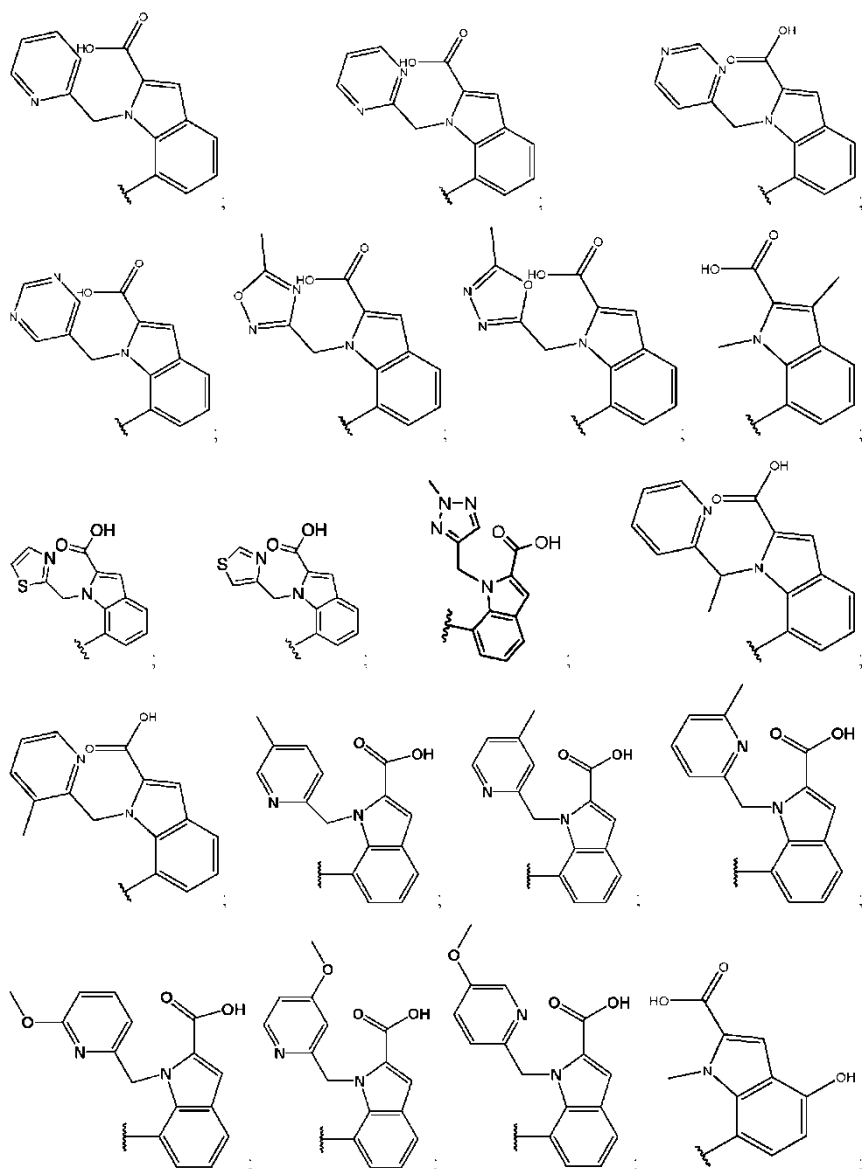


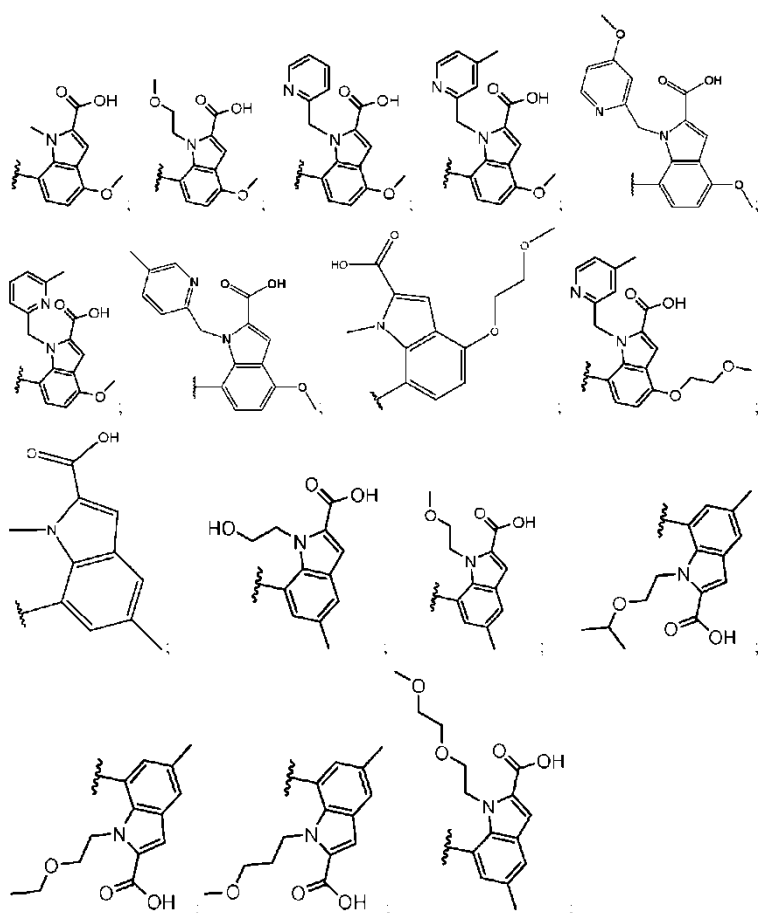


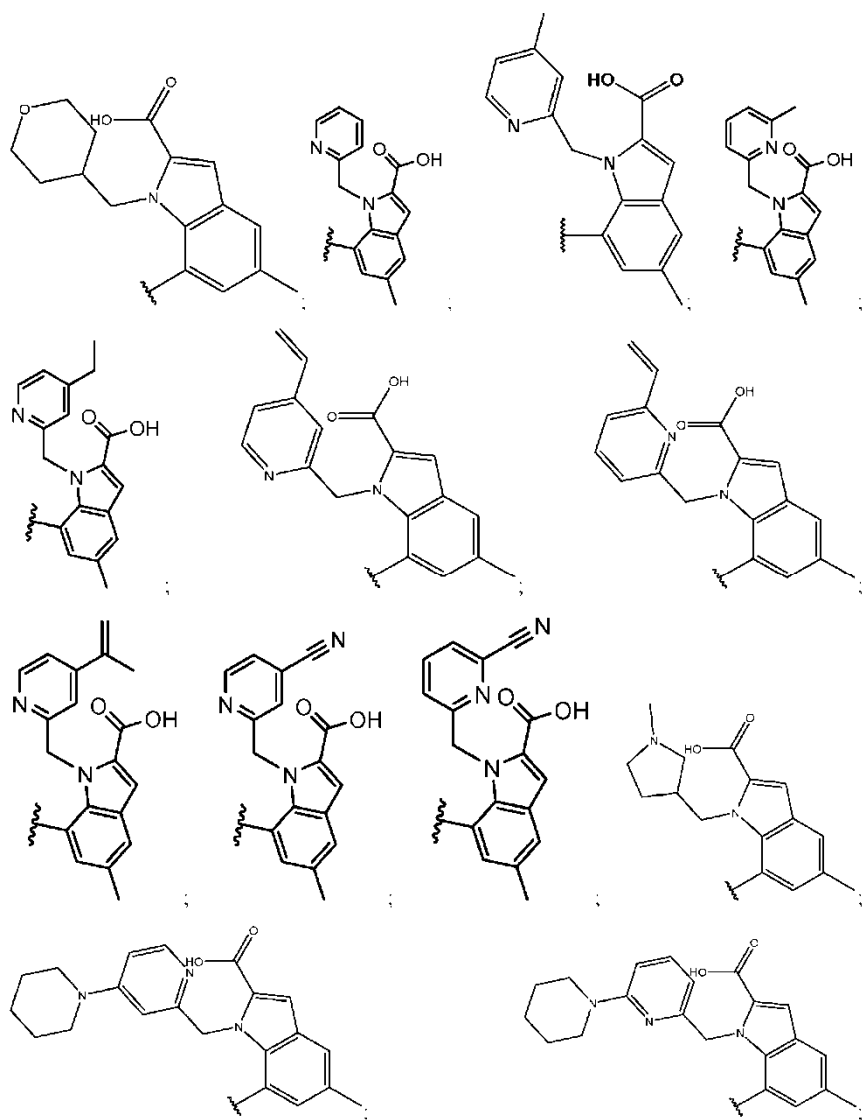


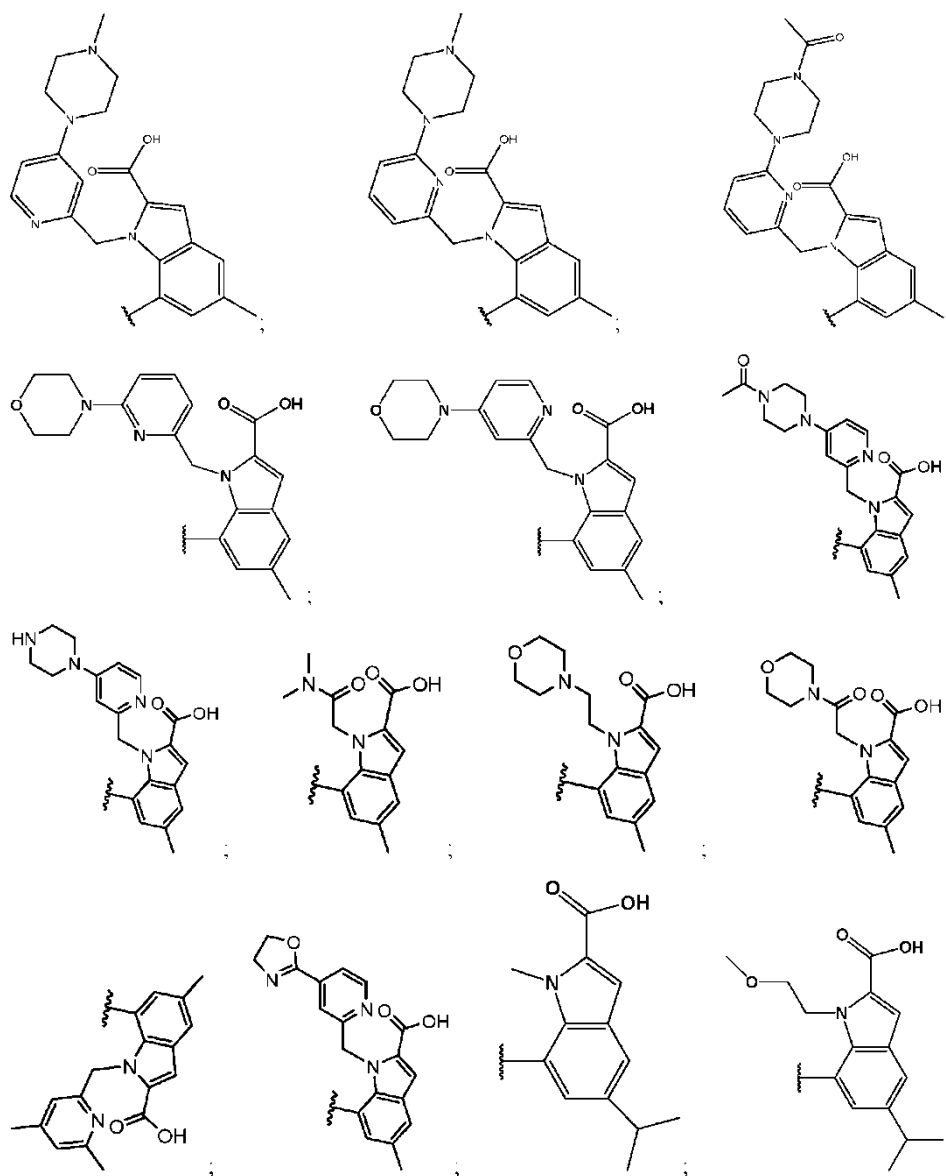


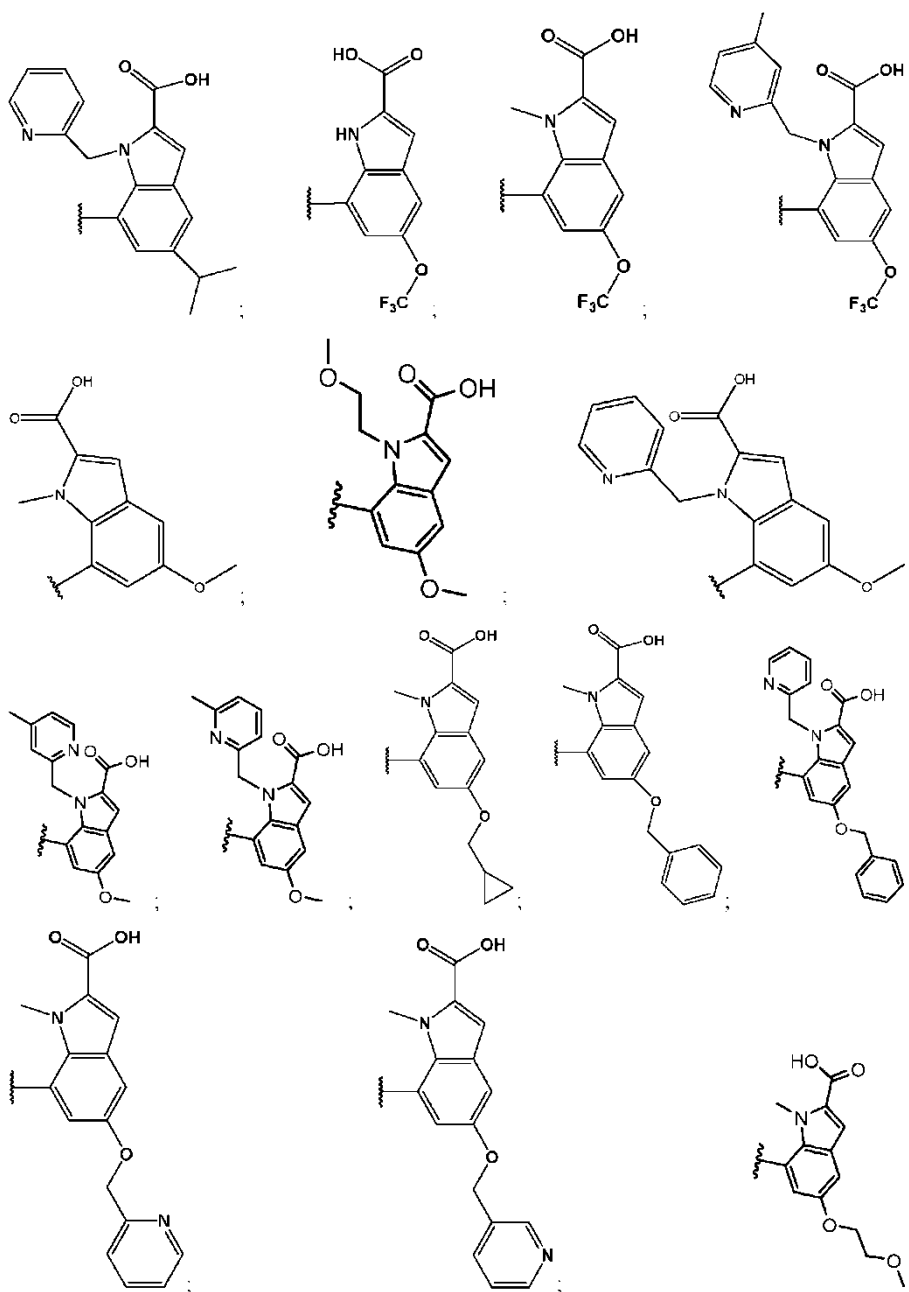


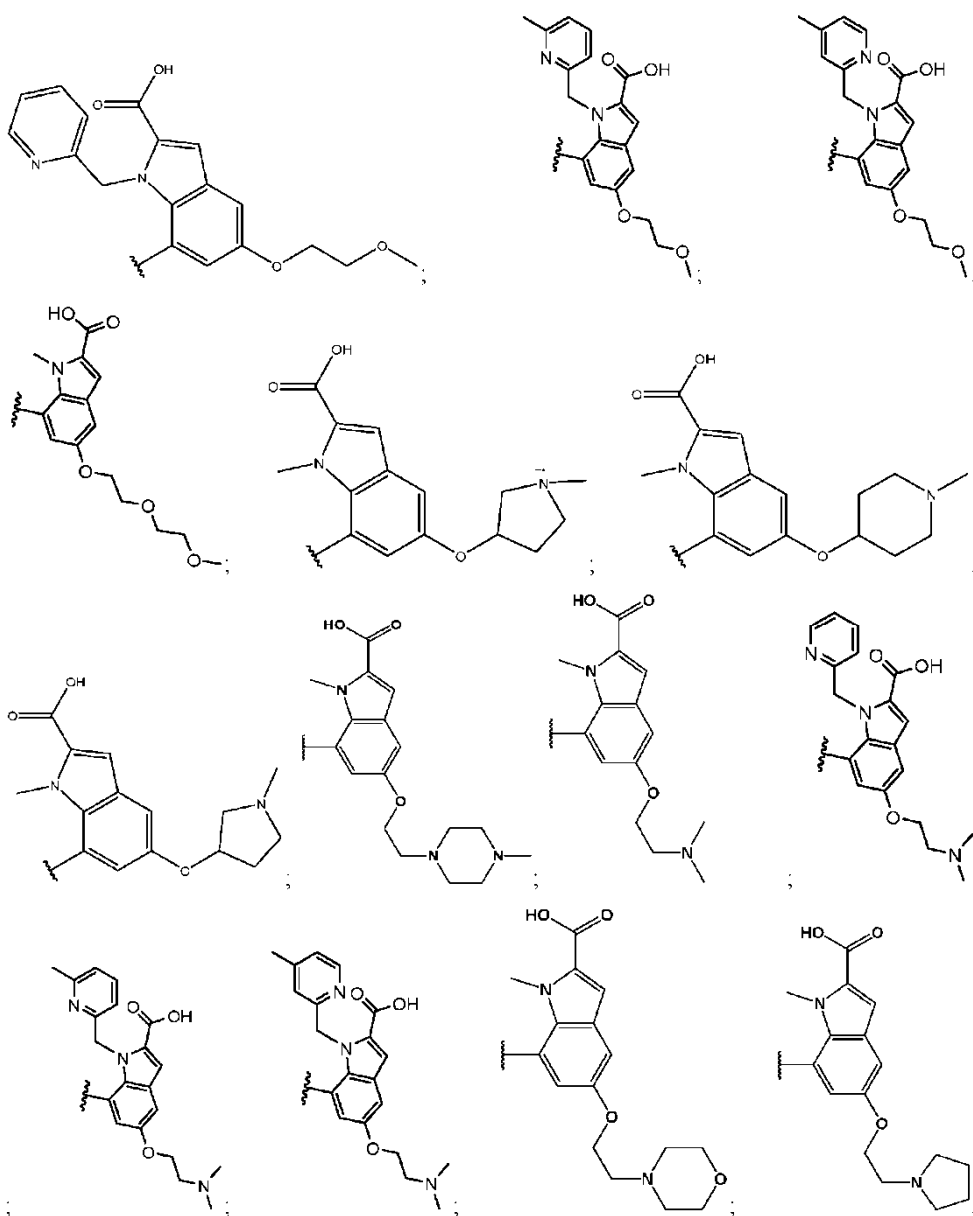


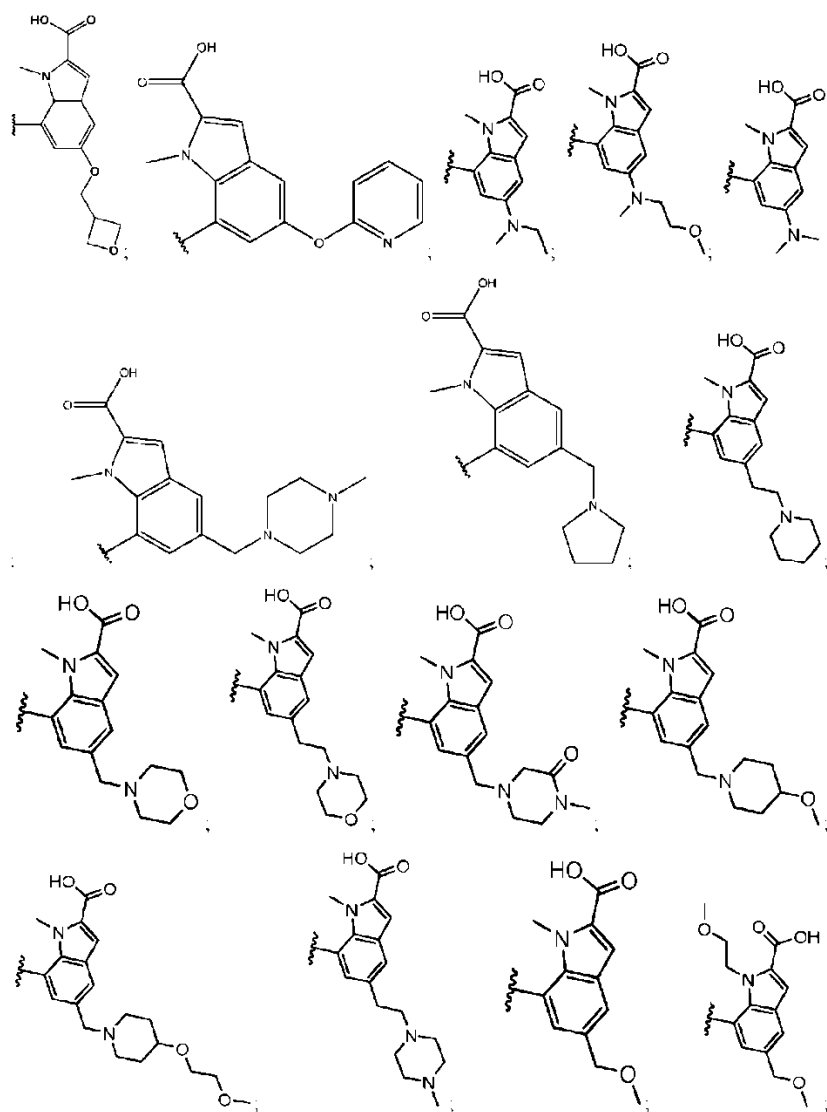


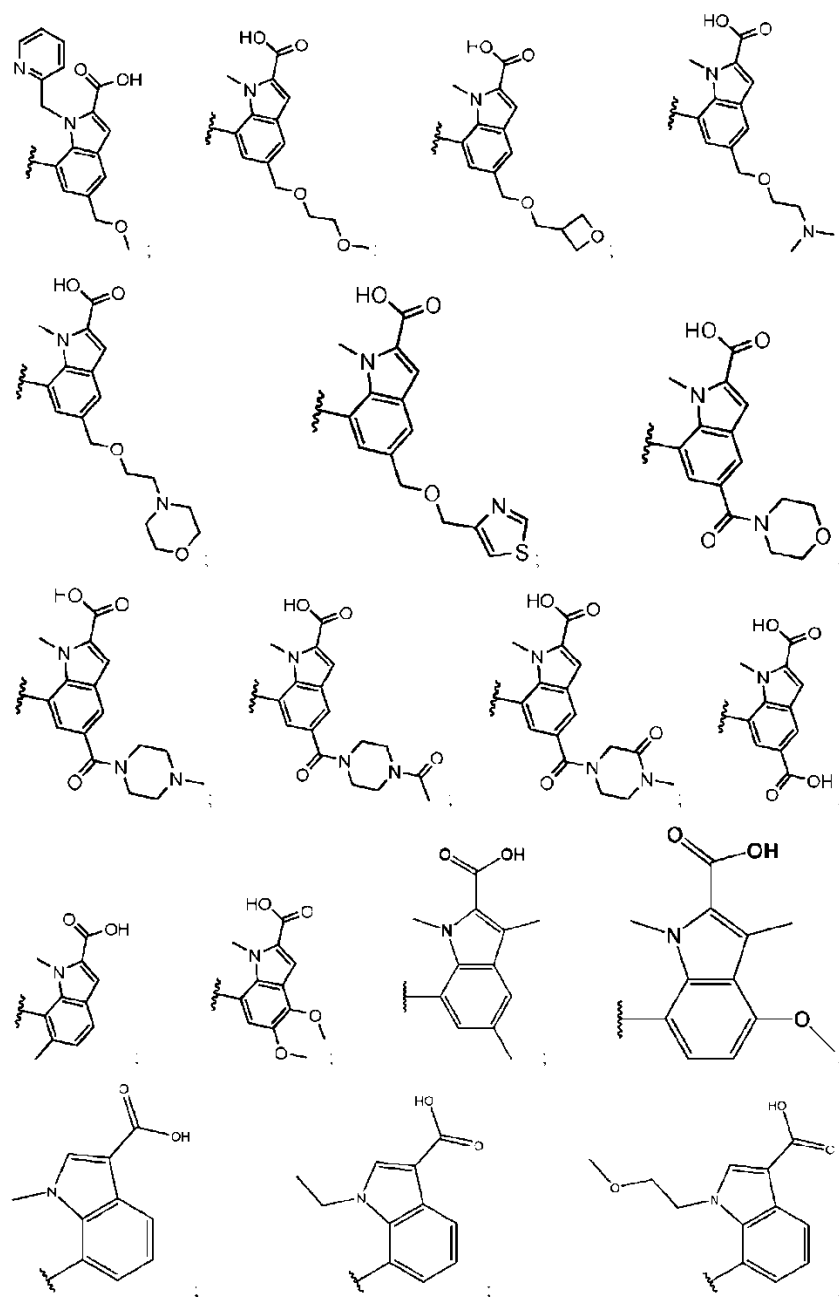


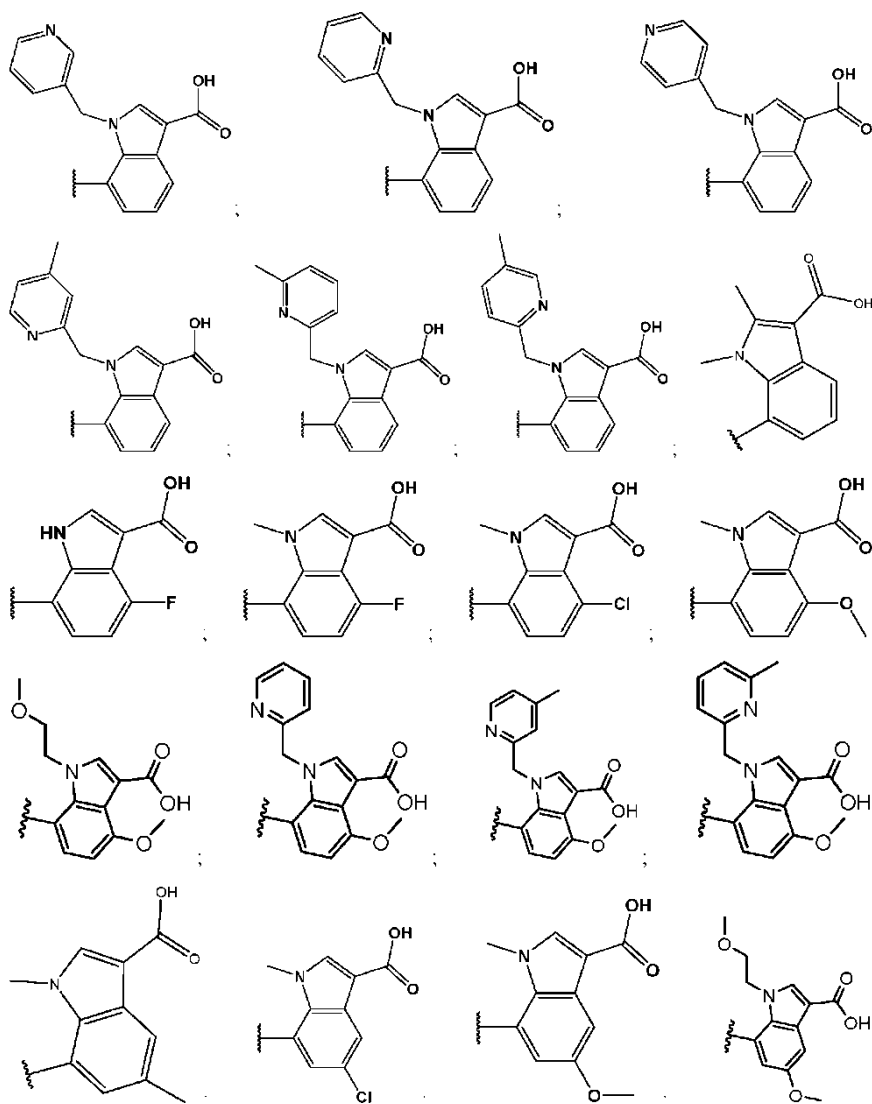


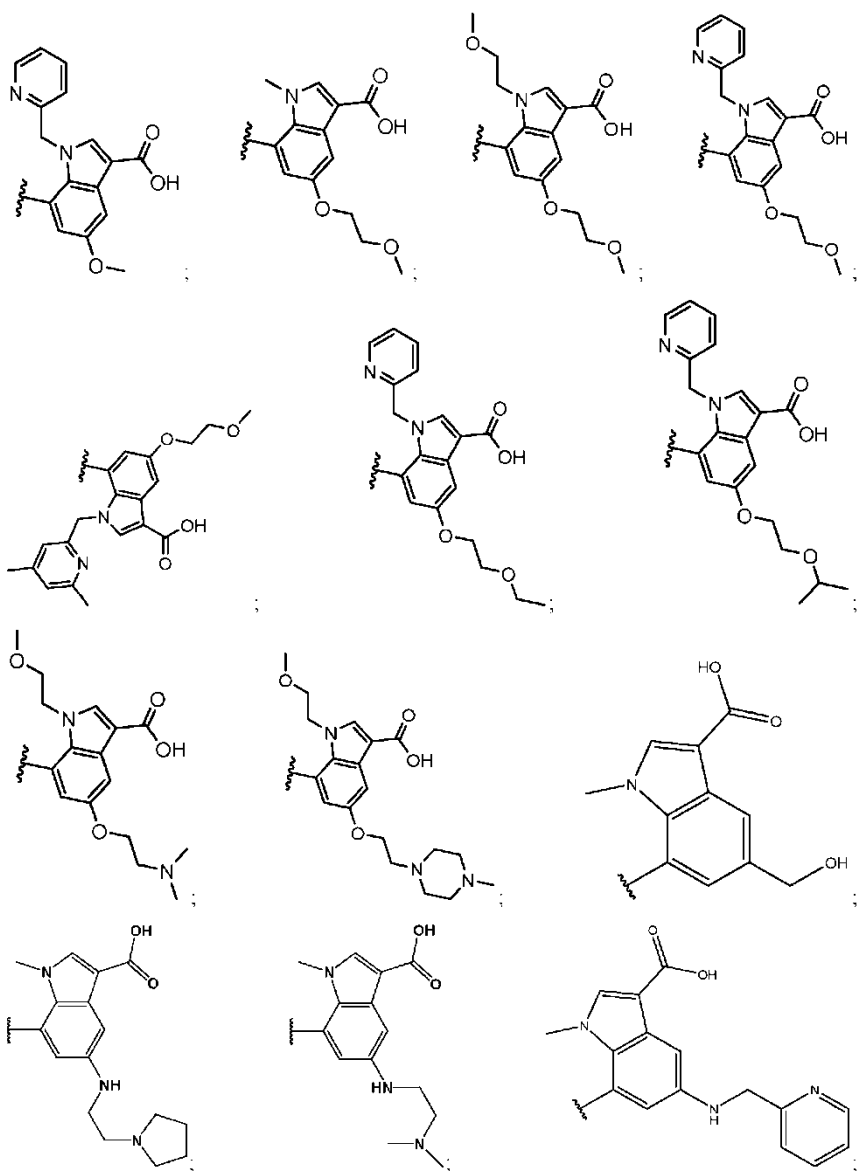


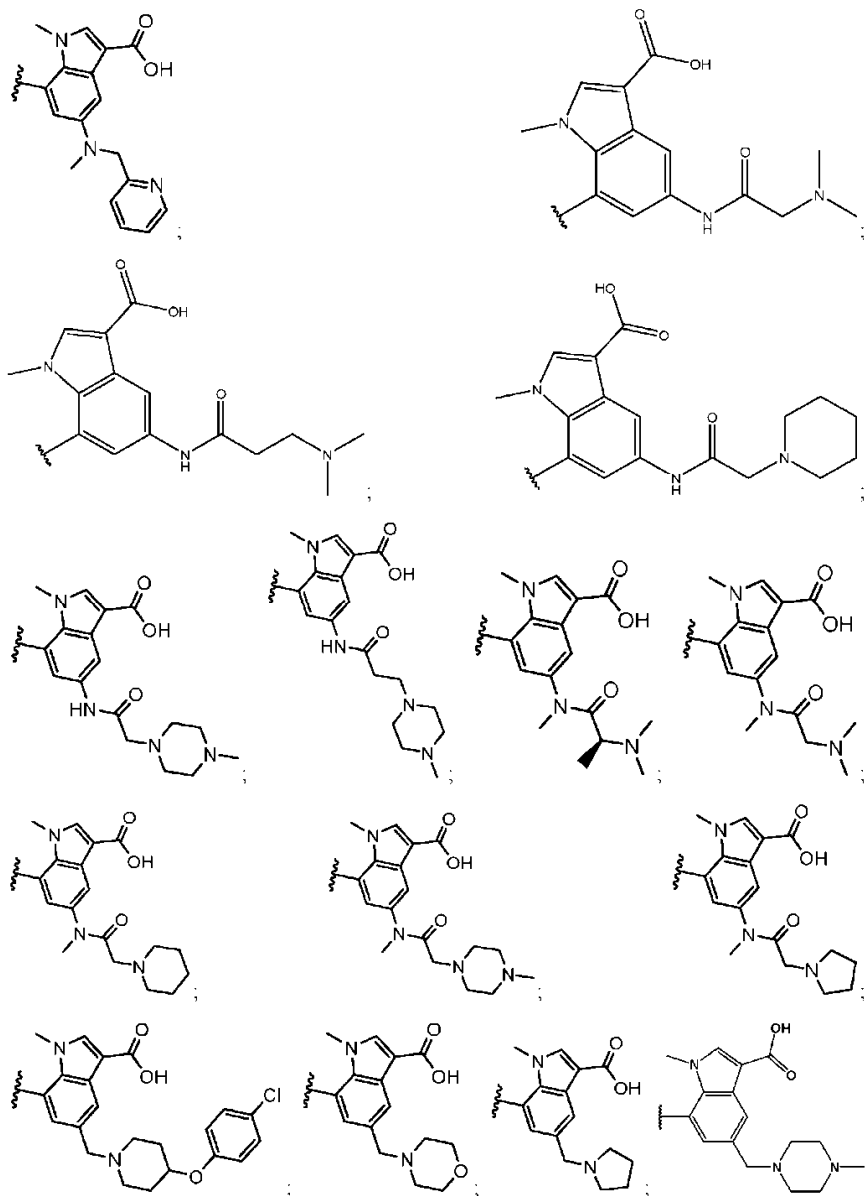


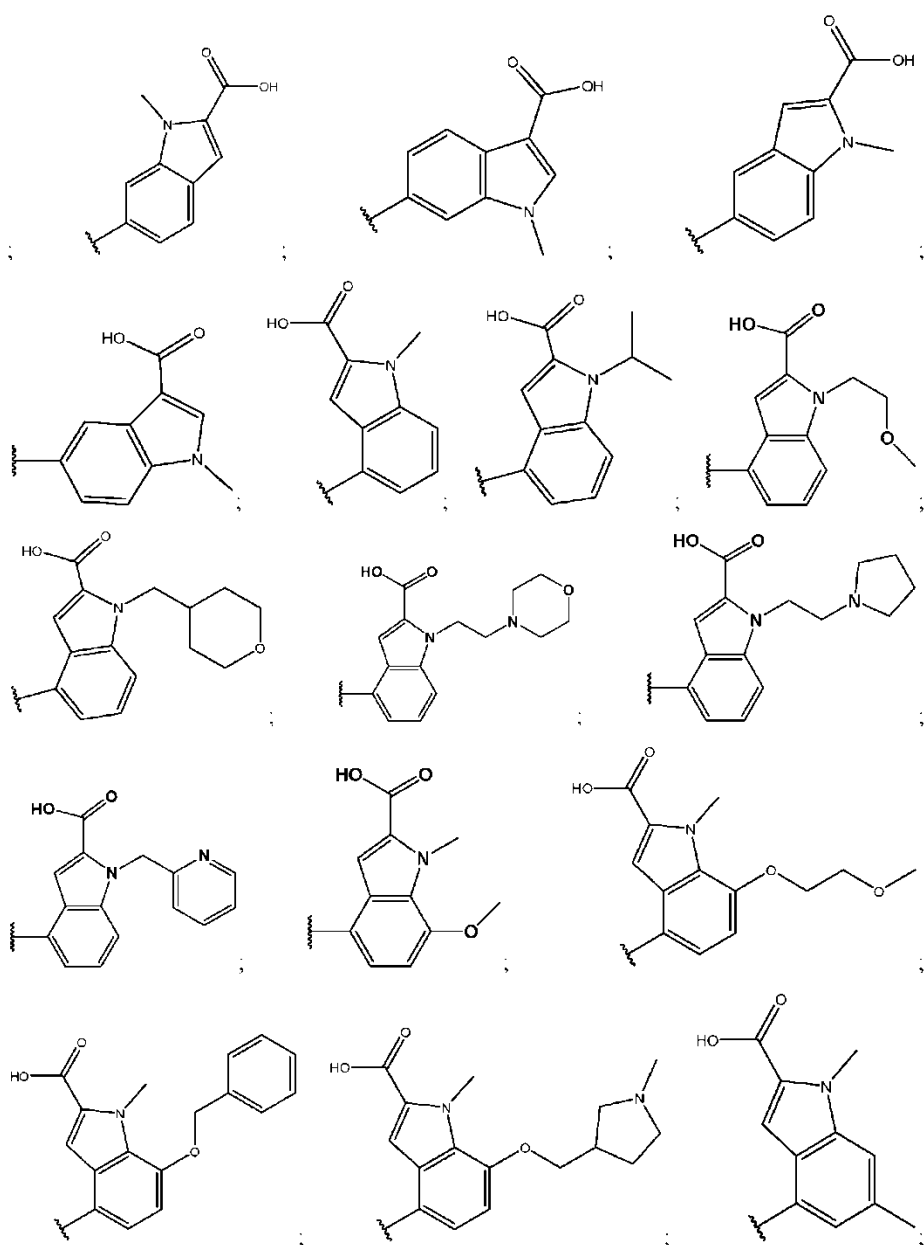


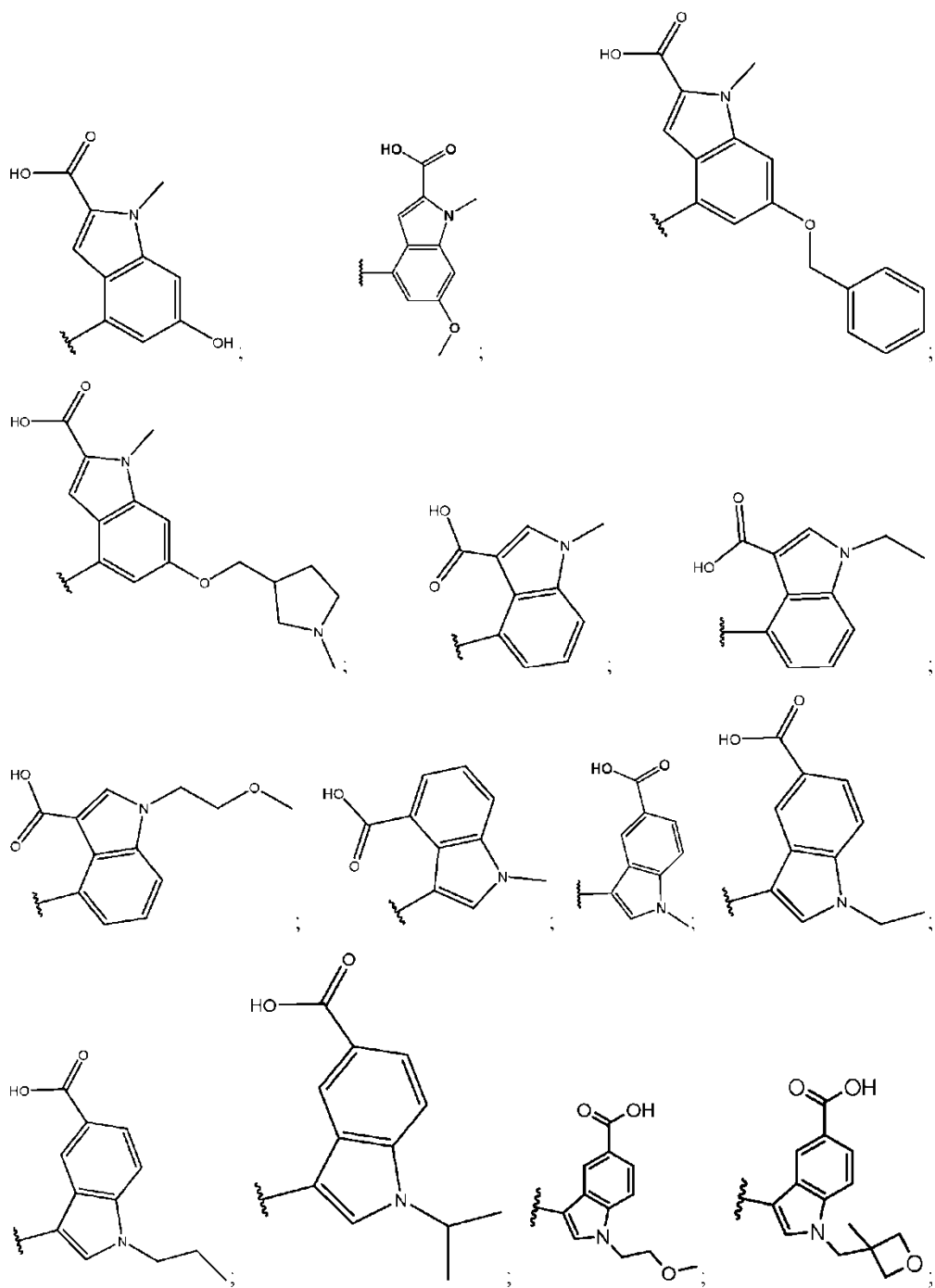


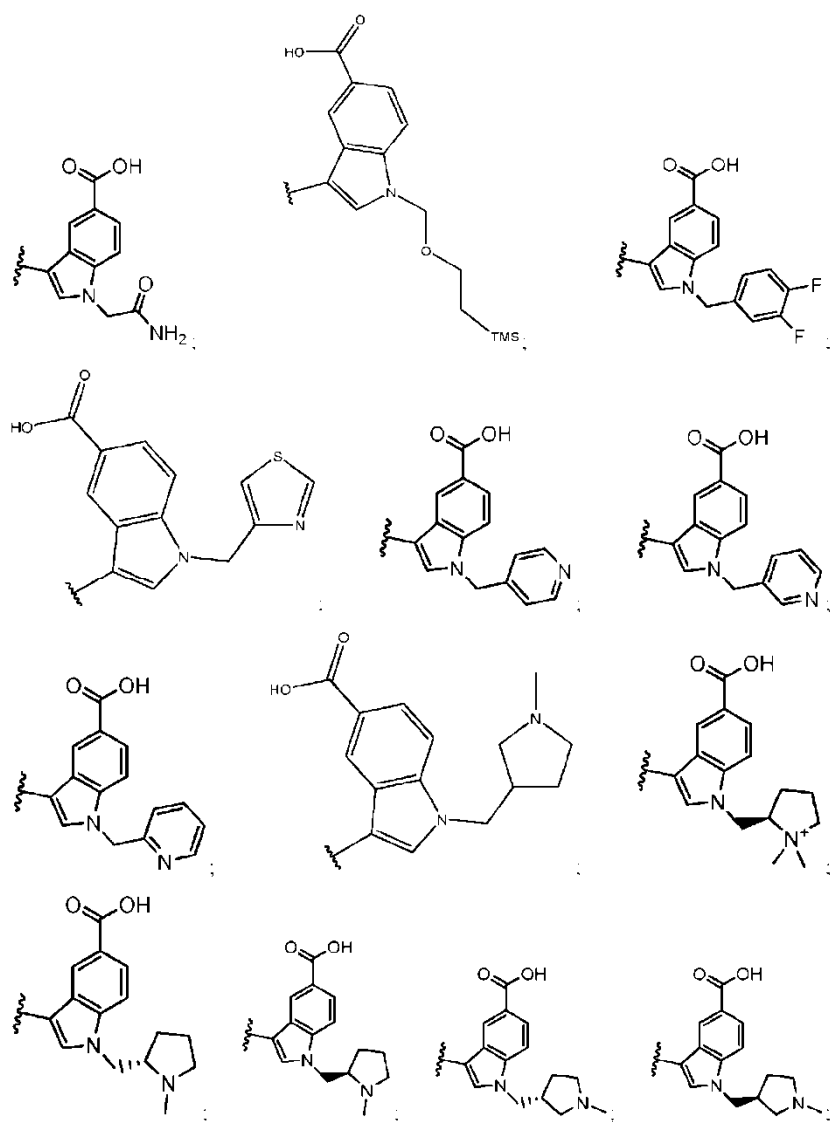


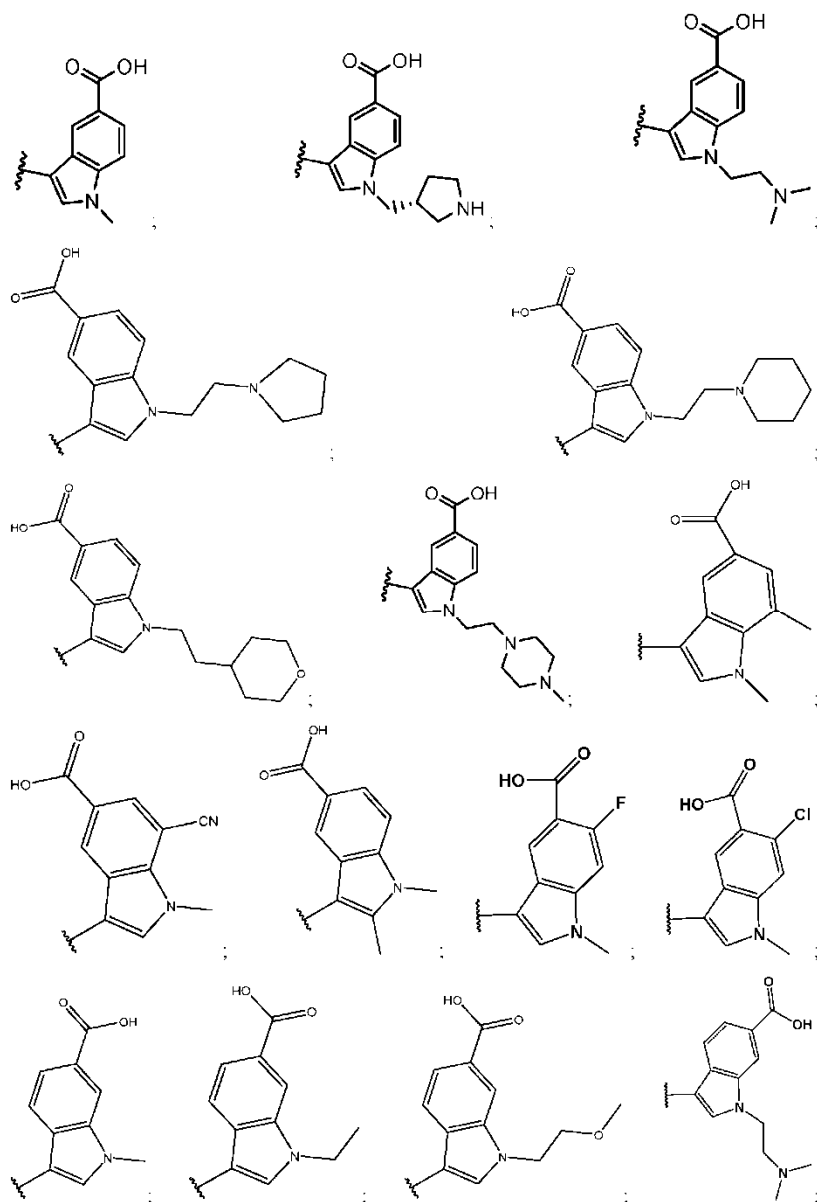


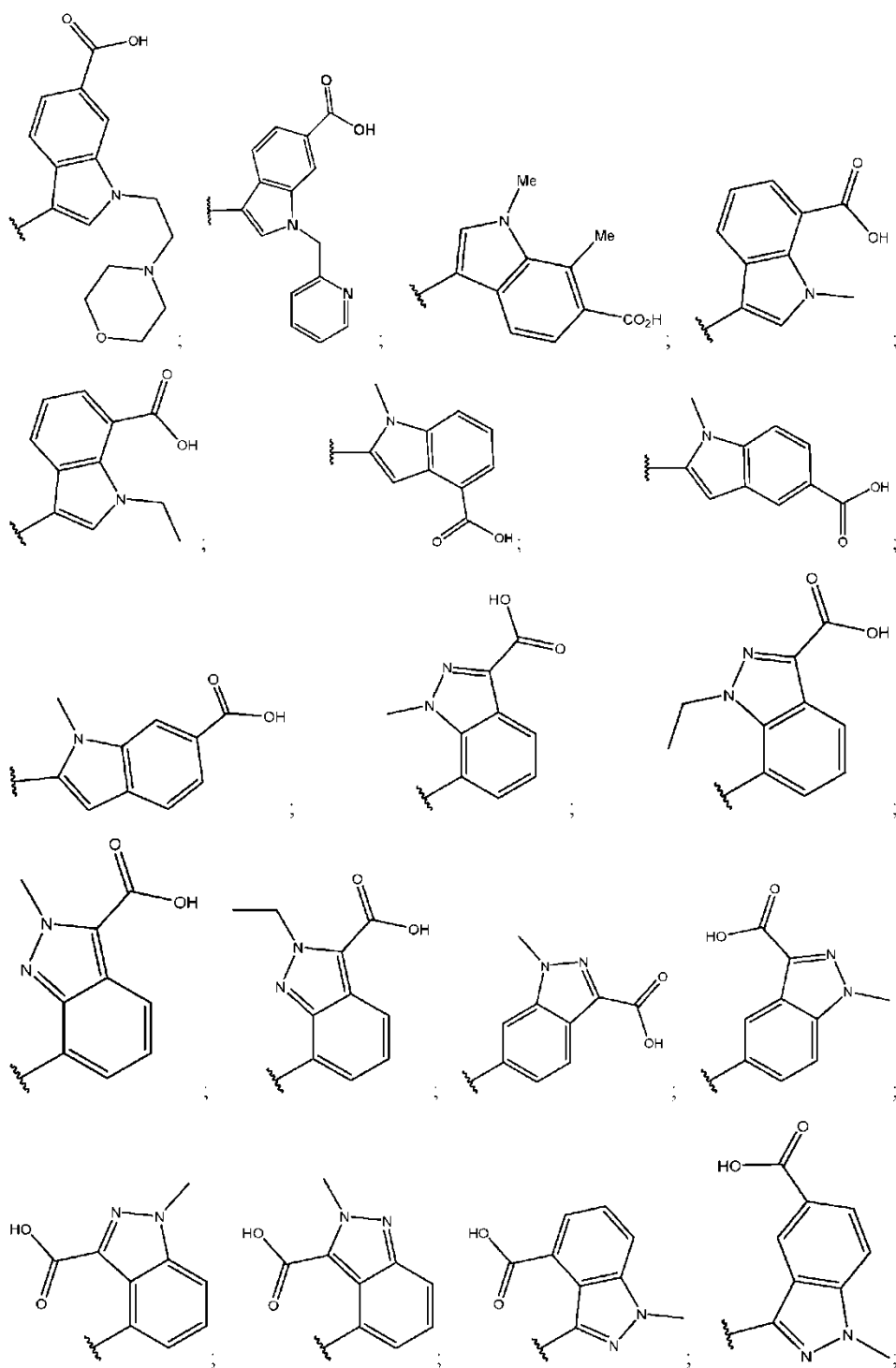


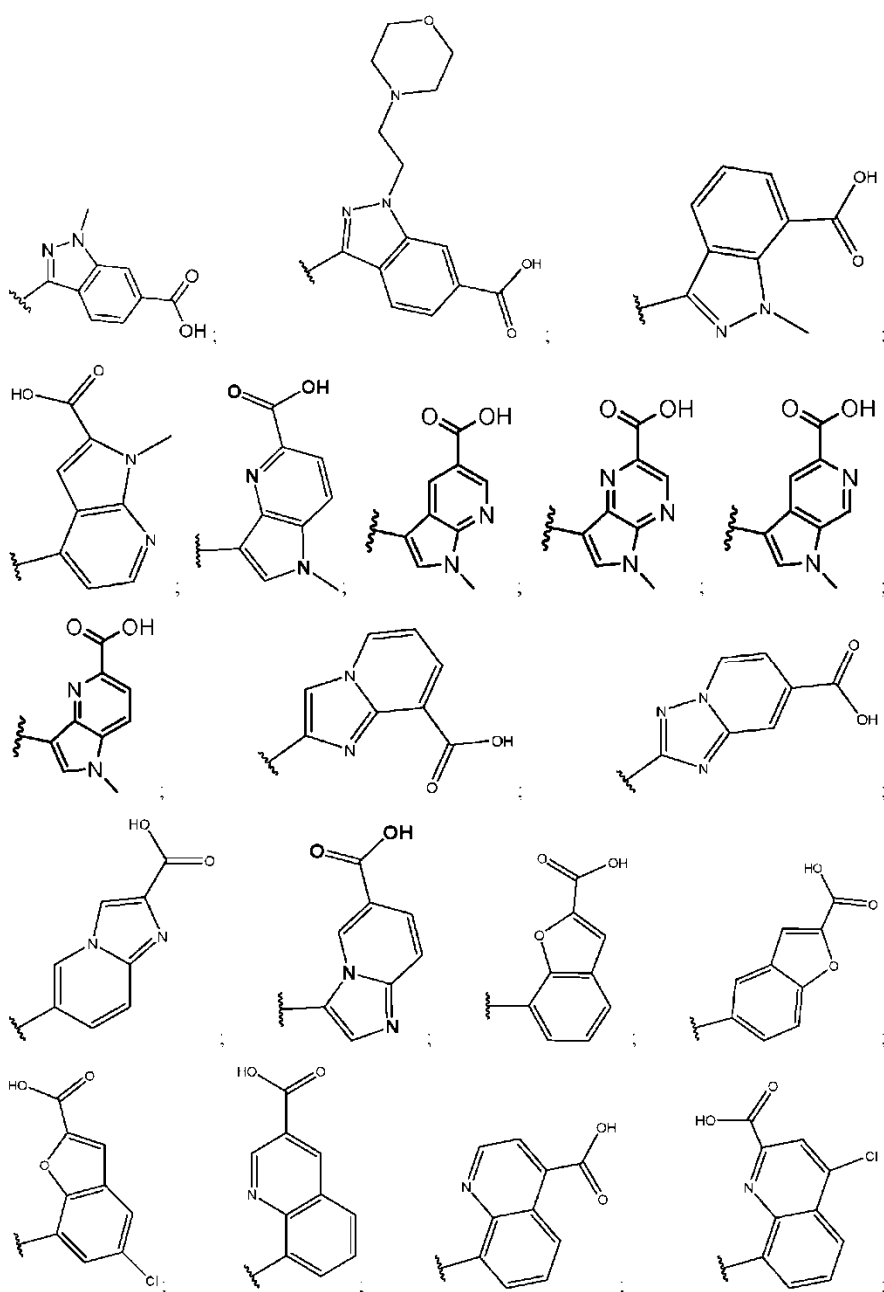


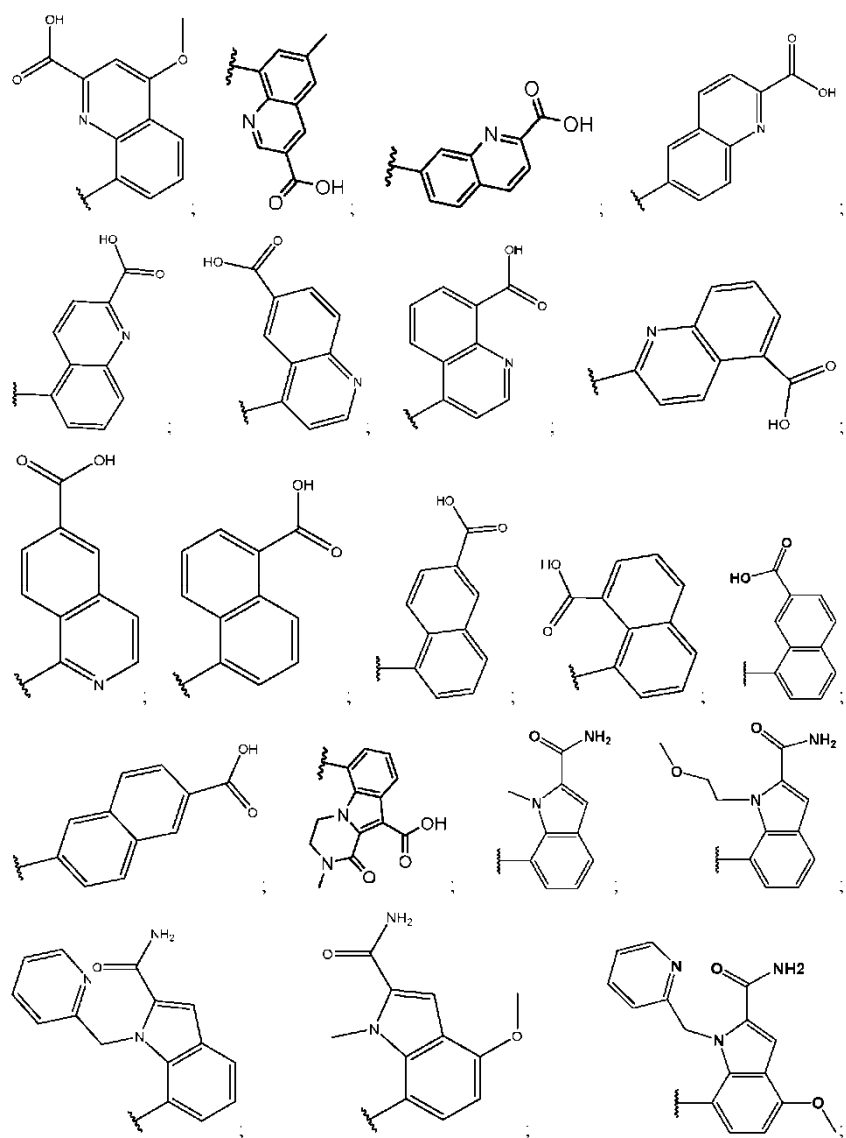


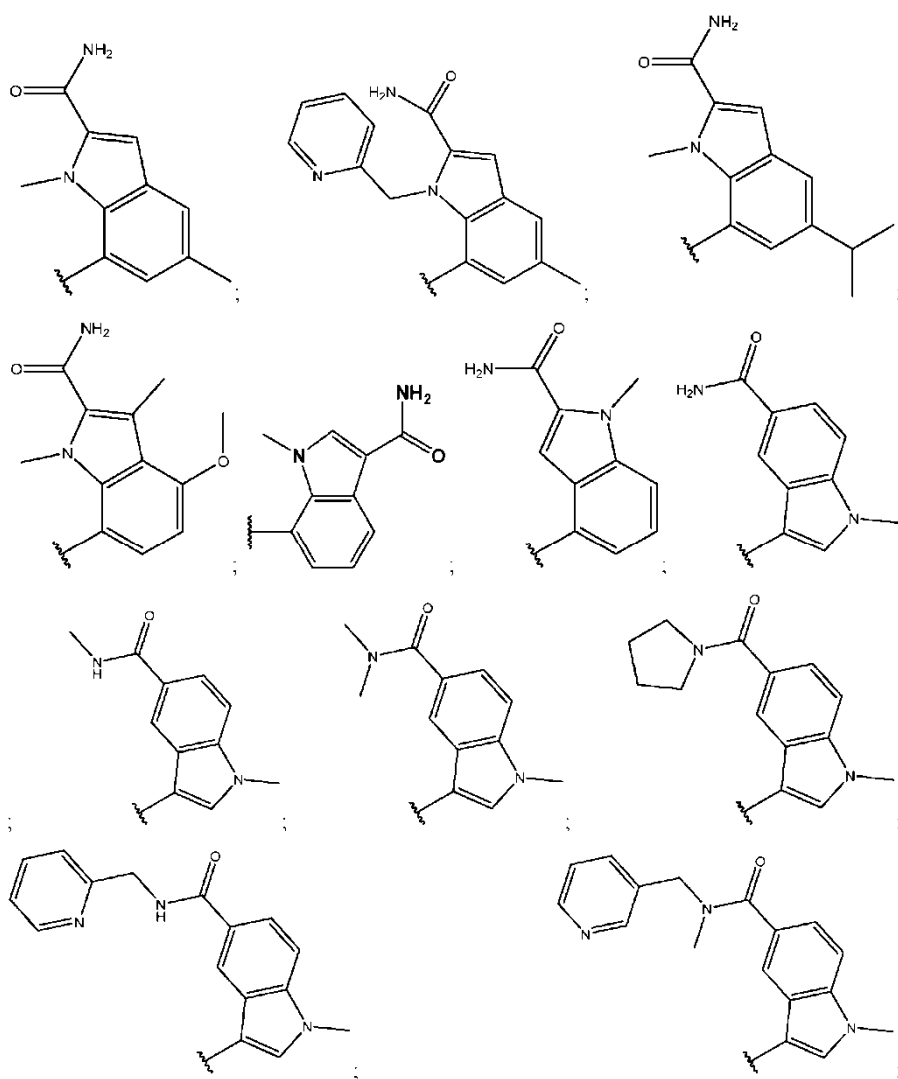


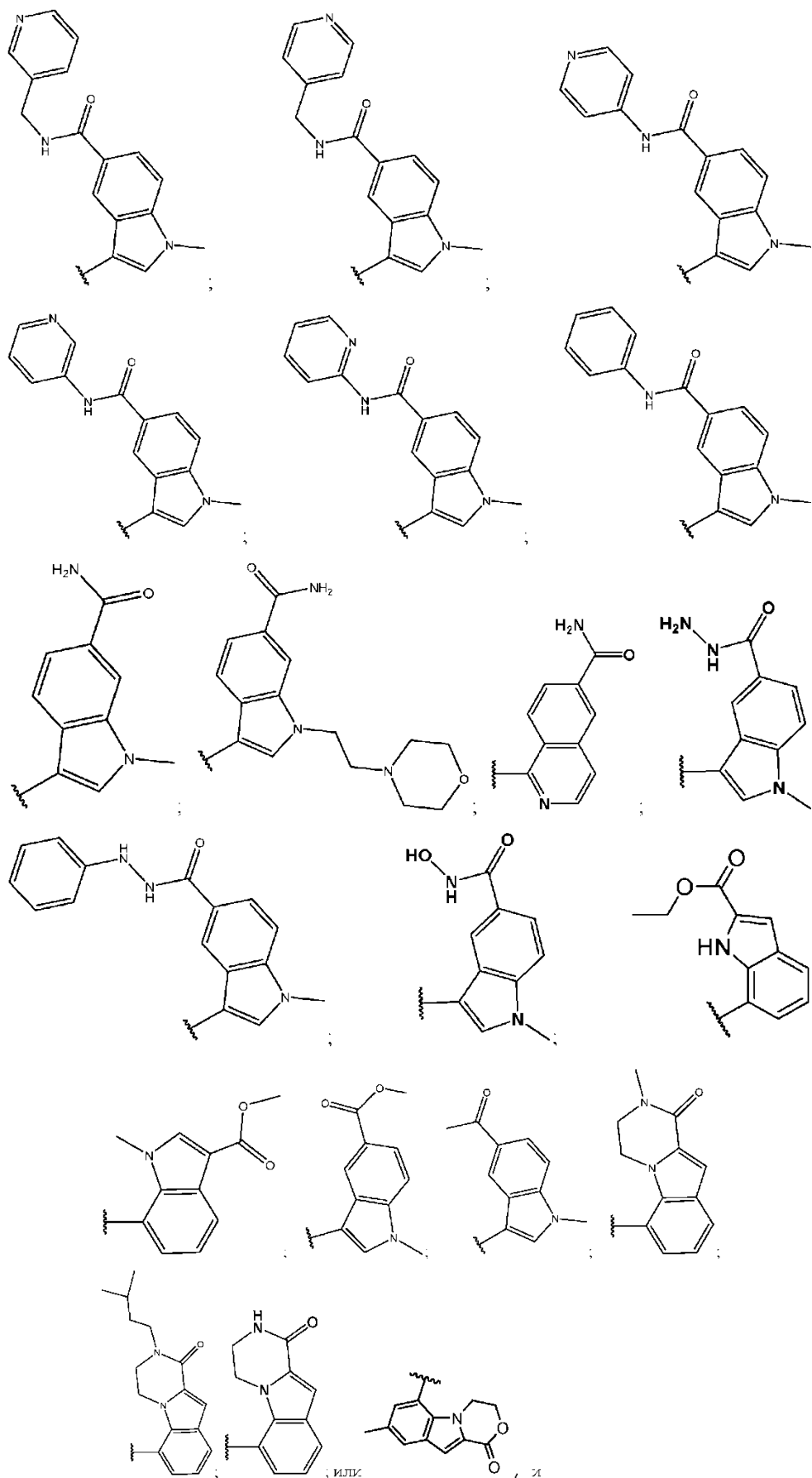




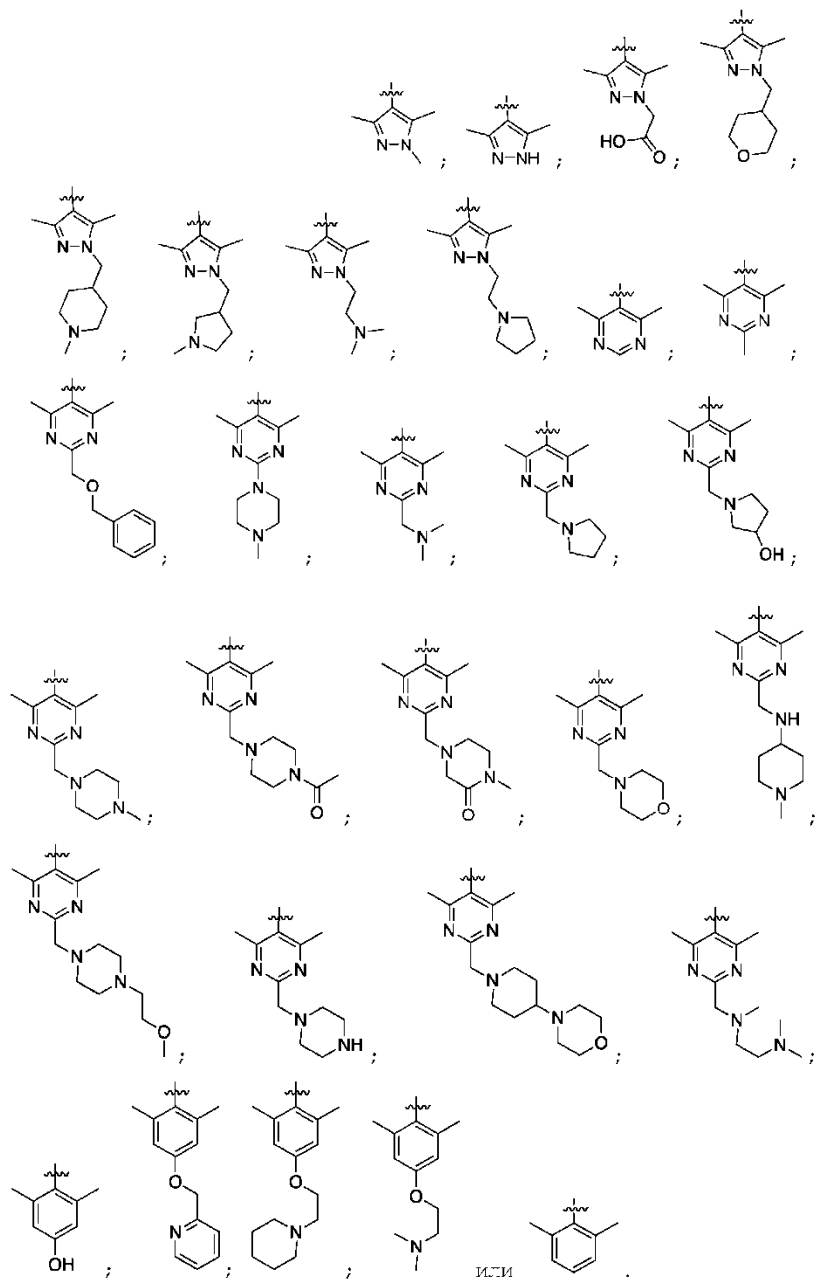




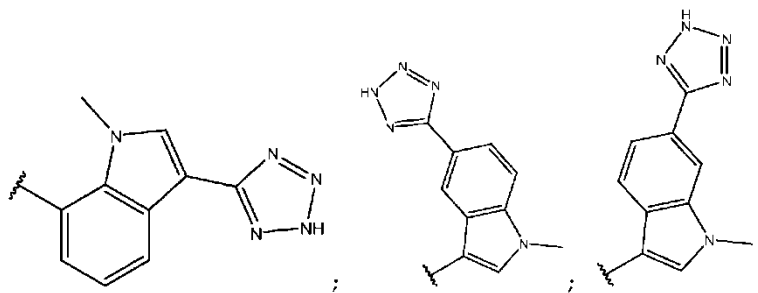


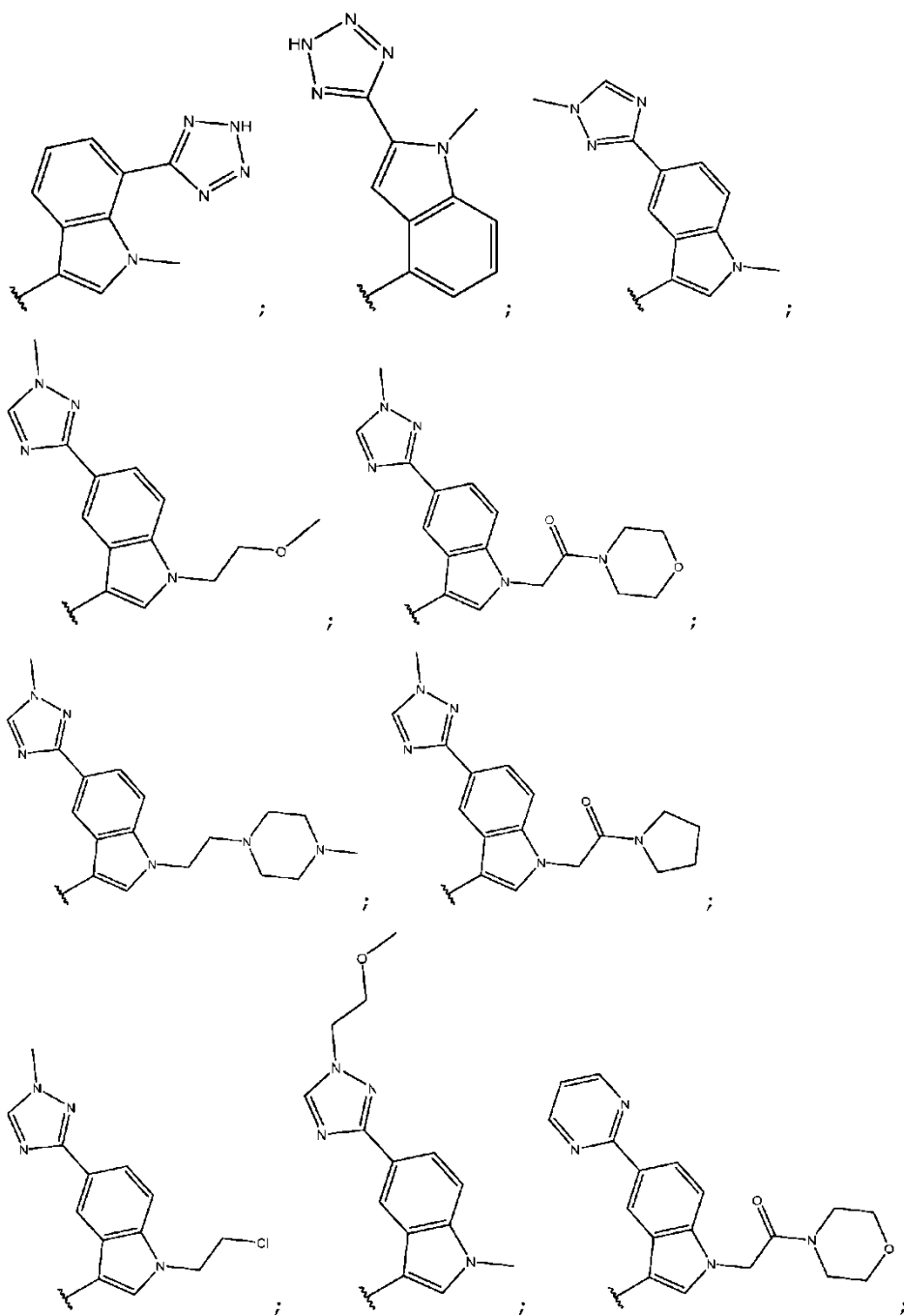


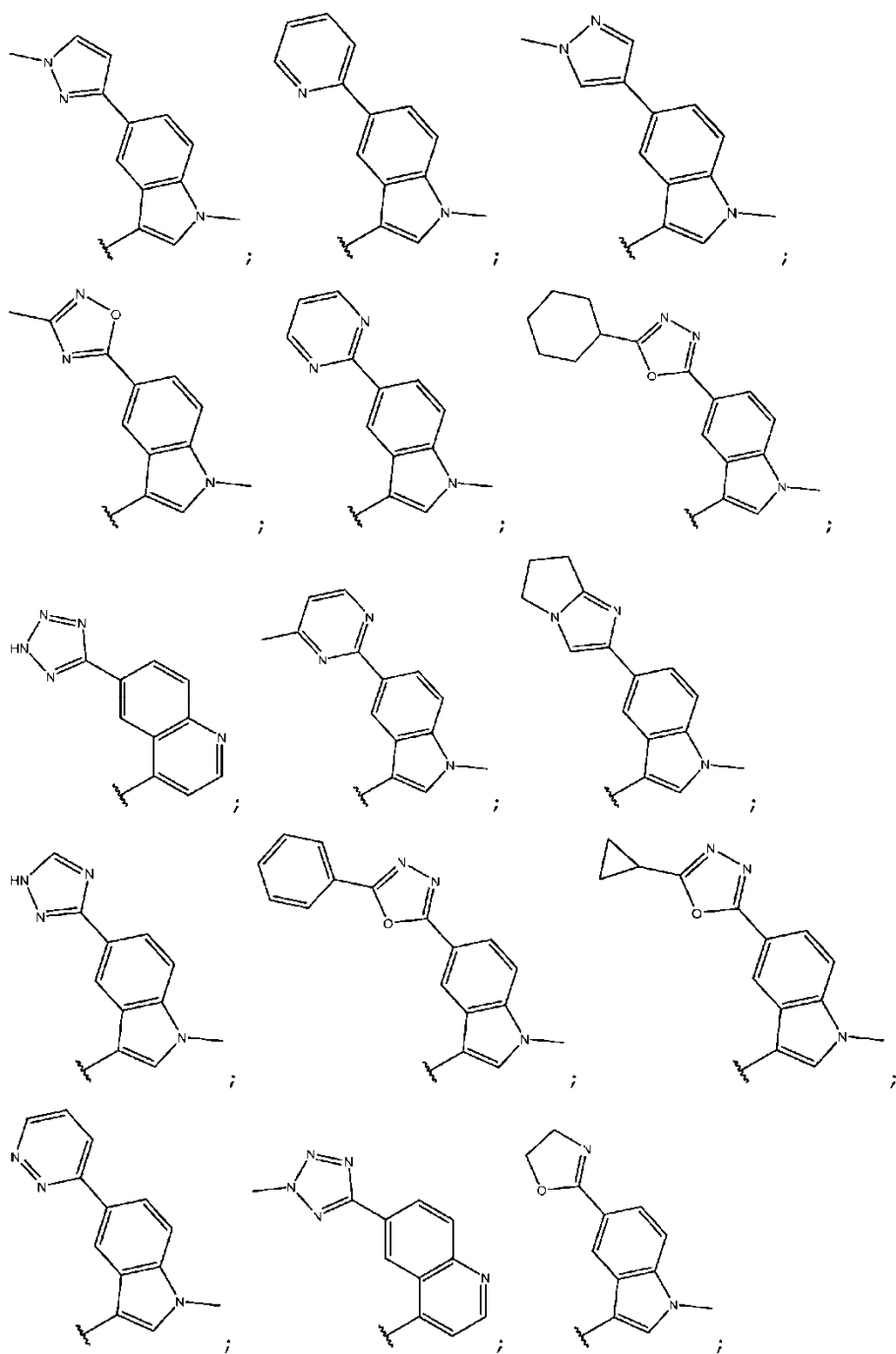
R^7 представляет собой

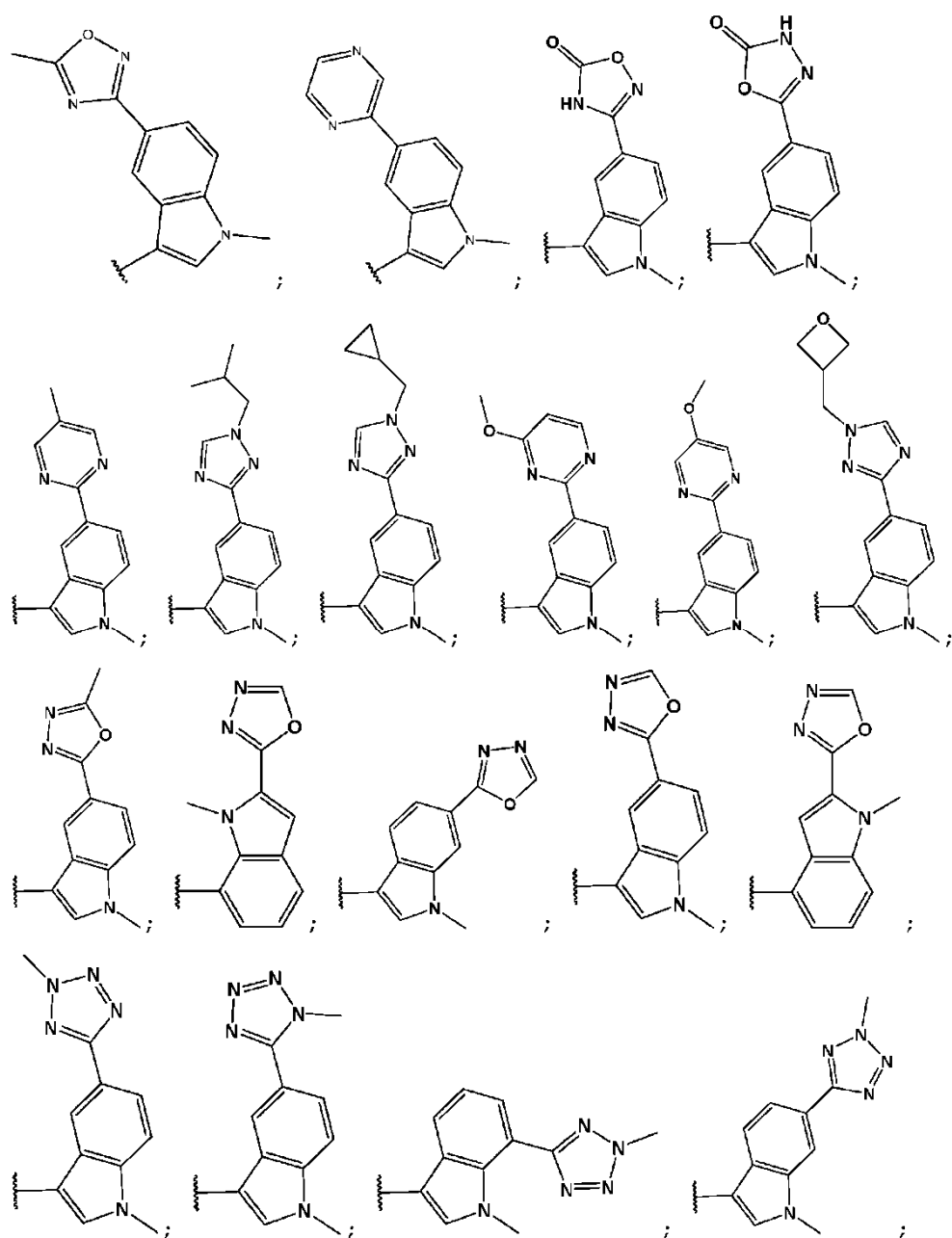


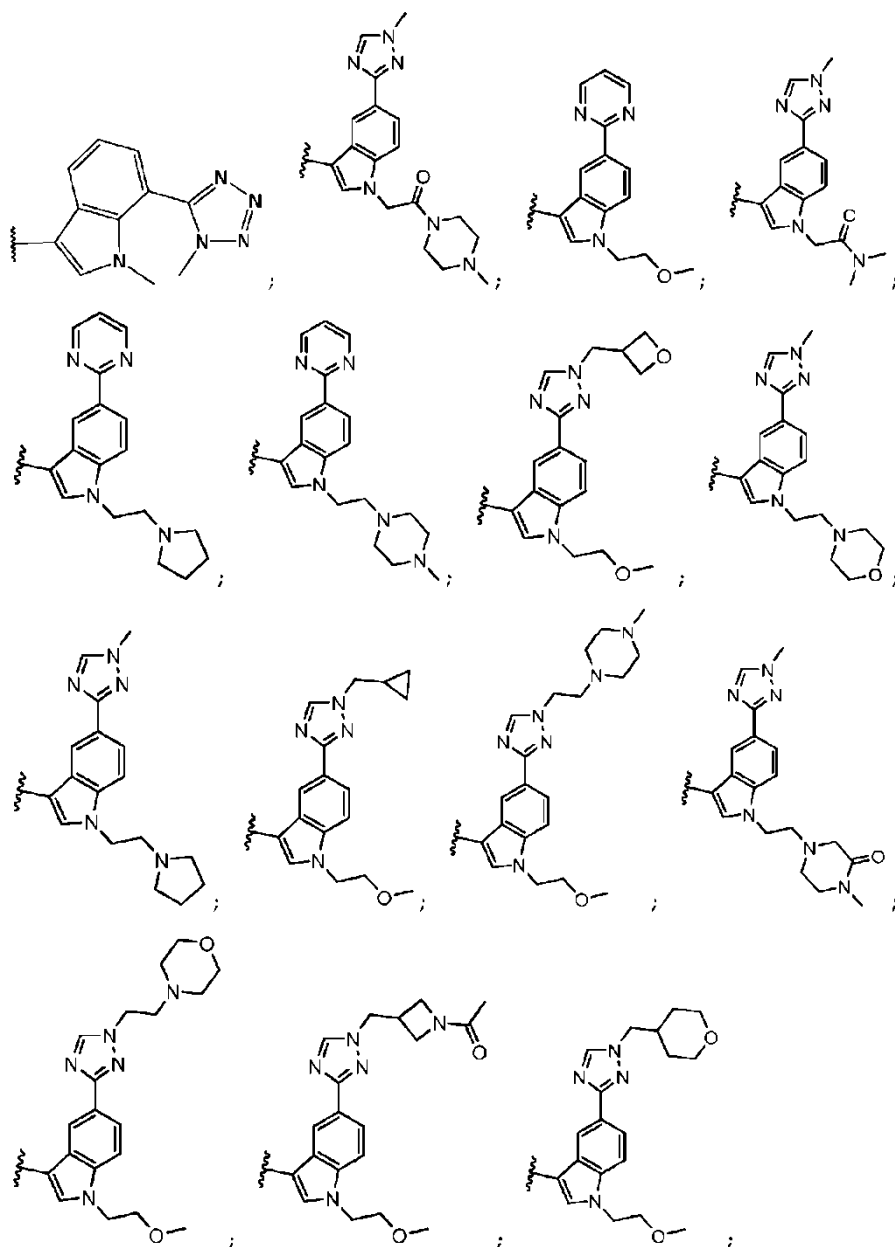
В других вариантах осуществления представлены соединения формулы (I-a-1) или их фармацевтически приемлемая соль, где L^4-R^w представляет собой

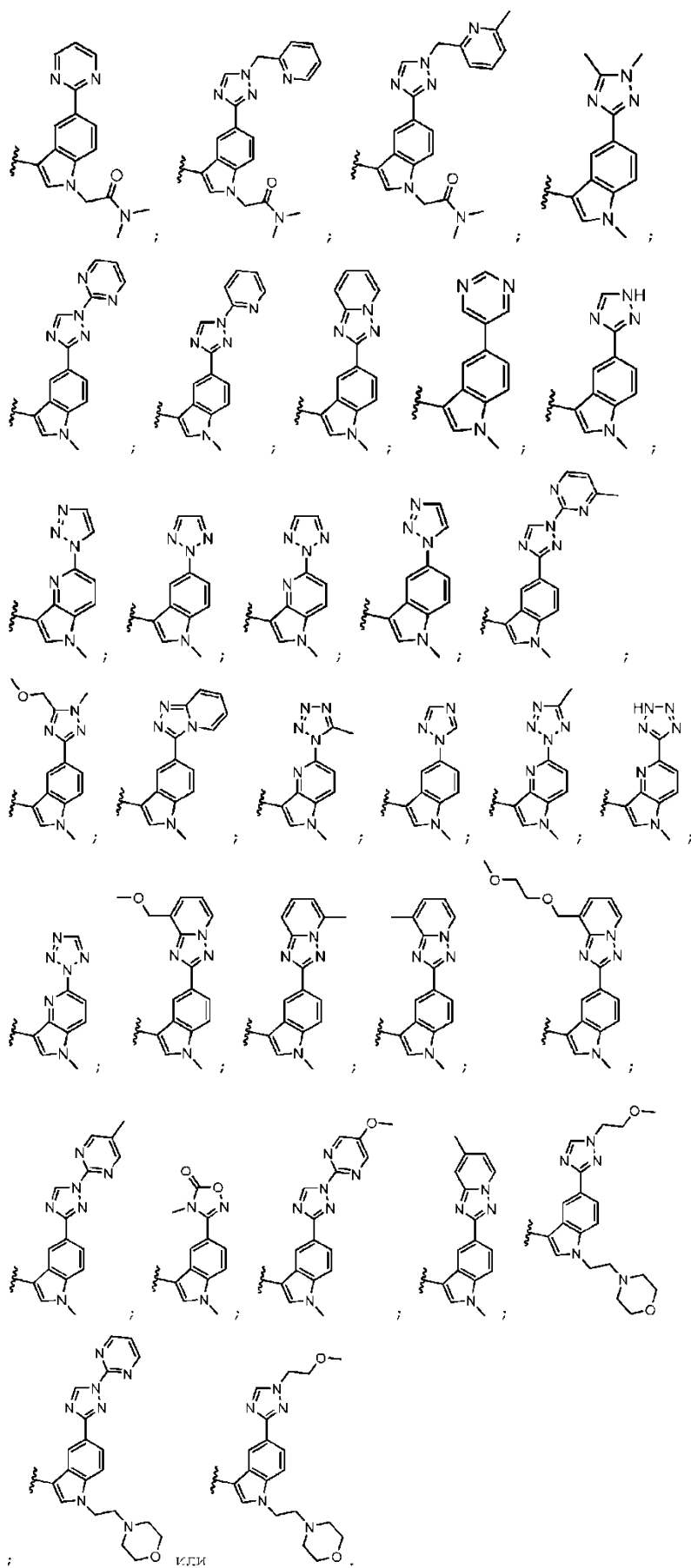












2. Соединения и определения.

Соединения по настоящему изобретению включают соединения, описанные в общих чертах выше,

и они дополнительно проиллюстрированы с помощью классов, подклассов и видов, раскрытых в данном документе. В контексте данного документа, если не указано иное, будут применяться следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. В дополнение к этому, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

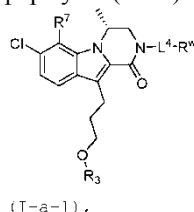
Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями организма человека и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли широко известны из уровня техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли с участием аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные с применения других способов, применяемых в области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают такие соли, как адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорасульфат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурилат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, пара-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и т.п.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичный аммоний, четвертичный аммоний и катионные аминогруппы, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры, содержащие двойную связь, и Z- и E-конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительно, если не указано иное, подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения со структурами по настоящему изобретению, включающими замену водорода на дейтерий или тритий, или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов при осуществлении биологических анализов или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

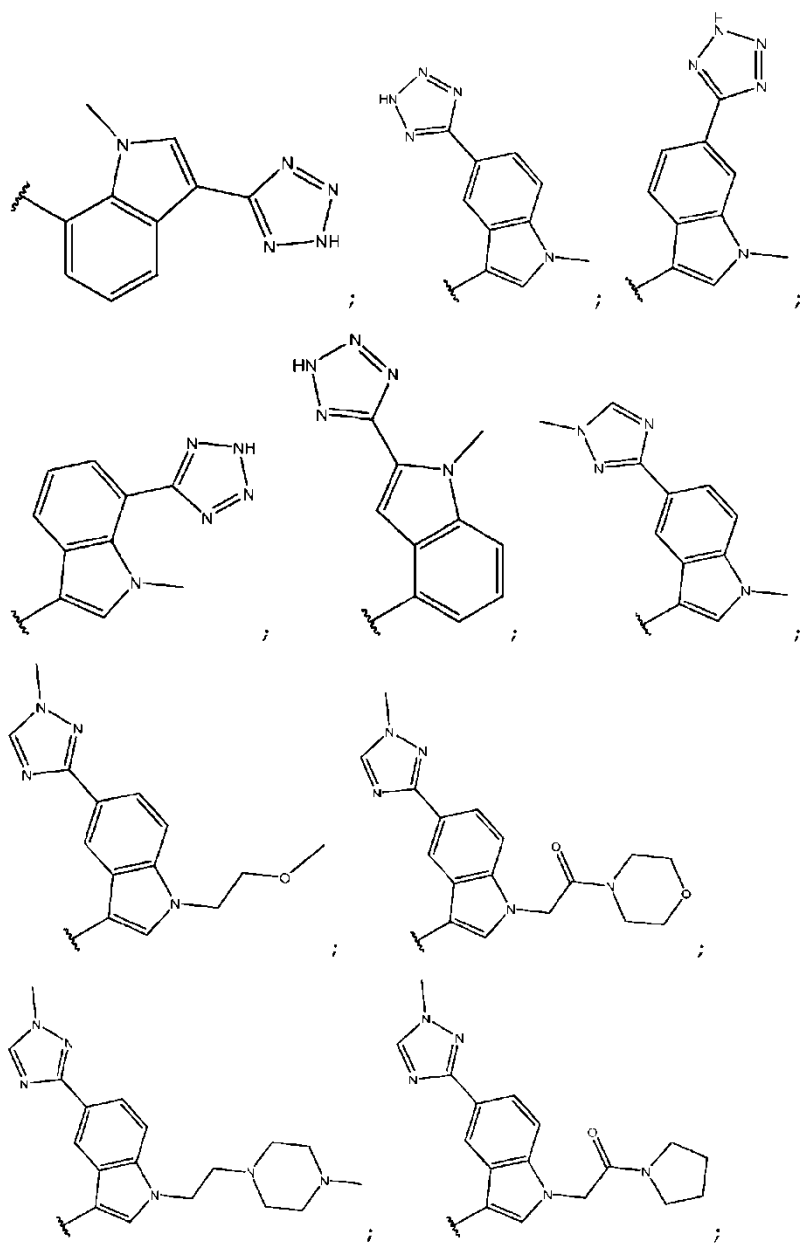
3. Описание иллюстративных вариантов осуществления.

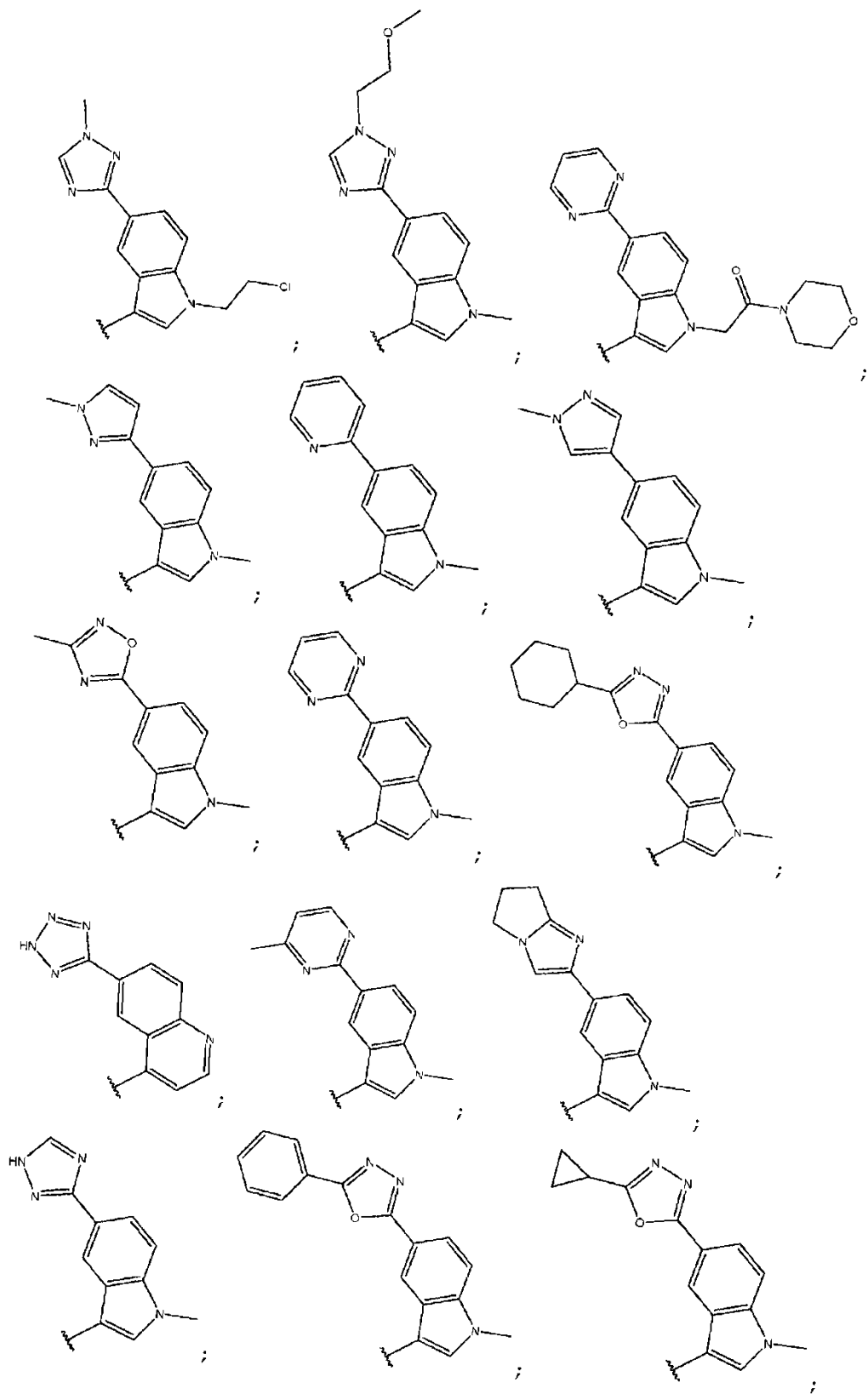
В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I-a-1)

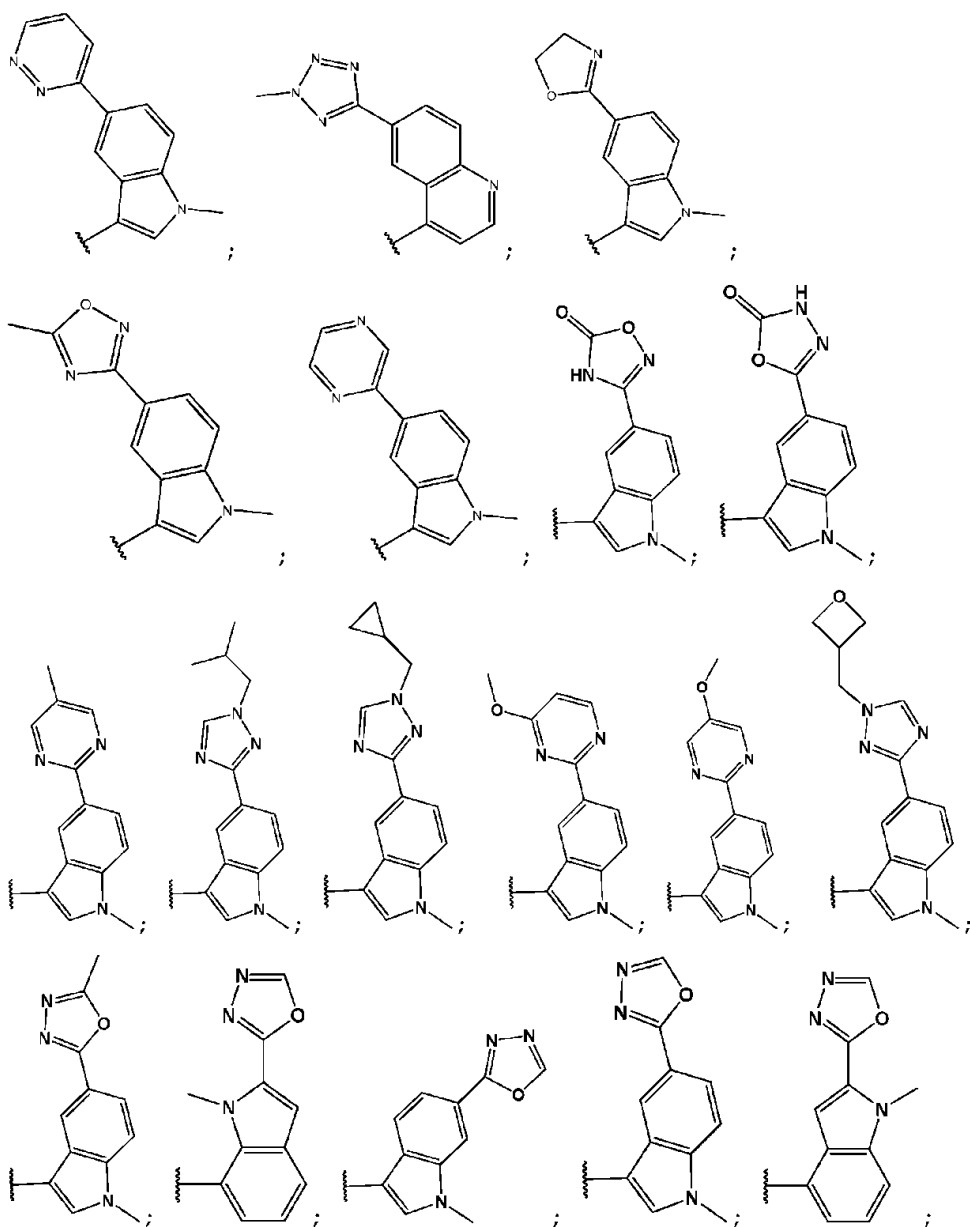


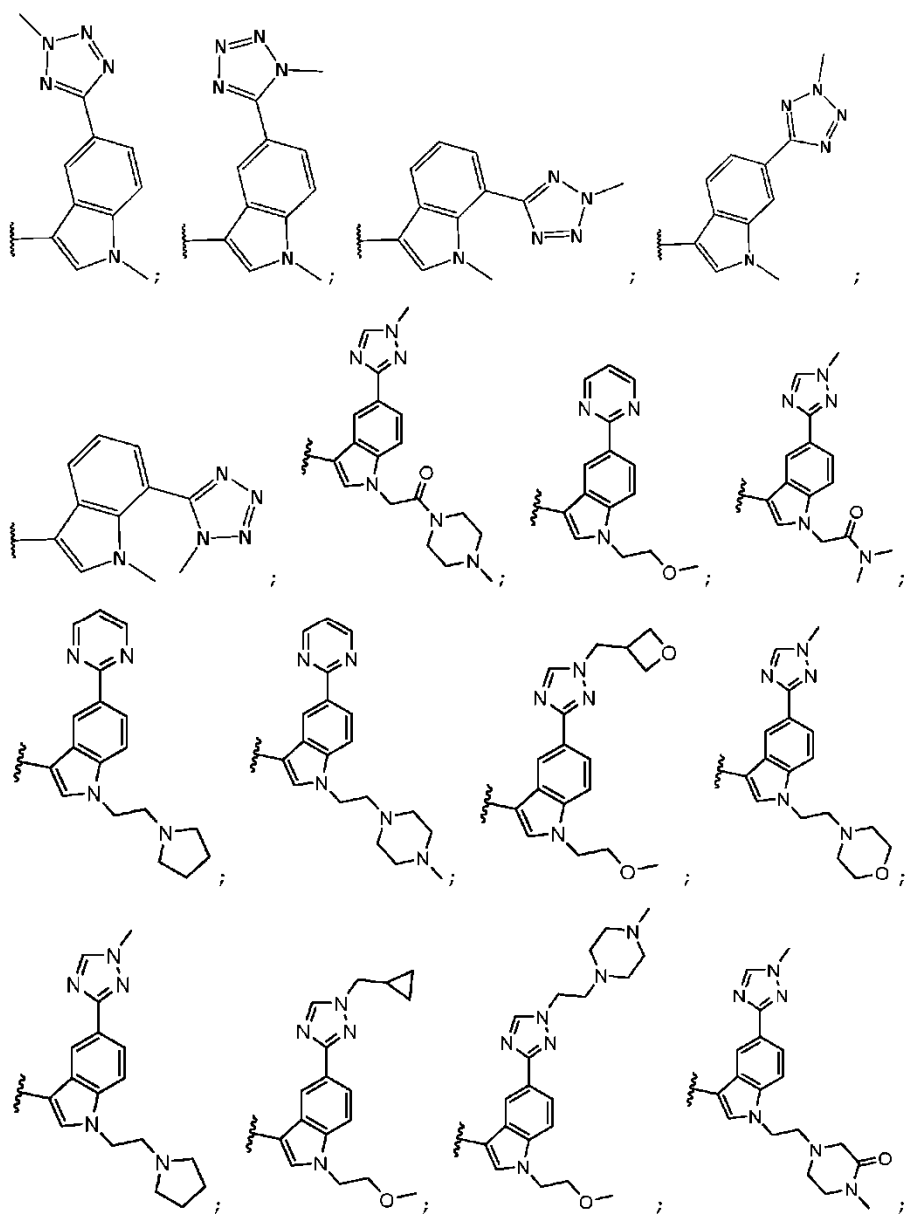
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 , R^7 и L^4-R^w являются такими, как определено выше.

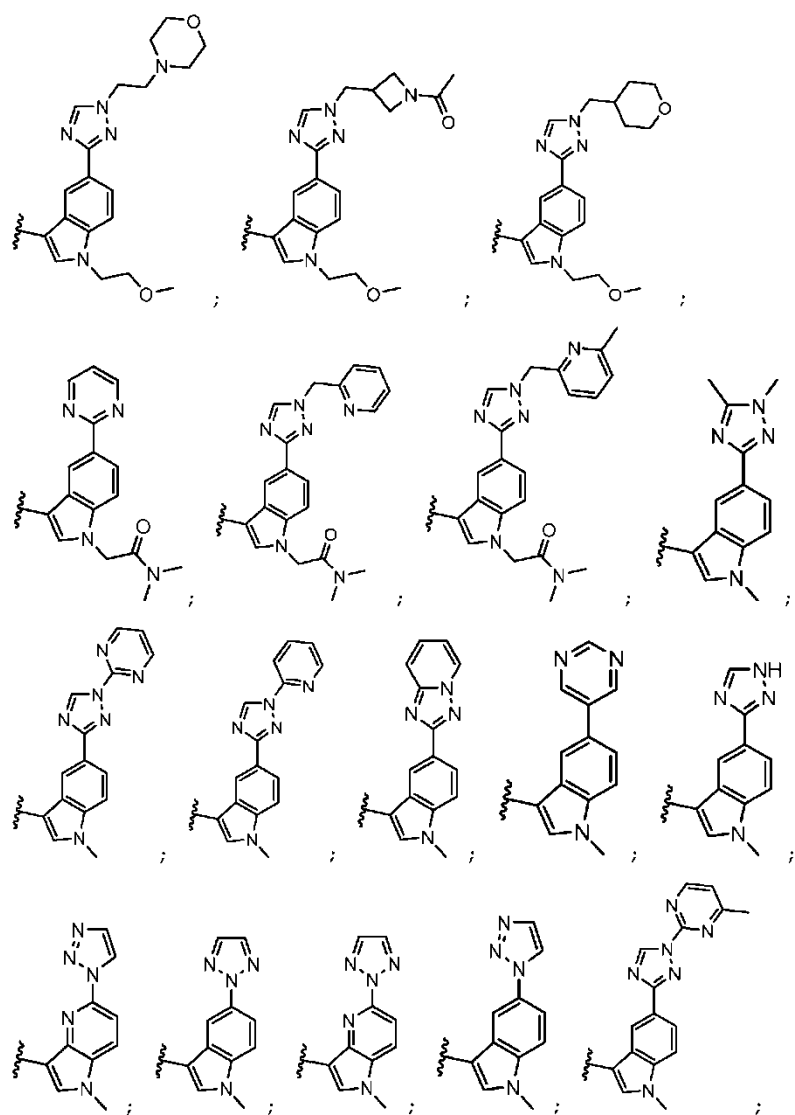
В определенных вариантах осуществления L^4-R^w представляет собой

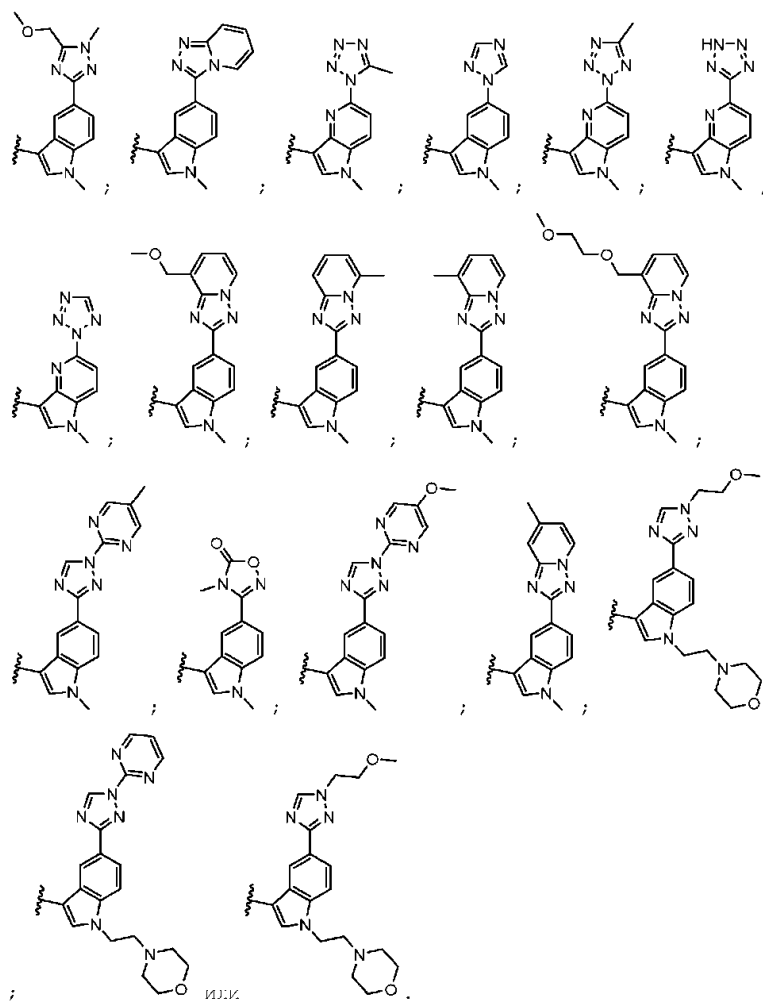




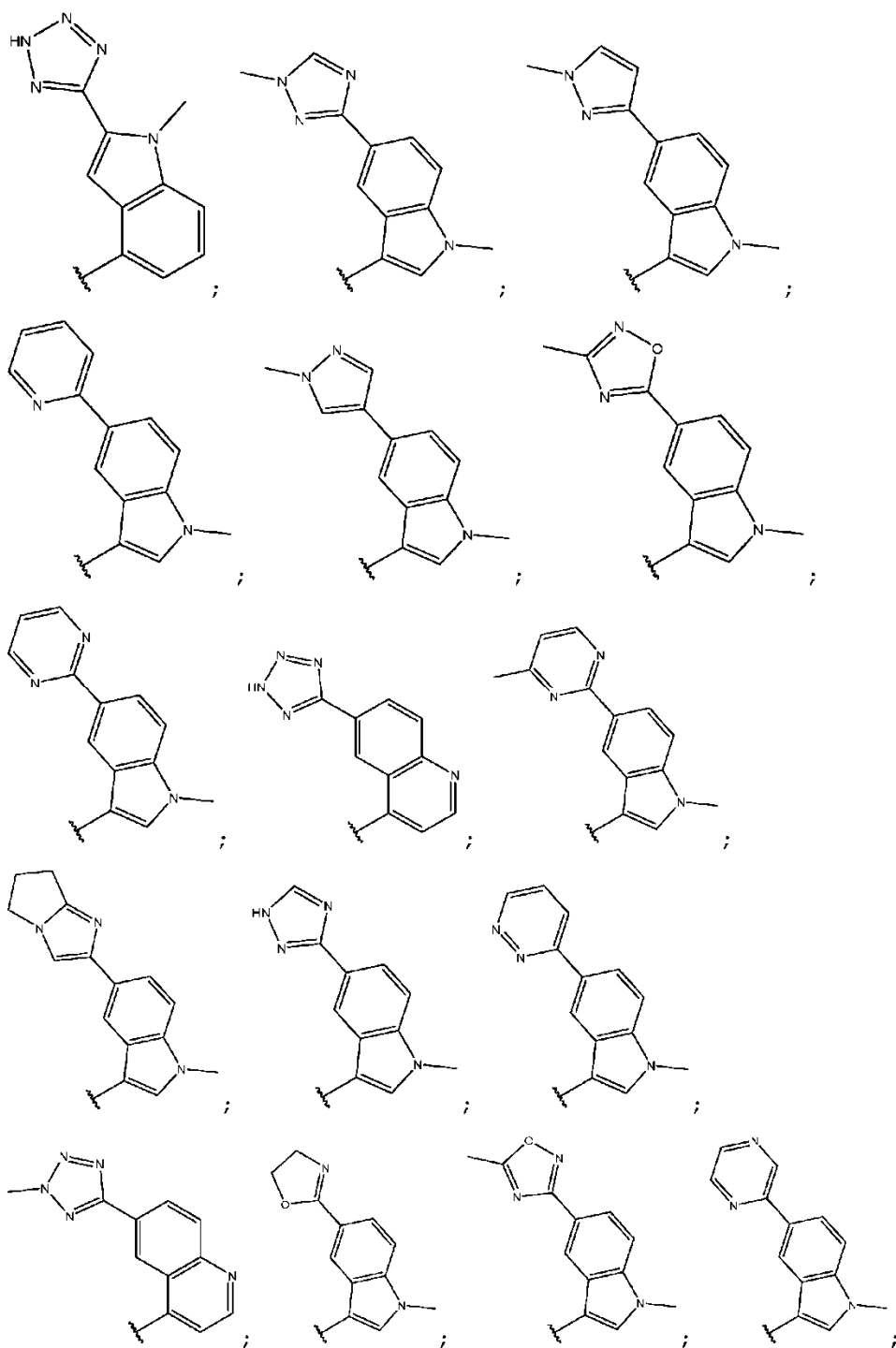


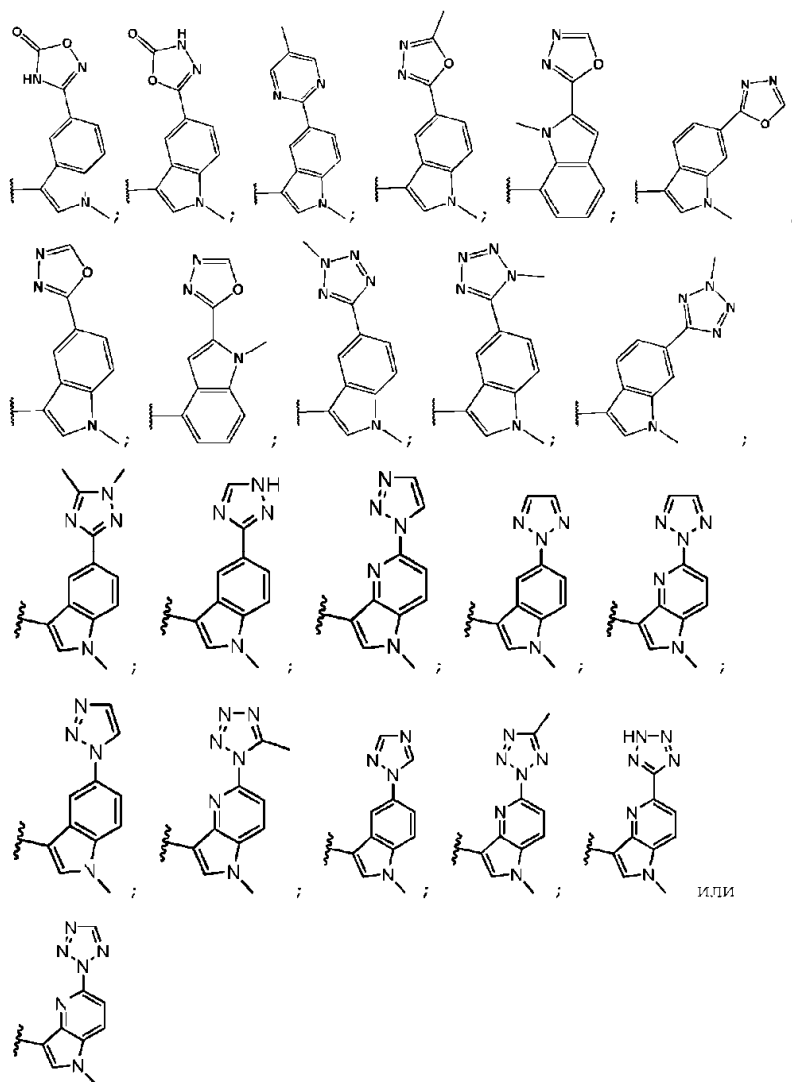




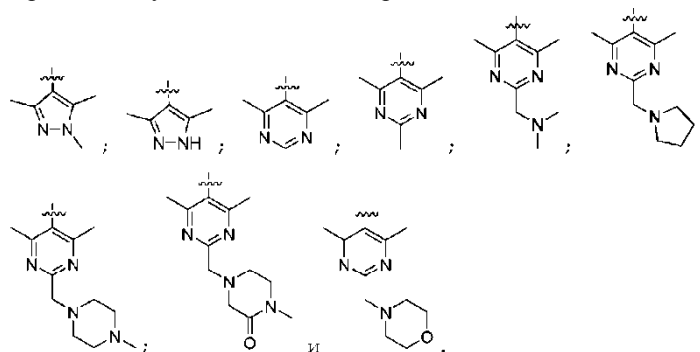
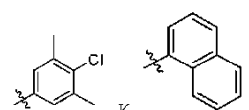


В определенных вариантах осуществления L^4-R^w представляет собой

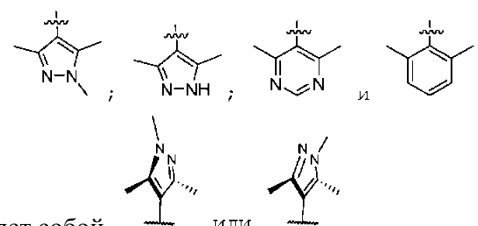




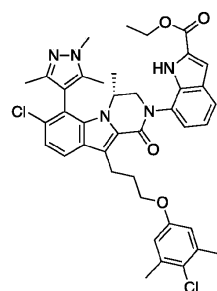
В определенных вариантах осуществления R^3 выбран из
 В определенных вариантах осуществления R^7 выбран из



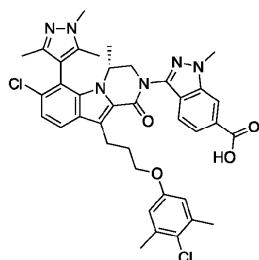
В определенных вариантах осуществления R^7 выбран из



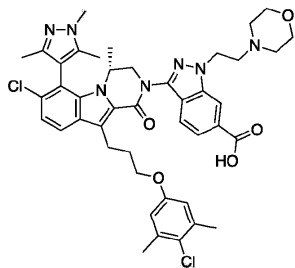
В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой
 В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из



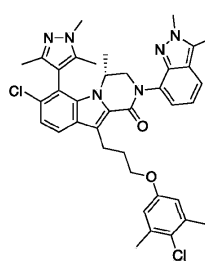
I-1,



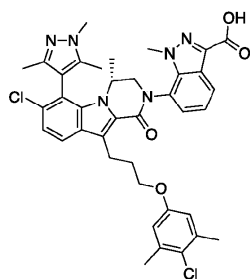
I-48,



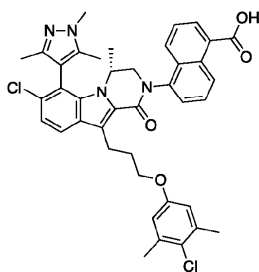
I-50,



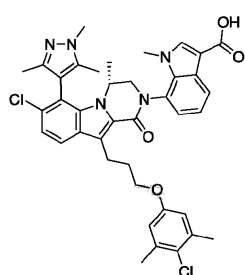
I-54,



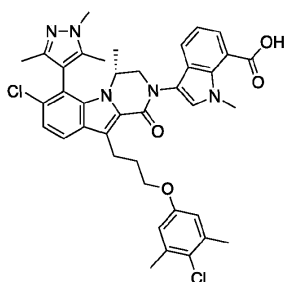
I-59,



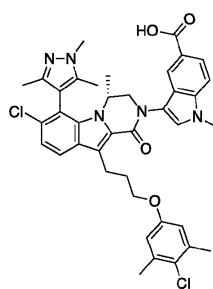
I-63,



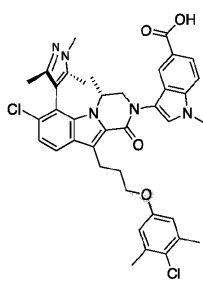
I-69,



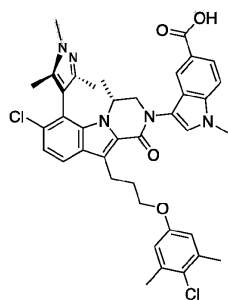
I-75,



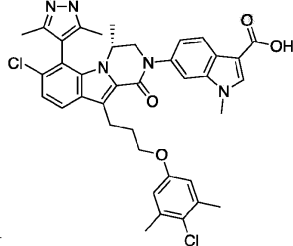
I-76,



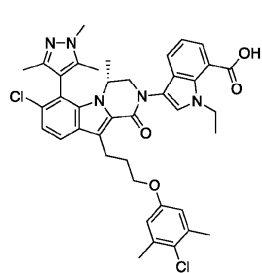
I-77,



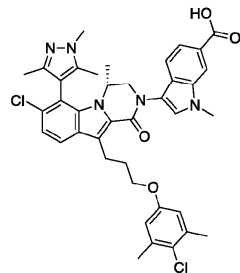
I-78, I



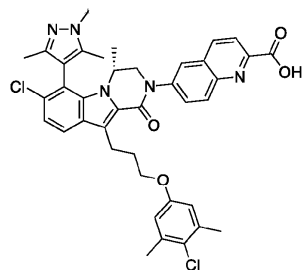
I-79, I



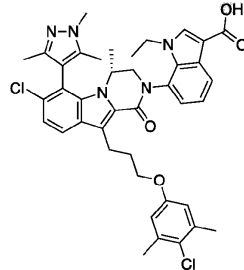
I-83, I



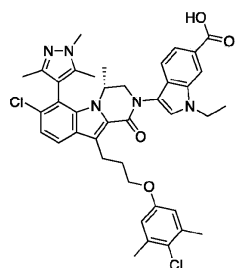
I-88, I



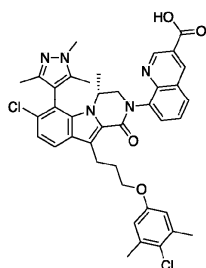
I-102, I



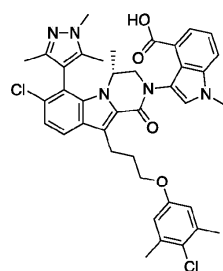
I-103, I



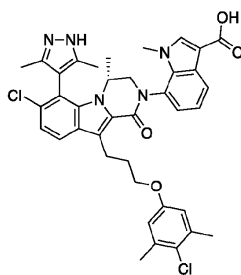
I-104, I



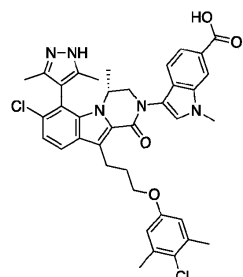
I-105, I



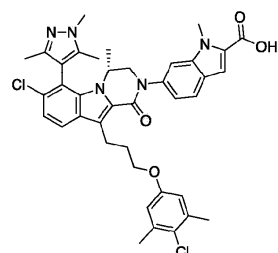
I-106,



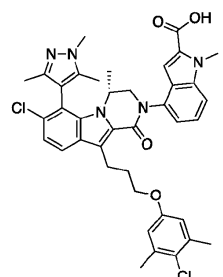
I-108,



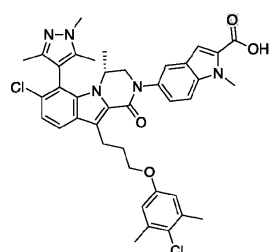
I-109,



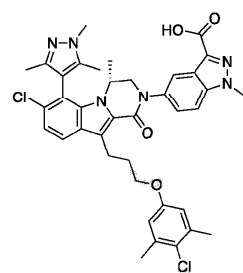
I-110,



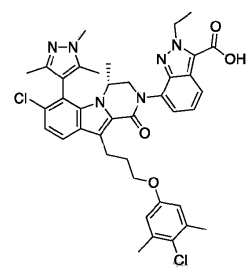
I-113,



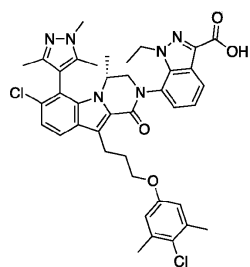
I-114,



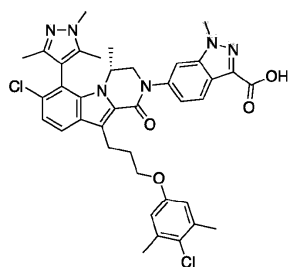
I-116,



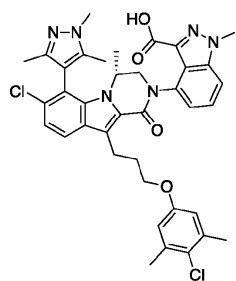
I-117,



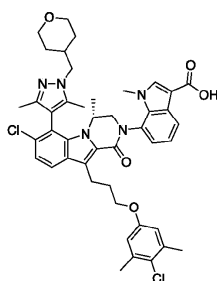
I-118,



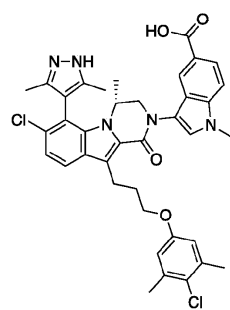
I-121,



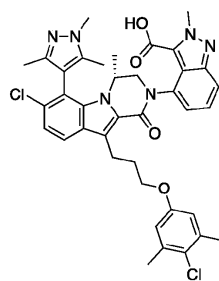
I-125,



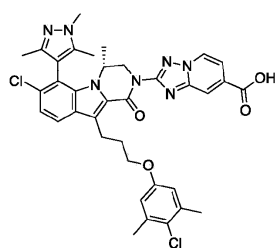
I-126,



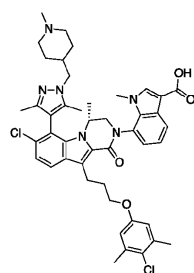
I-129,



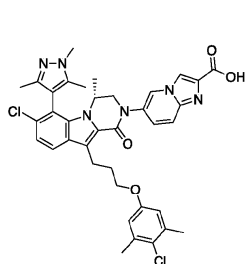
I-132,



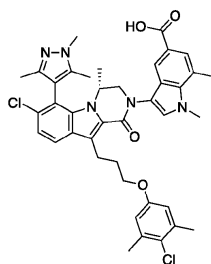
I-135,



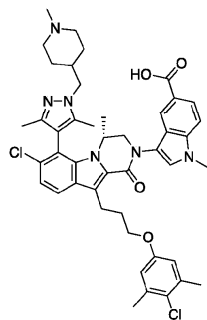
I-137,



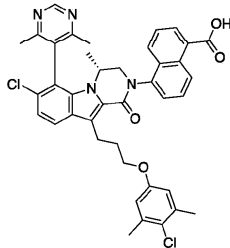
I-139,



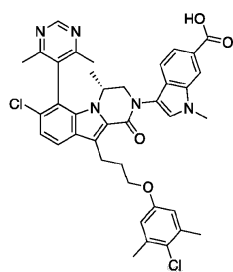
I-145,



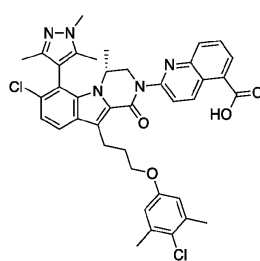
I-146,



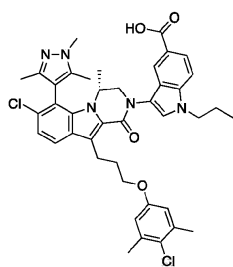
I-148,



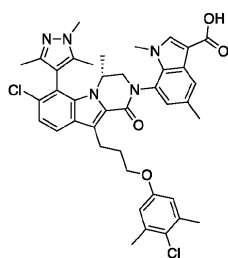
I-153,



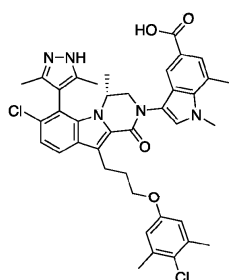
I-157,



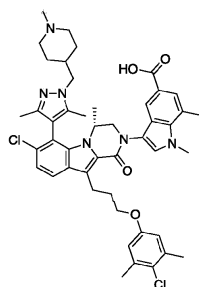
I-158,



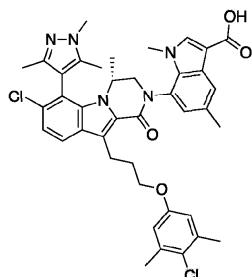
I-159,



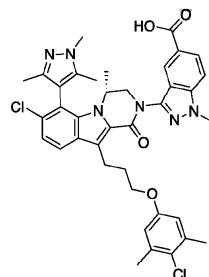
I-160,



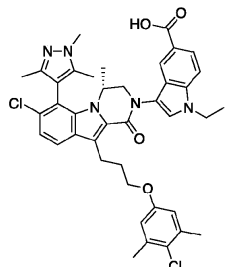
I-161,



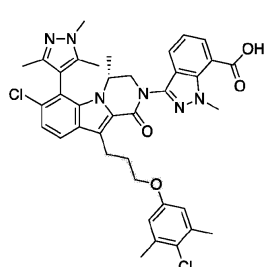
I-162,



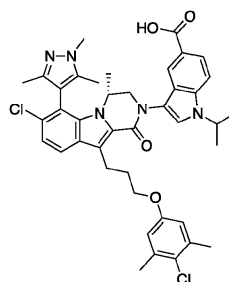
I-163,



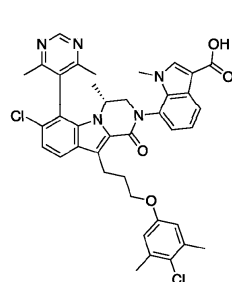
I-164,



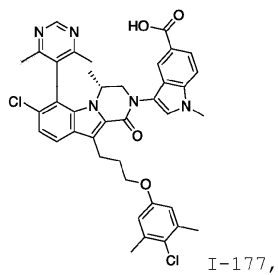
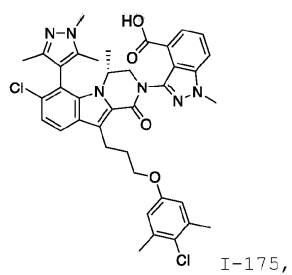
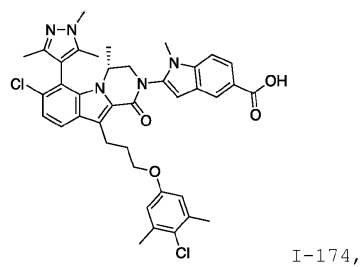
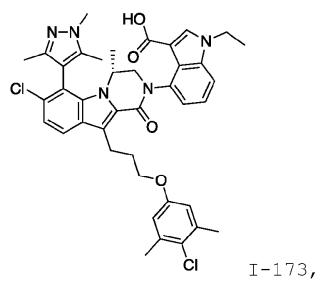
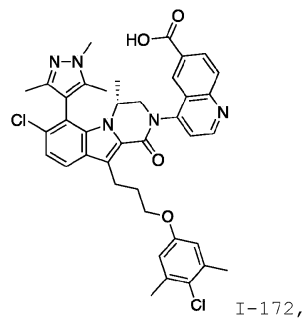
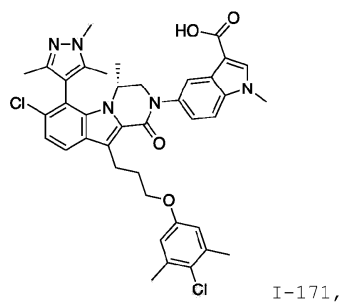
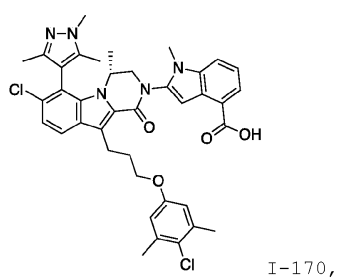
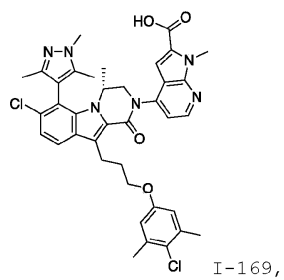
I-165,

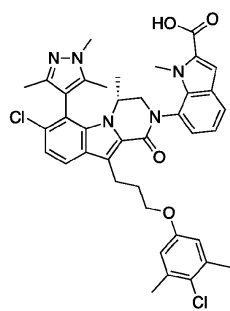


I-166,

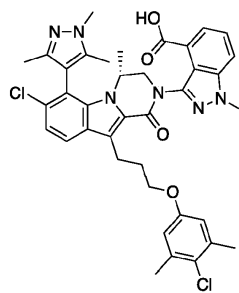


I-168,

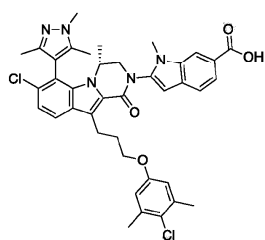




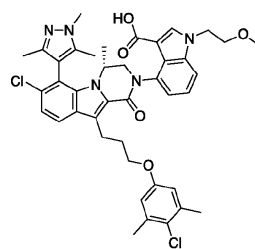
I-178,



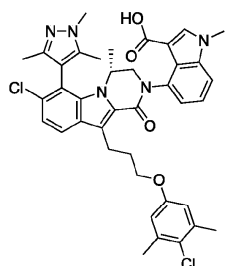
I-179,



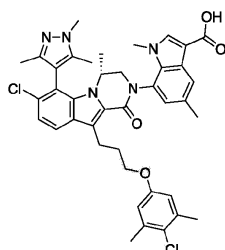
I-180,



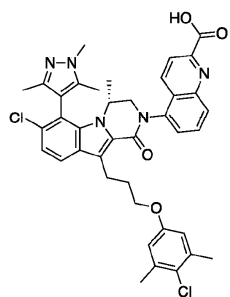
I-181,



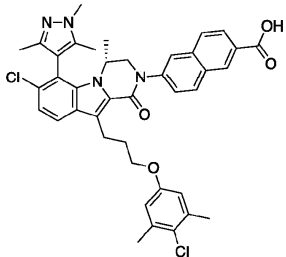
I-182,



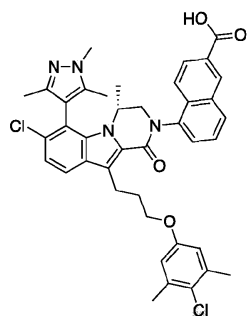
I-183,



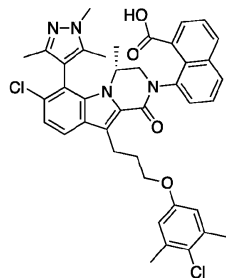
I-184,



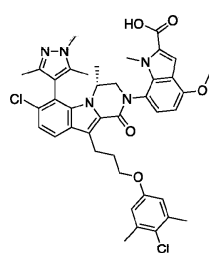
I-185,



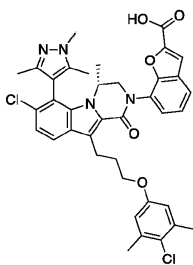
I-186,



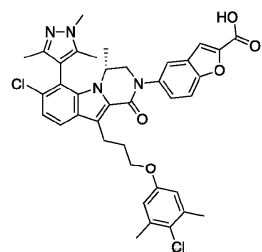
I-191,



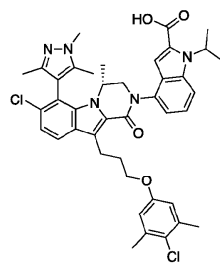
I-192,



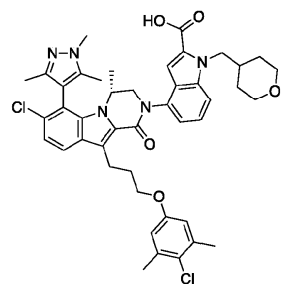
I-194,



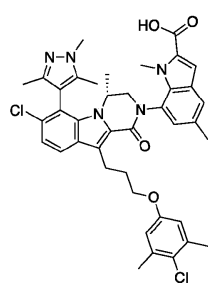
I-196,



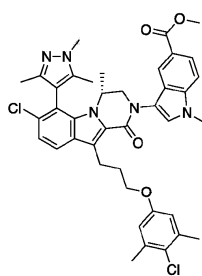
I-197,



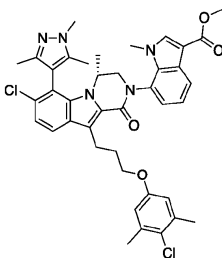
I-198,



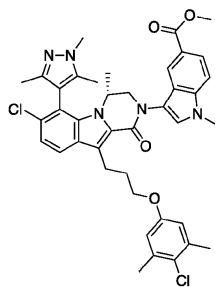
I-201,



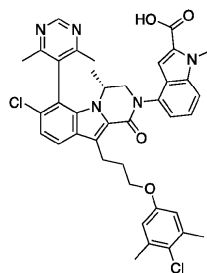
I-204,



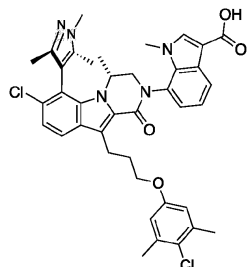
I-205,



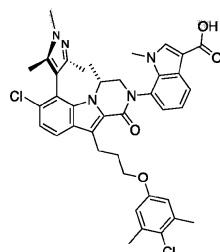
I-207,



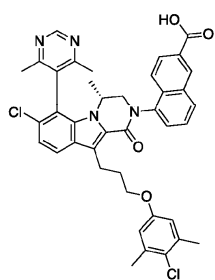
I-210,



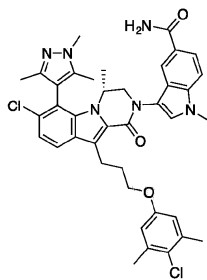
I-214,



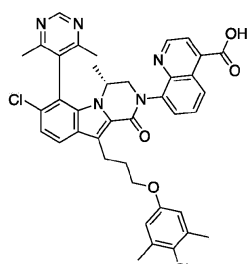
I-215,



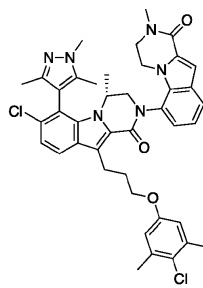
I-218,



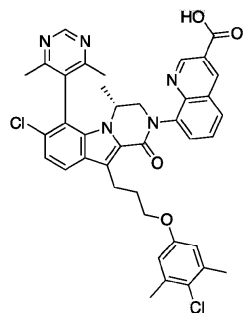
I-221,



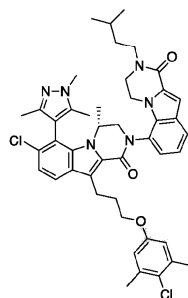
I-225,



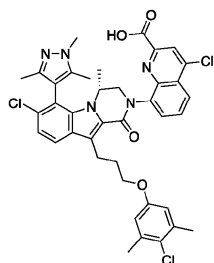
I-226,



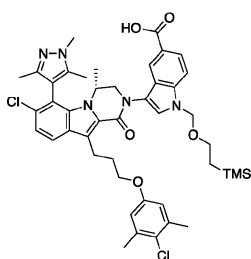
I-227,



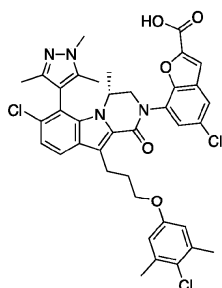
I-229,



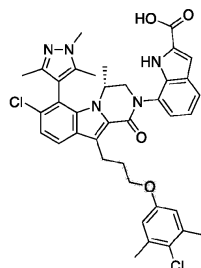
I-230,



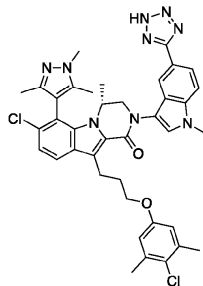
I-231,



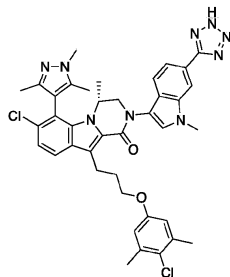
I-232,



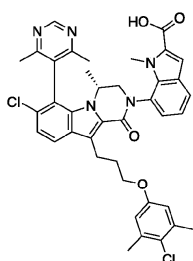
I-233,



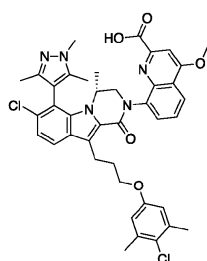
I-235,



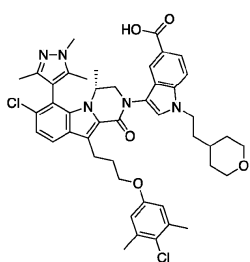
I-236,



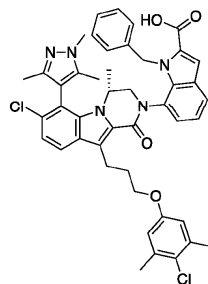
I-238,



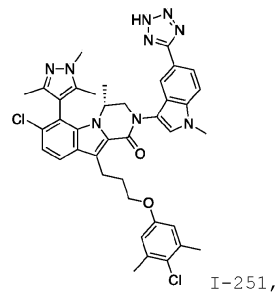
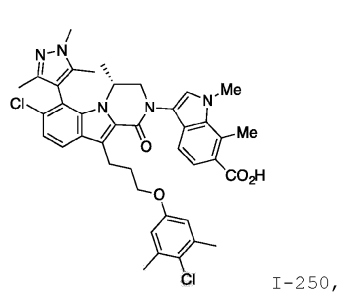
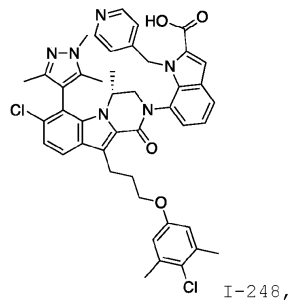
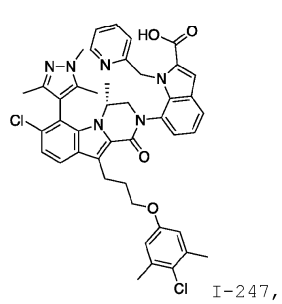
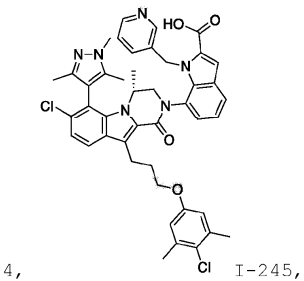
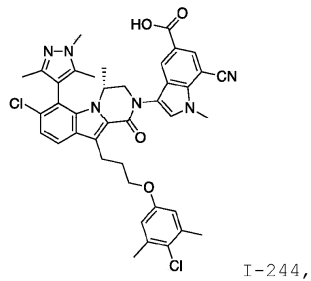
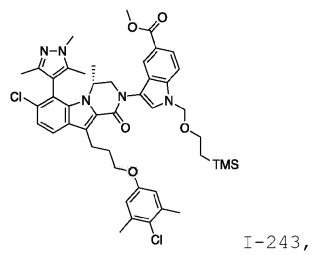
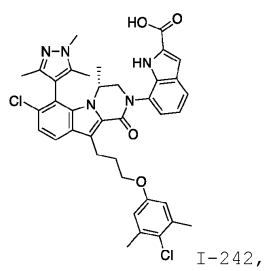
I-239,

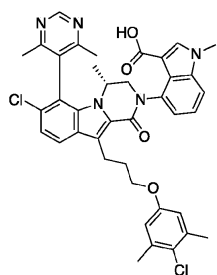


I-240,

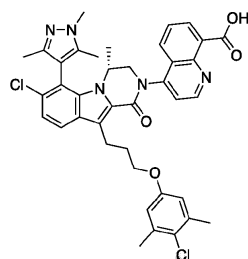


I-241,

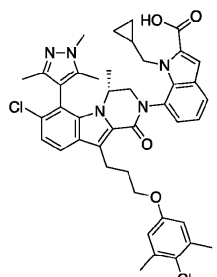




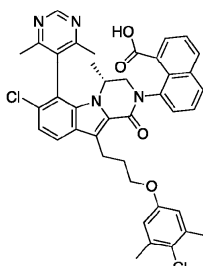
I-252,



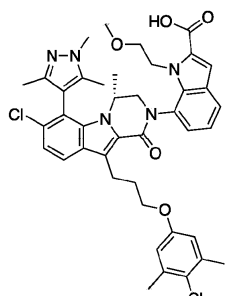
I-253,



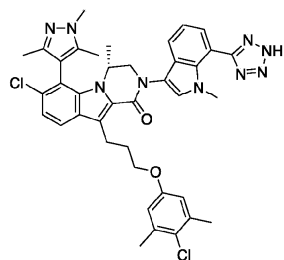
I-254,



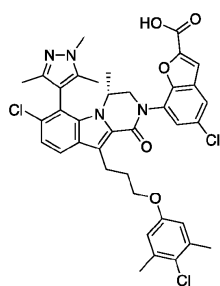
I-255,



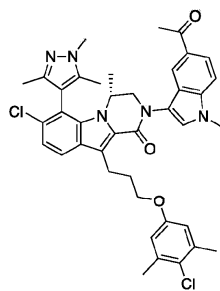
I-256,



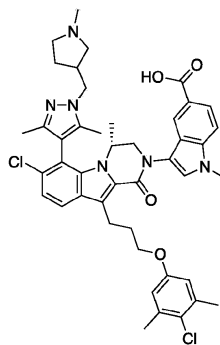
I-258,



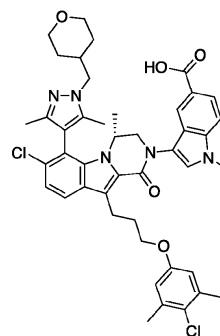
I-259,



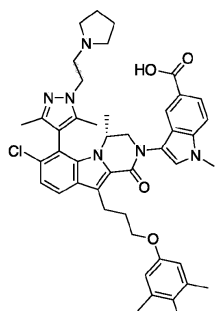
I-260,



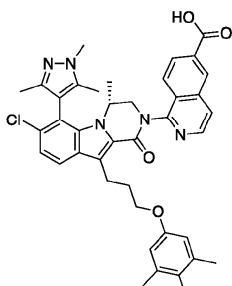
I-261,



I-262,

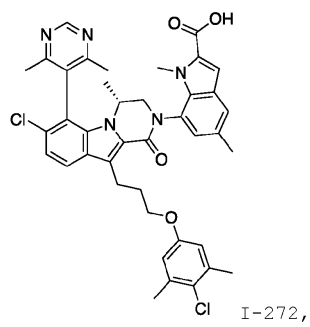
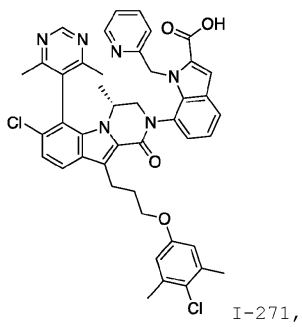
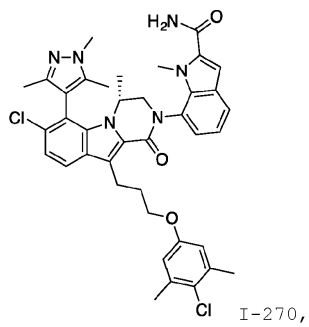
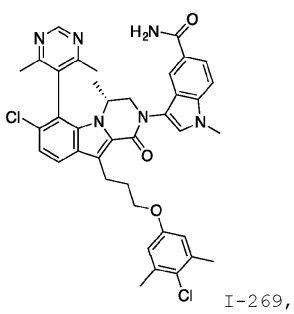
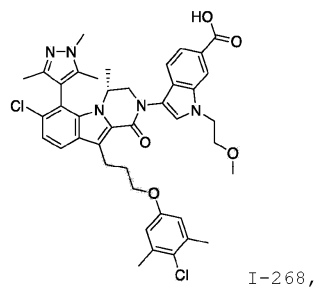
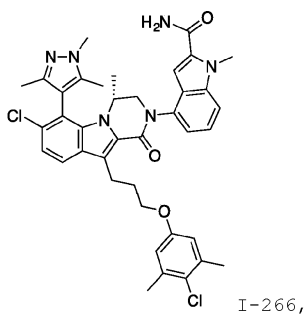


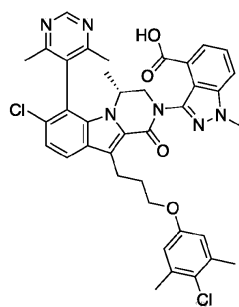
I-263,



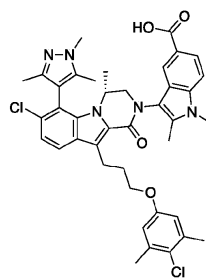
I-264,

038143

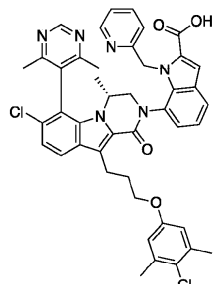




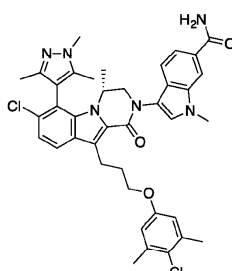
I-273,



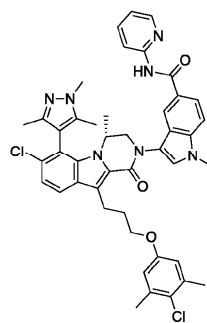
I-275,



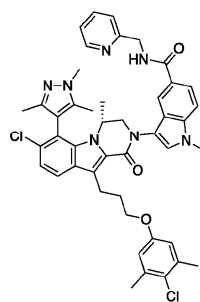
I-276,



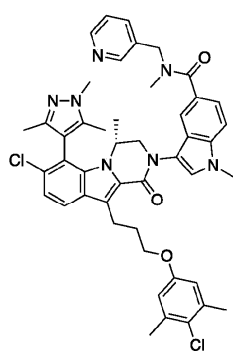
I-277,



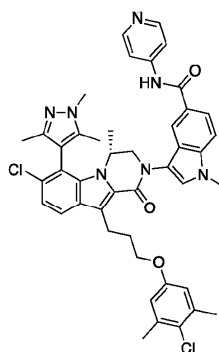
I-280,



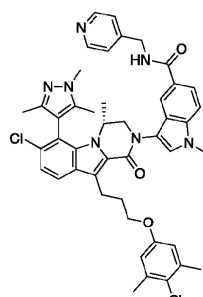
I-281,



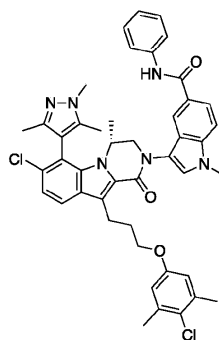
I-282,



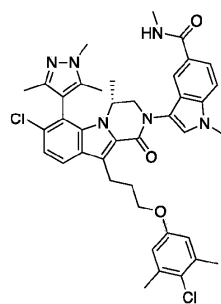
I-283,



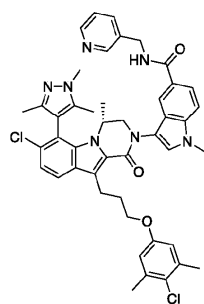
I-284,



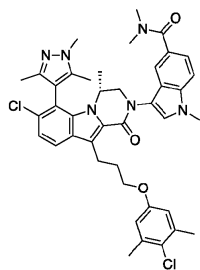
I-285,



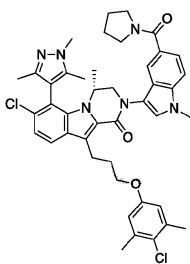
I-286,



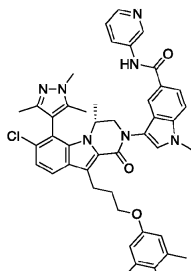
I-287,



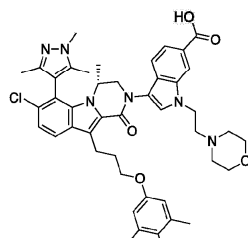
I-289,



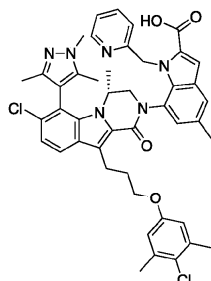
I-290,



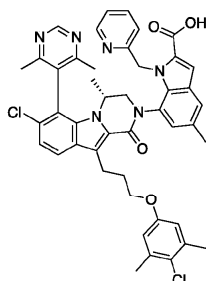
I-291,



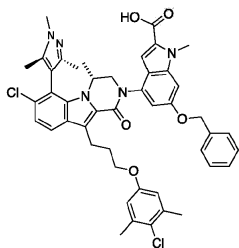
I-292,



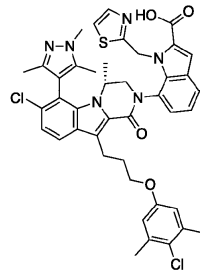
I-295,



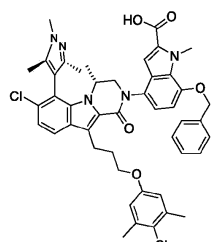
I-296,



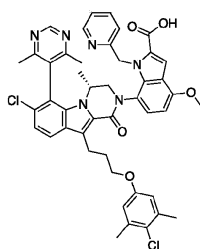
I-297,



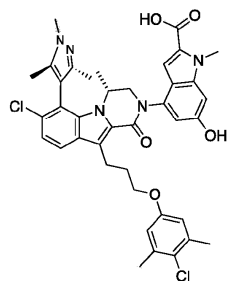
I-298,



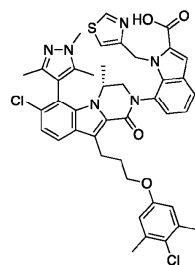
I-299,



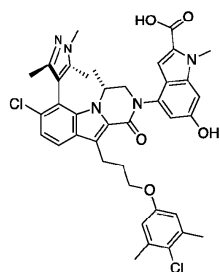
I-302,



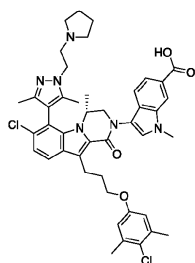
I-303,



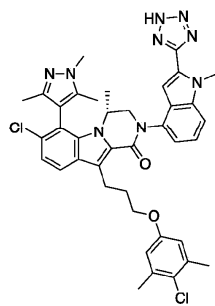
I-304,



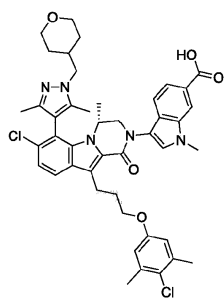
I-305,



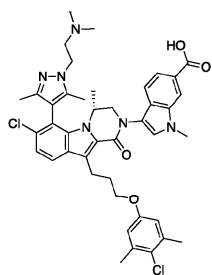
I-306,



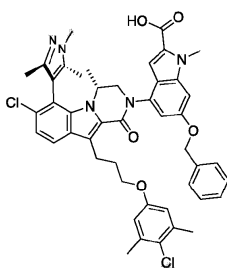
I-307,



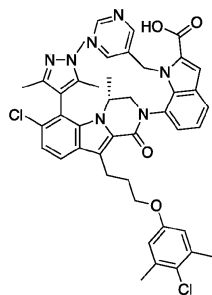
I-308,



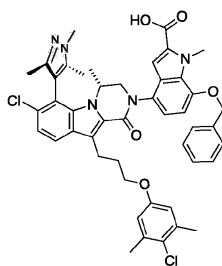
I-309,



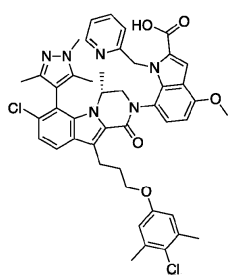
I-310,



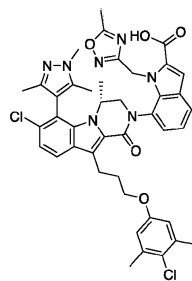
I-311,



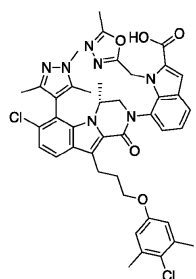
I-312,



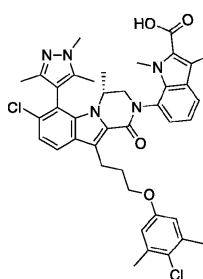
I-313,



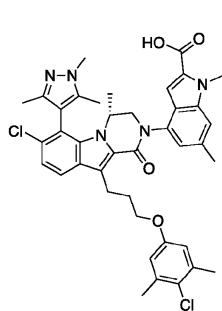
I-314,



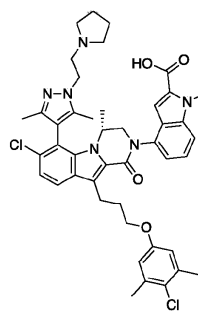
I-315,



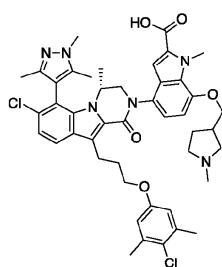
I-316,



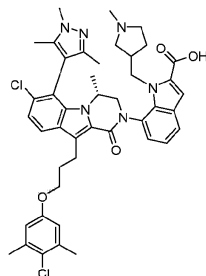
I-317,



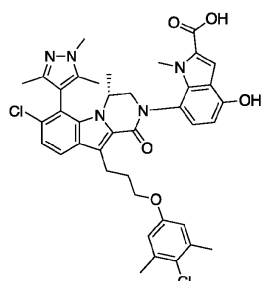
I-318,



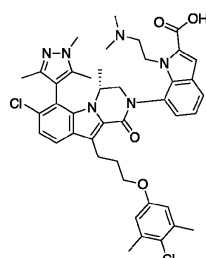
I-319,



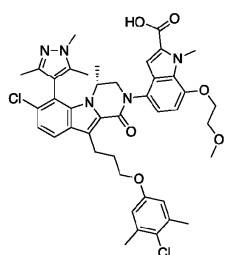
I-320,



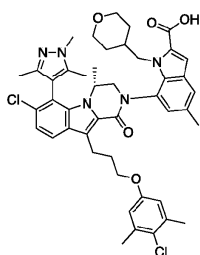
I-321,



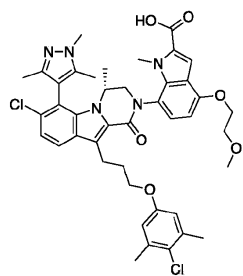
I-322,



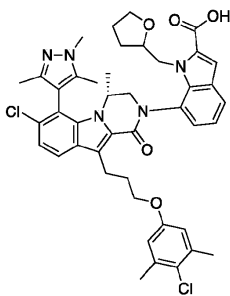
I-323,



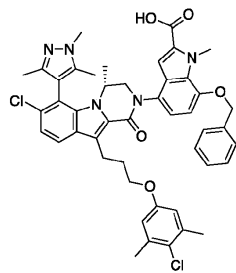
I-324,



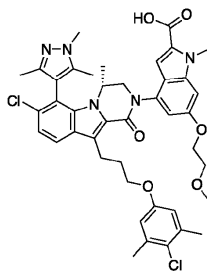
I-325,



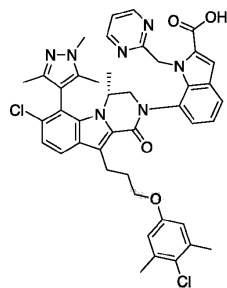
I-326,



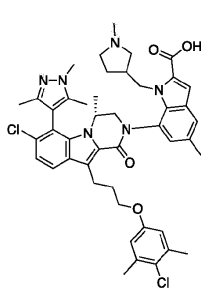
I-327,



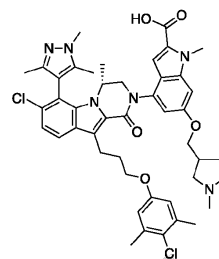
I-328,



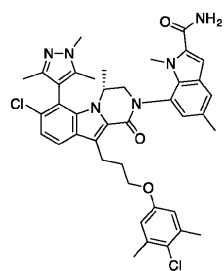
I-329,



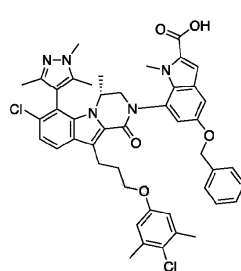
I-330,



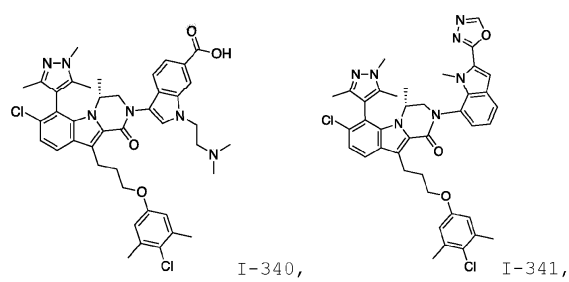
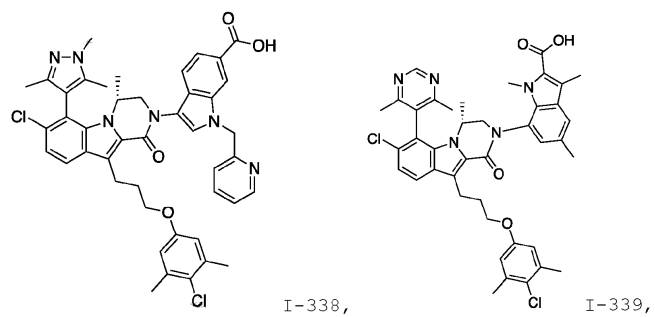
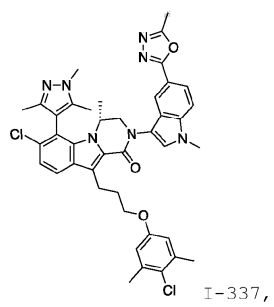
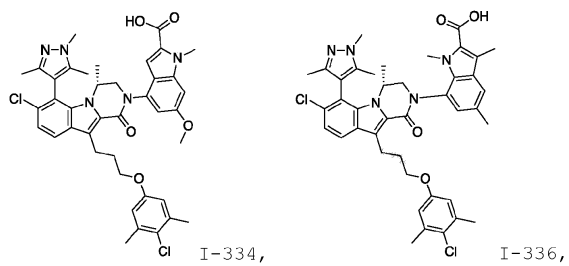
I-331,

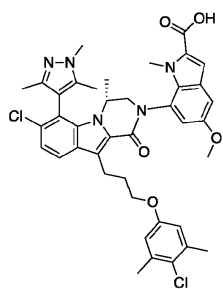


I-332,

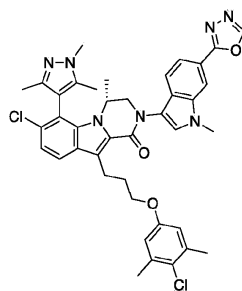


I-333,

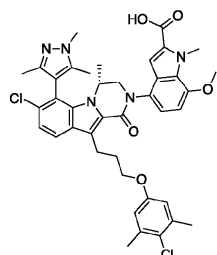




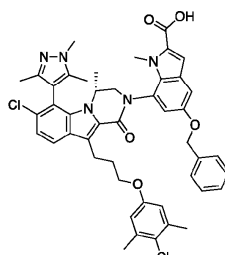
I-342,



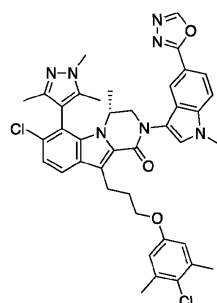
I-343,



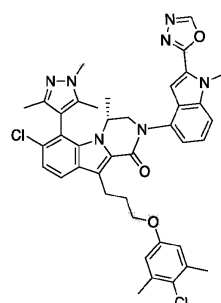
I-344,



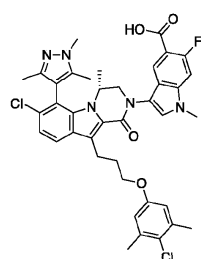
I-345,



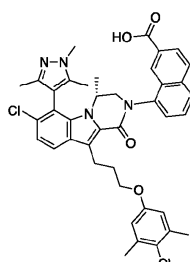
I-346,



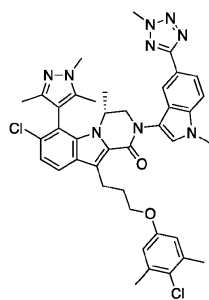
I-347,



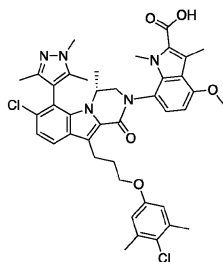
I-348,



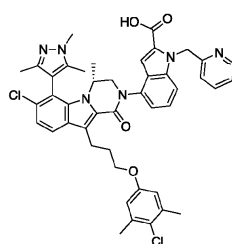
I-349,



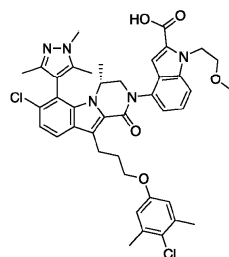
I-350,



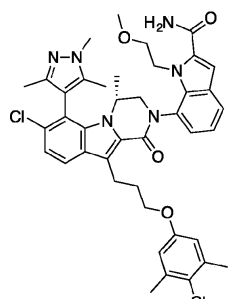
I-351,



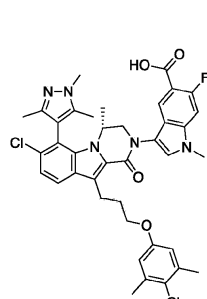
I-352,



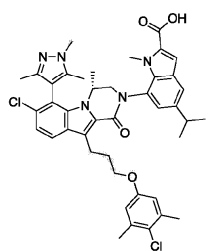
I-353,



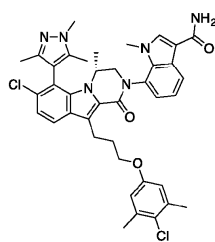
I-354,



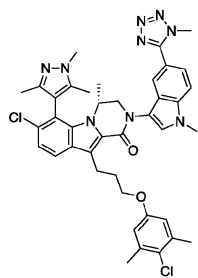
I-355,



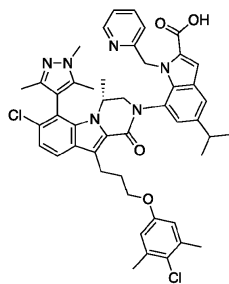
I-356,



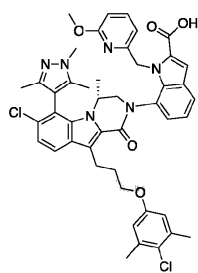
I-357,



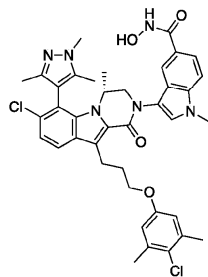
I-358,



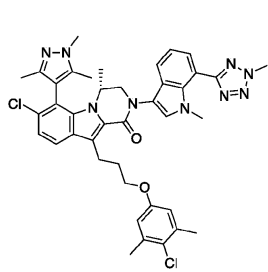
I-359,



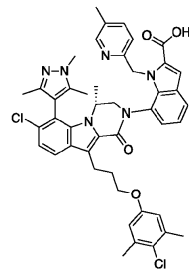
I-360,



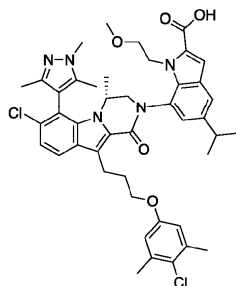
I-361,



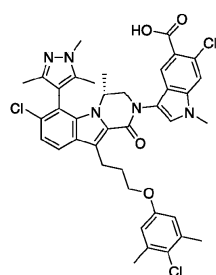
I-362,



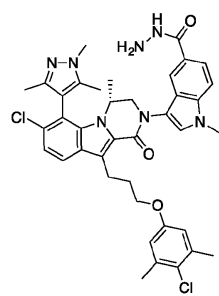
I-363,



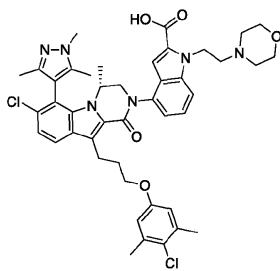
I-364,



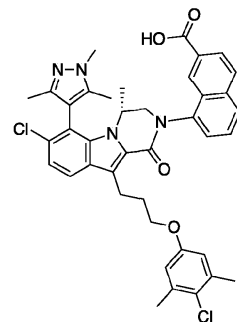
I-365,



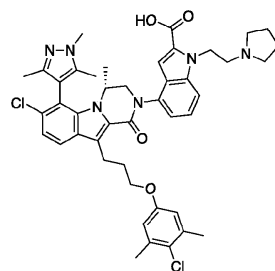
I-366,



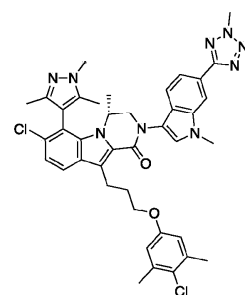
I-367,



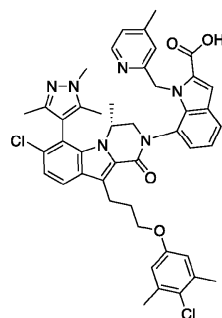
I-368,



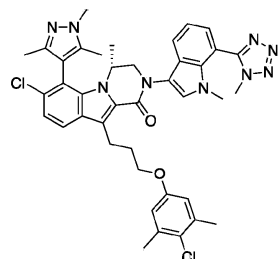
I-369,



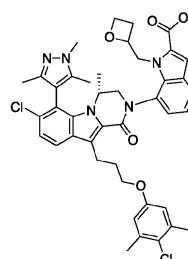
I-370,



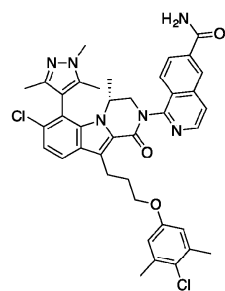
I-371,



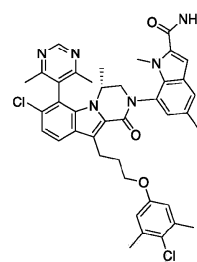
I-372,



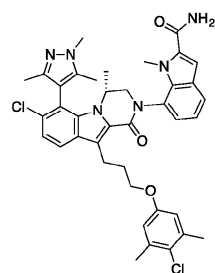
I-374,



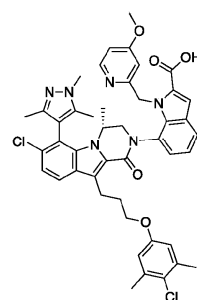
I-375,



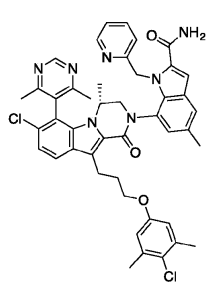
I-376,



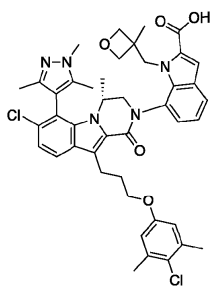
I-377,



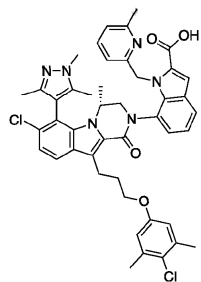
I-378,



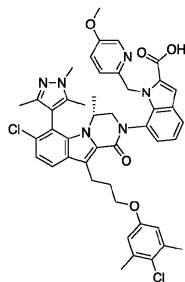
I-379,



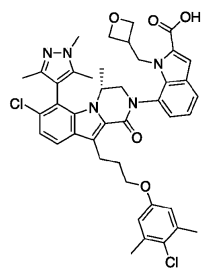
I-380,



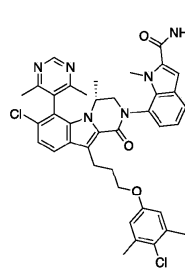
I-381,



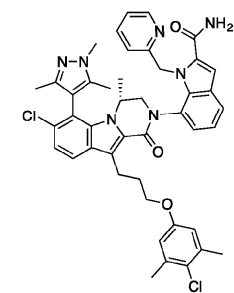
I-382,



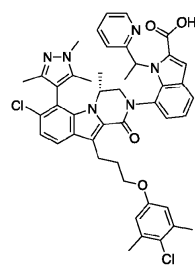
I-383,



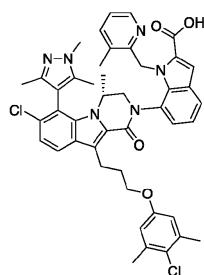
I-384,



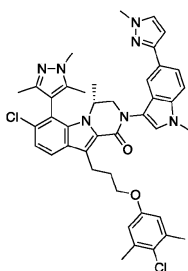
I-385,



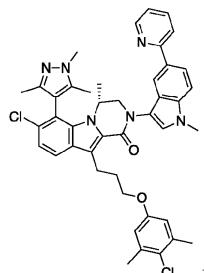
I-386,



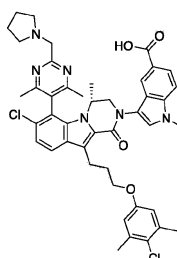
I-387,



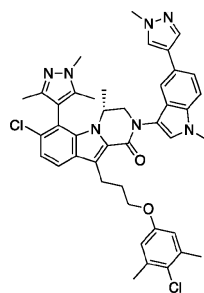
I-388,



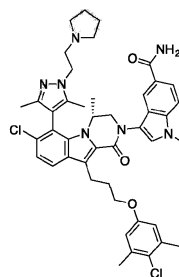
I-389,



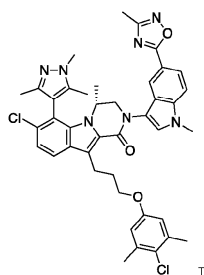
I-390,



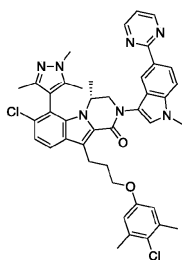
I-391,



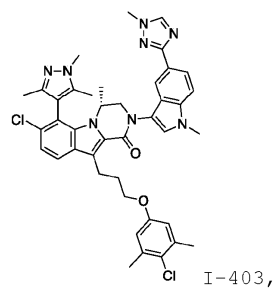
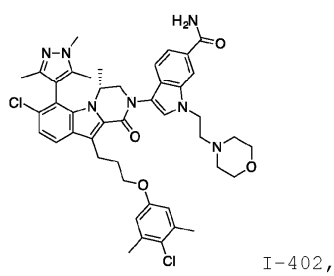
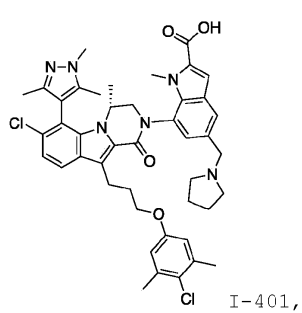
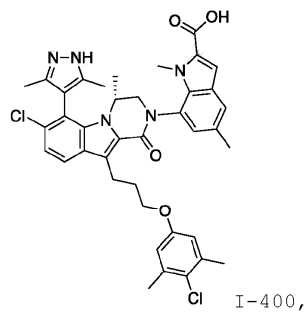
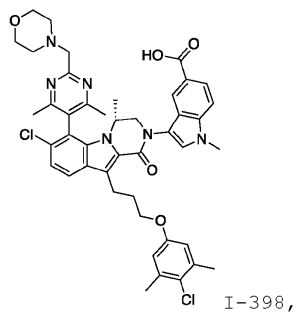
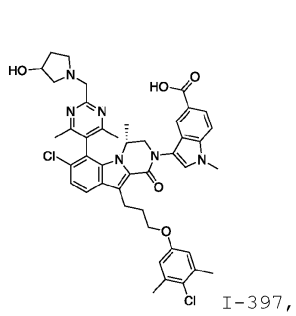
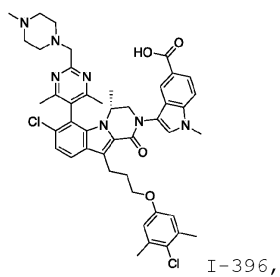
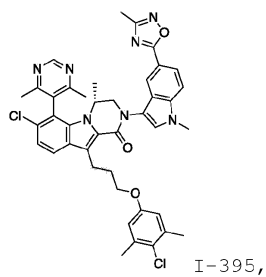
I-392,

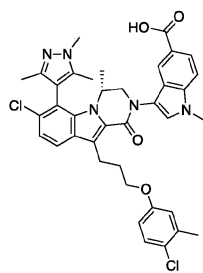


I-393,

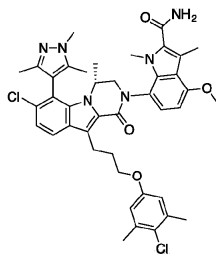


I-394,

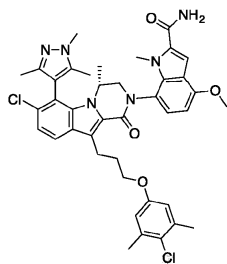




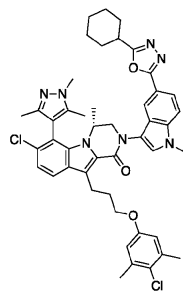
I-407,



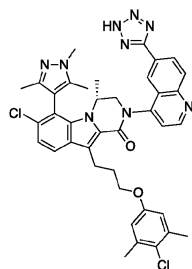
I-411,



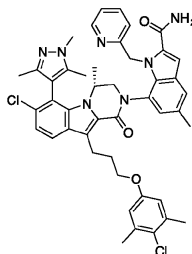
I-412,



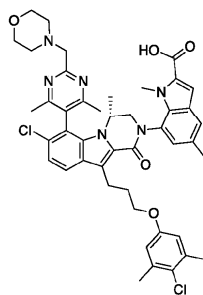
I-413,



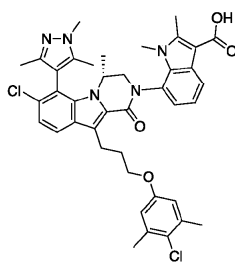
I-414,



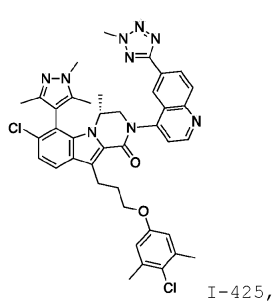
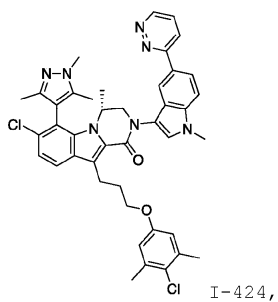
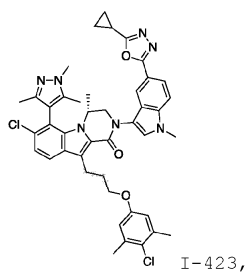
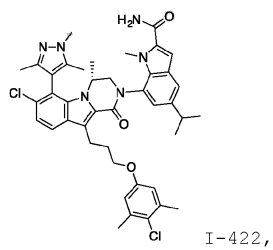
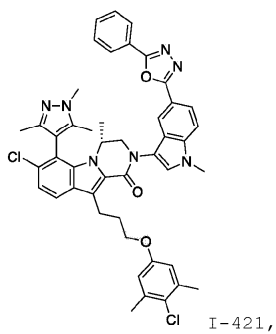
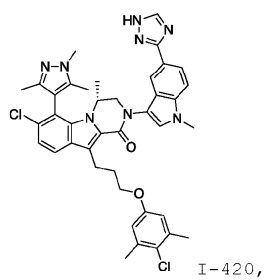
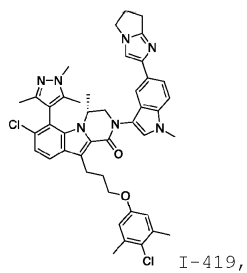
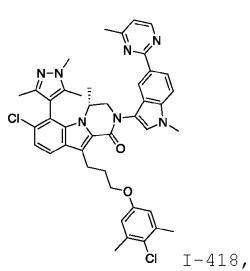
I-415,

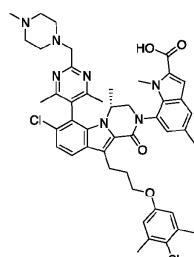


I-416,

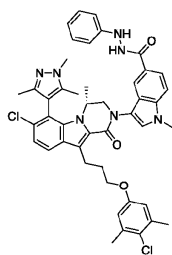


I-417,

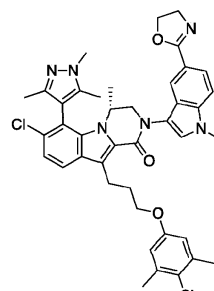




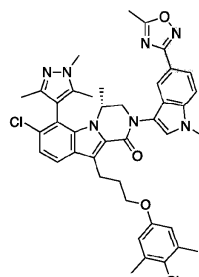
I-426,



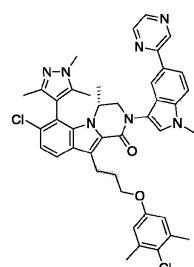
I-427,



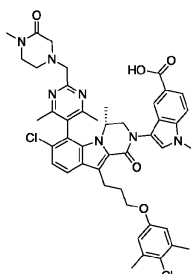
I-428,



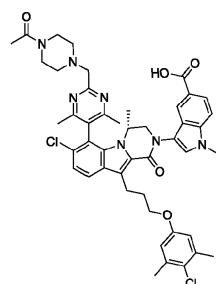
I-429,



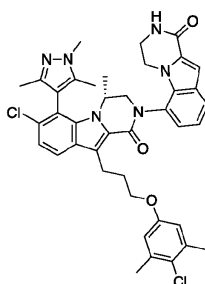
I-430,



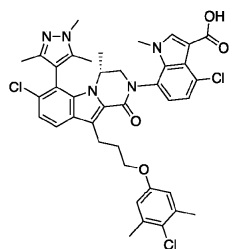
I-432,



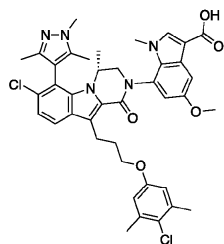
I-433,



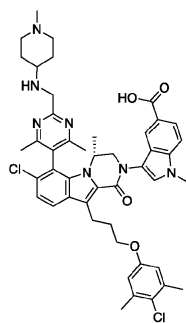
I-434,



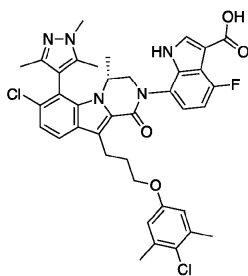
I-435,



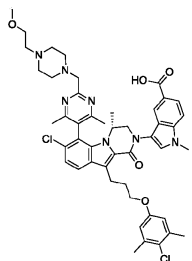
I-436,



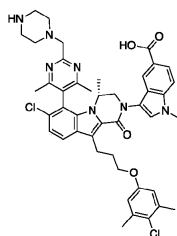
I-437,



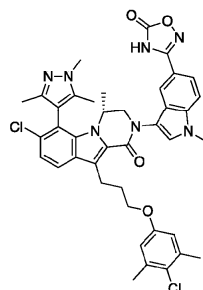
I-438,



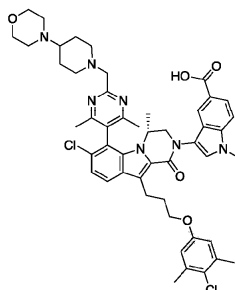
I-439,



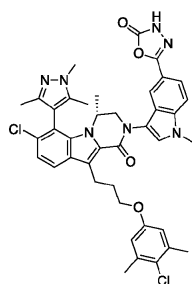
I-441,



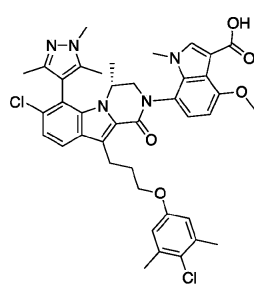
I-442,



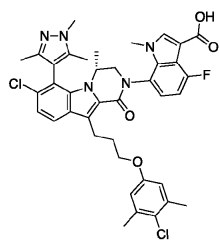
I-443,



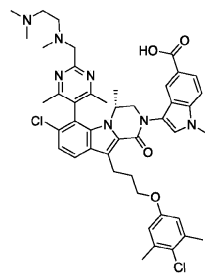
I-444,



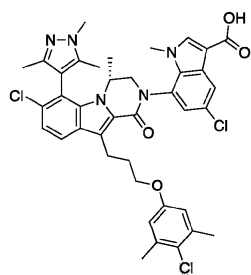
I-445,



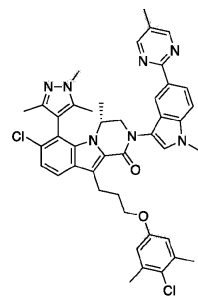
I-447,



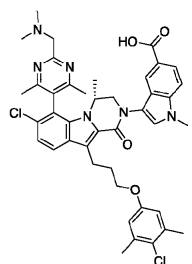
I-448,



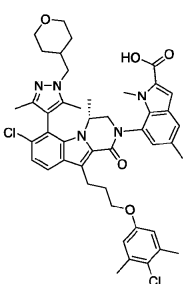
I-449,



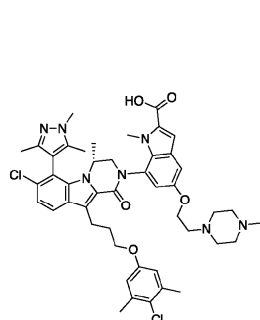
I-450,



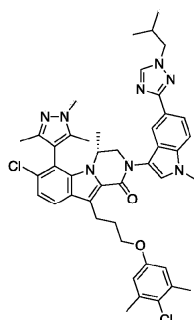
I-451,



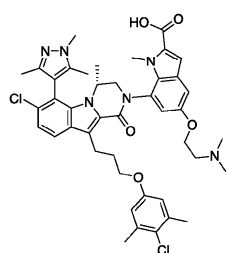
I-452,



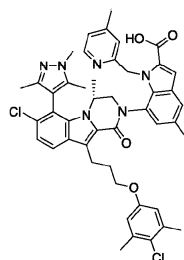
I-453,



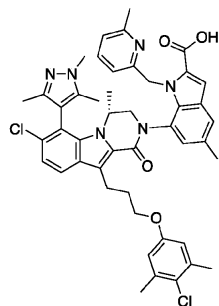
I-454,



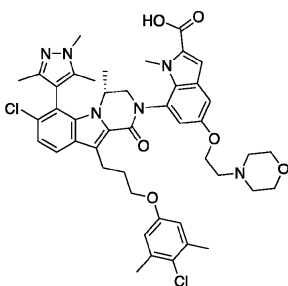
I-455,



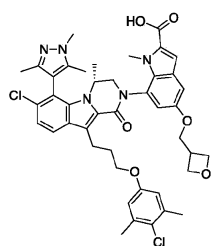
I-456,



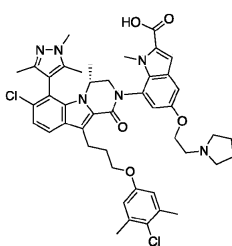
I-457,



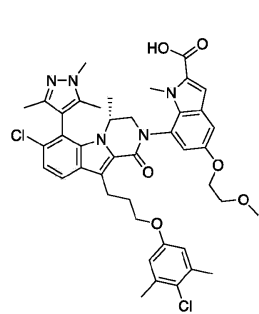
I-458,



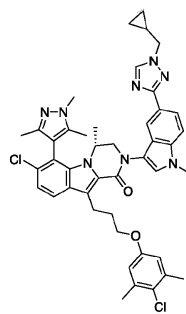
I-459,



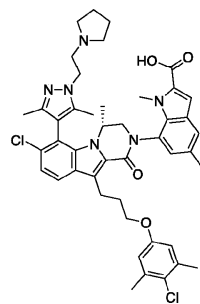
I-460,



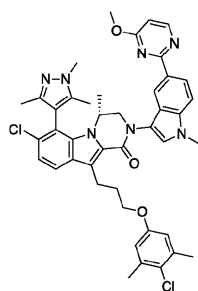
I-461,



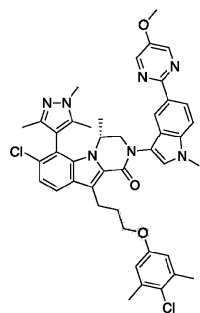
I-462,



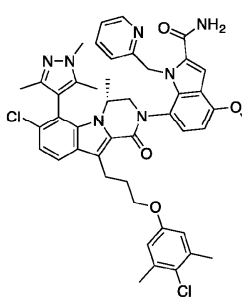
I-463,



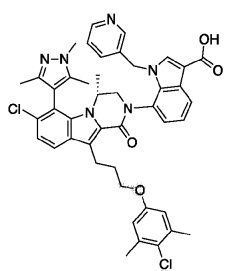
I-464,



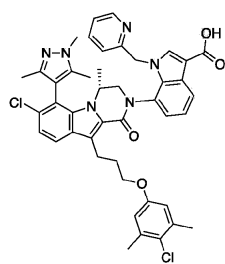
I-465,



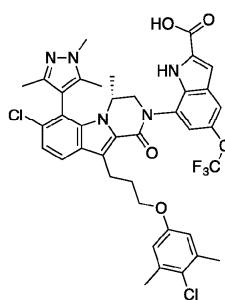
I-466,



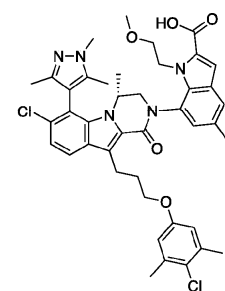
I-467,



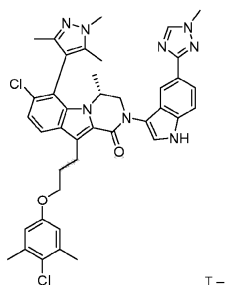
I-468,



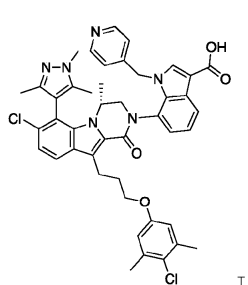
I-469,



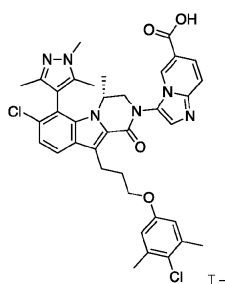
I-470,



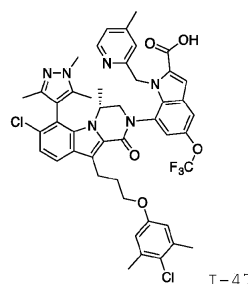
I-471,



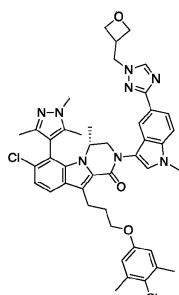
I-472,



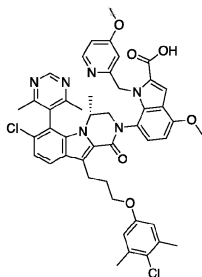
I-473,



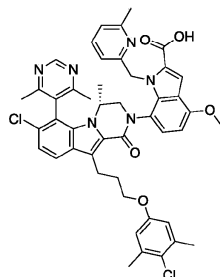
I-474,



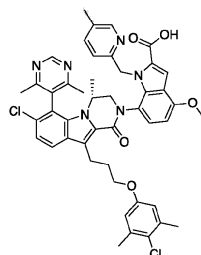
I-475,



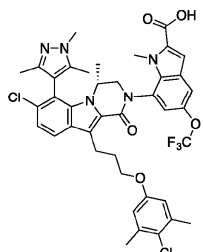
I-476,



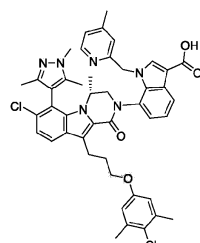
I-477,



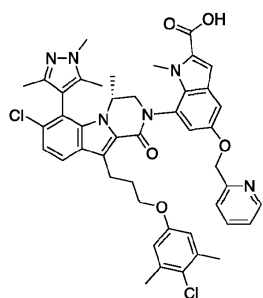
I-478,



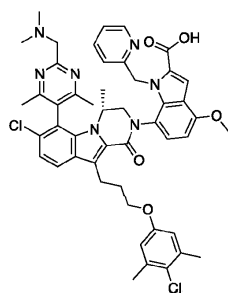
I-479,



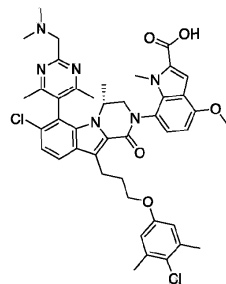
I-480,



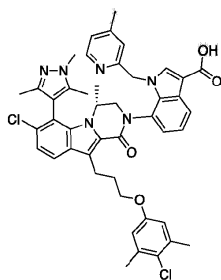
I-481,



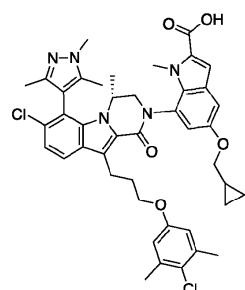
I-482,



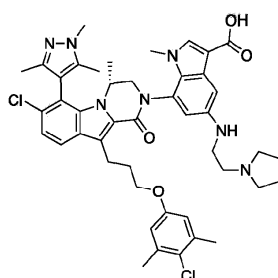
I-483,



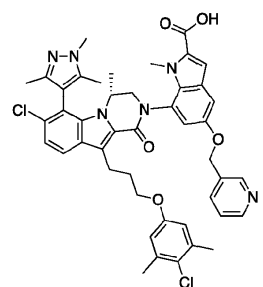
I-484,



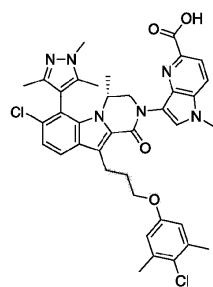
I-485,



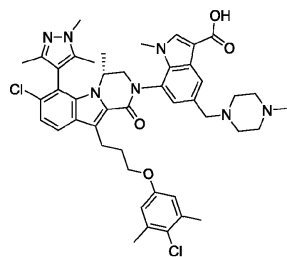
I-486,



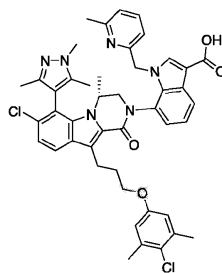
I-487,



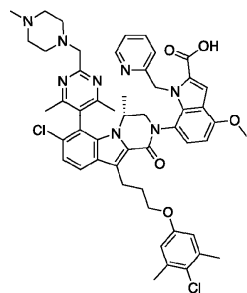
I-489,



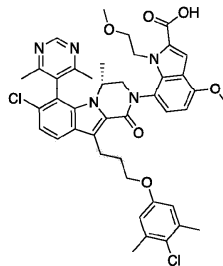
I-490,



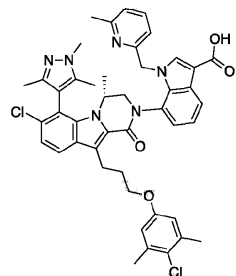
I-491,



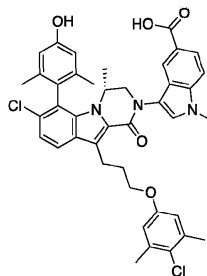
I-492,



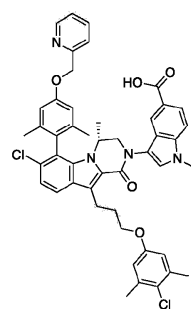
I-493,



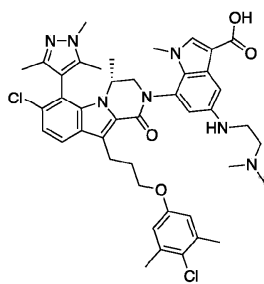
I-494,



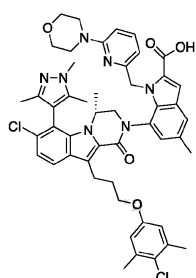
I-496,



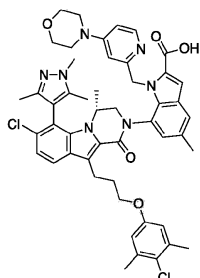
I-497,



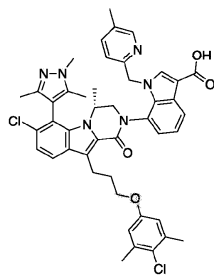
I-498,



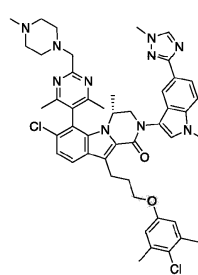
I-499,



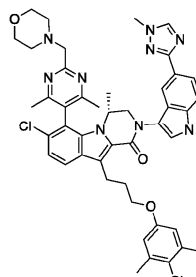
I-500,



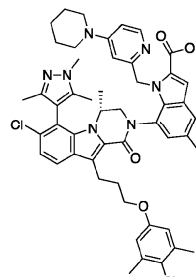
I-501,



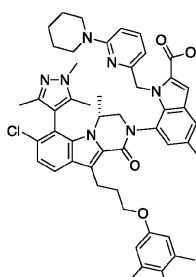
I-502,



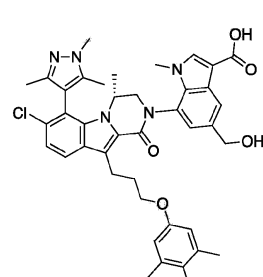
I-503,



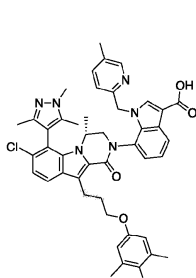
I-504,



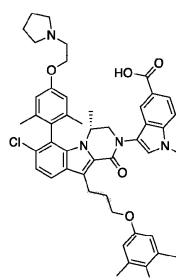
I-505,



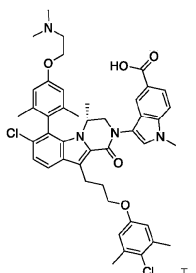
I-506,



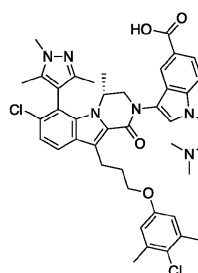
I-507,



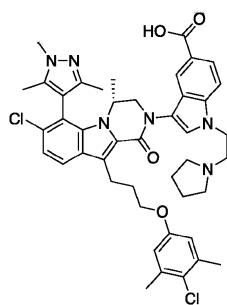
I-508,



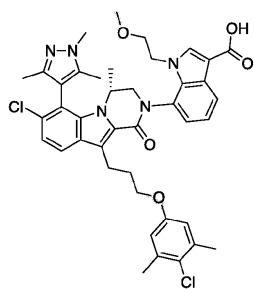
I-509,



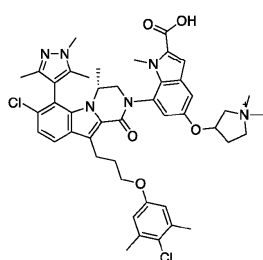
I-510,



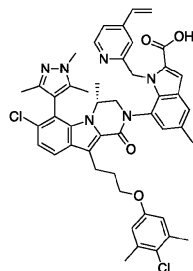
I-511,



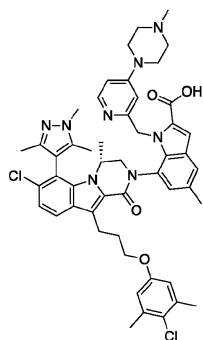
I-512,



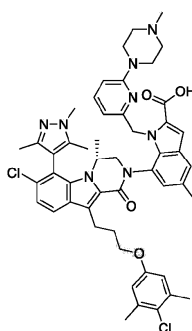
I-513,



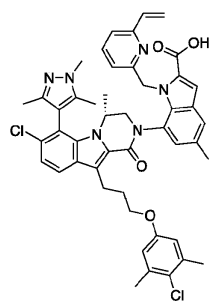
I-514,



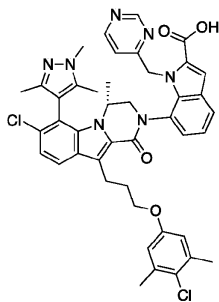
I-515,



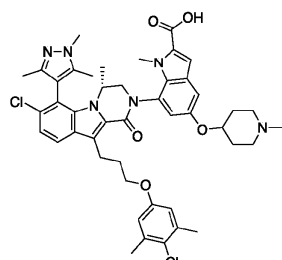
I-516,



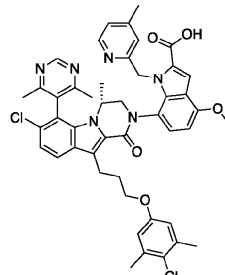
I-517,



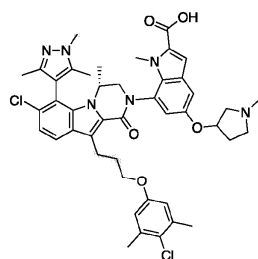
I-518,



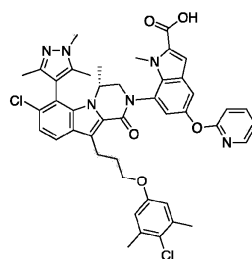
I-519,



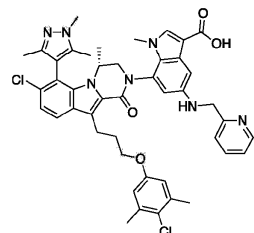
I-520,



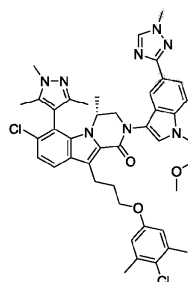
I-521,



I-522,



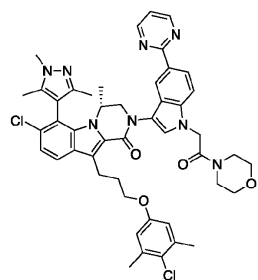
I-523,



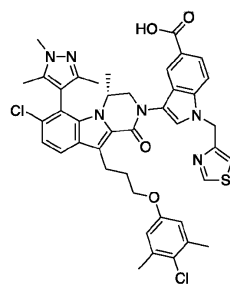
I-524,

038143

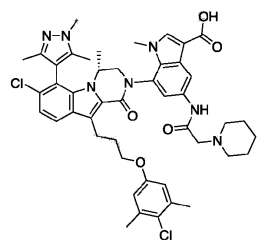




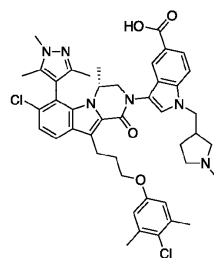
I-531,



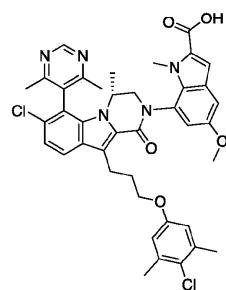
I-532,



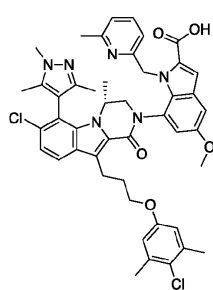
I-533,



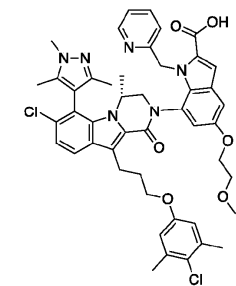
I-534,



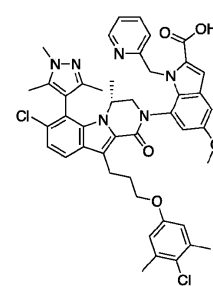
I-535,



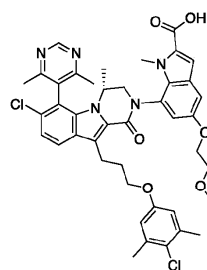
I-536,



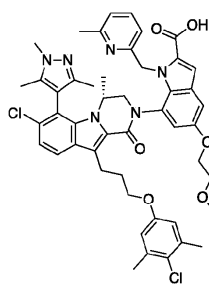
I-537,



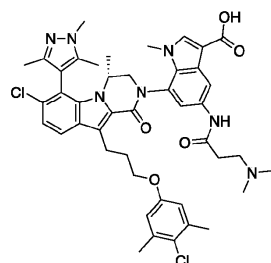
I-538,



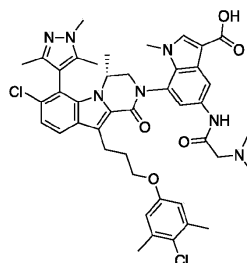
I-539,



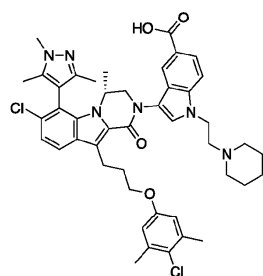
I-540,



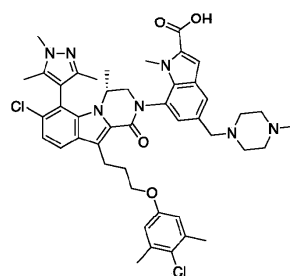
I-541,



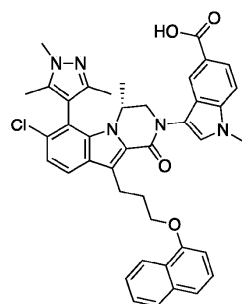
I-542,



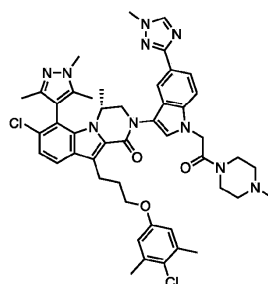
I-543,



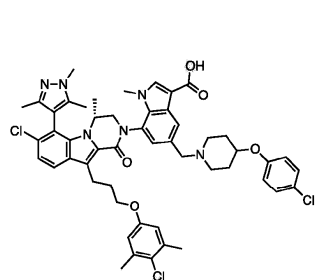
I-544,



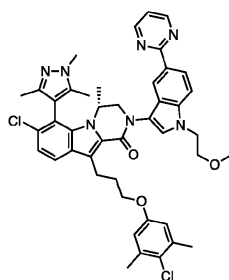
I-545,



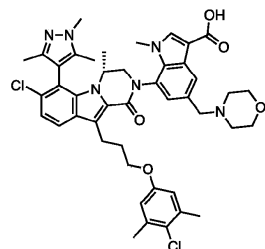
I-546,



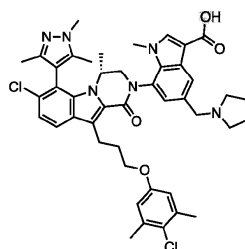
I-547,



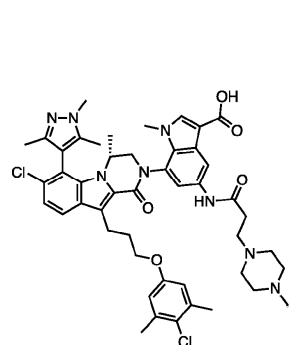
I-548,



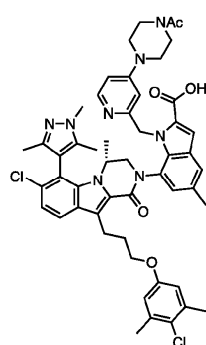
I-549,



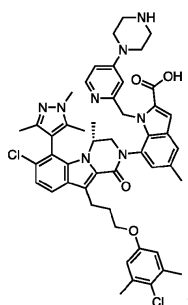
I-550,



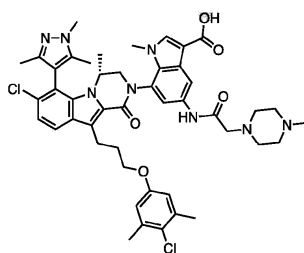
I-551,



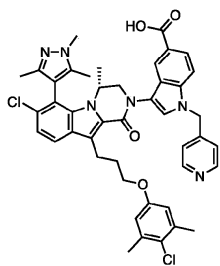
I-552,



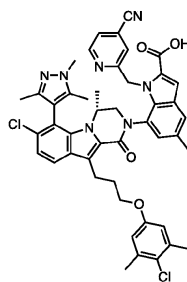
I-553,



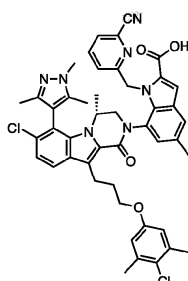
I-554,



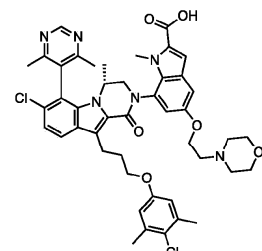
I-555,



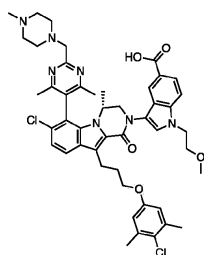
I-556,



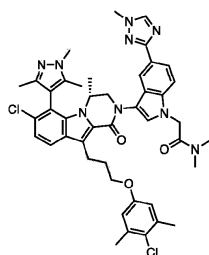
I-557,



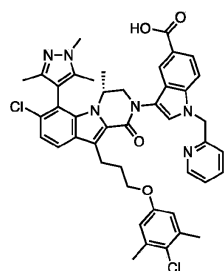
I-558,



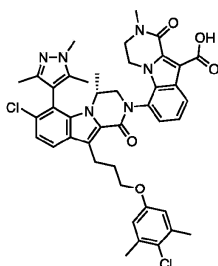
I-559,



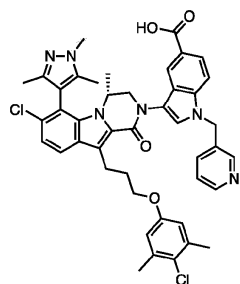
I-560,



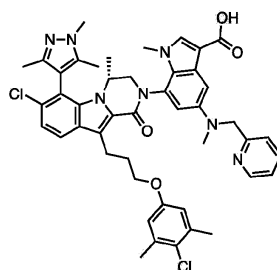
I-561,



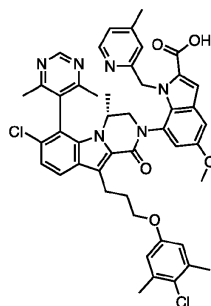
I-562,



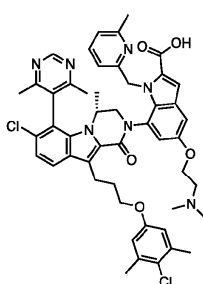
I-563,



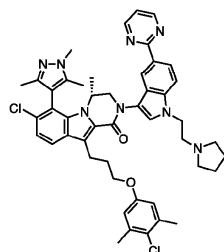
I-564,



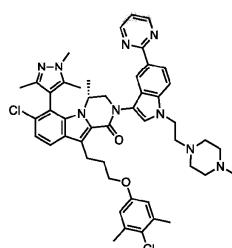
I-565,



I-566,



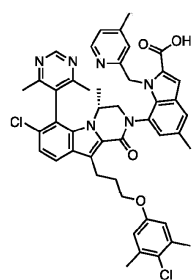
I-567,



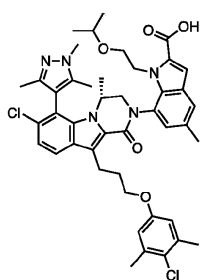
I-568,

038143

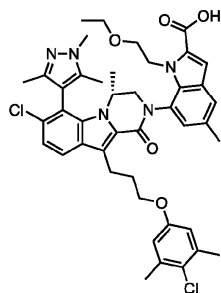




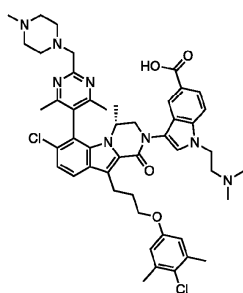
I-577,



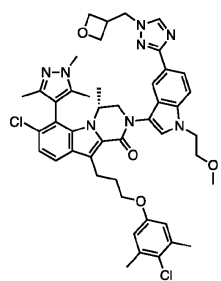
I-578,



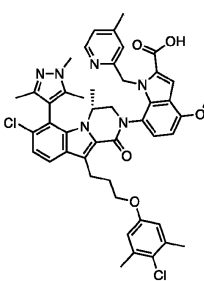
I-579,



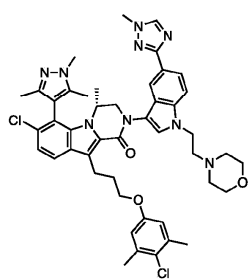
I-580,



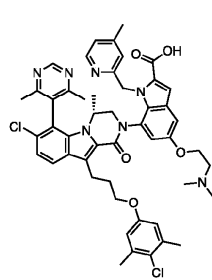
I-581,



I-582,

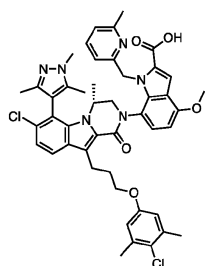


I-583,

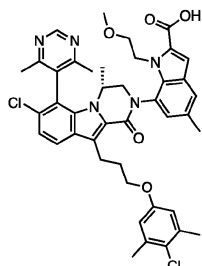


I-584,

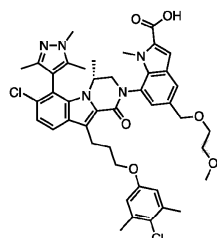




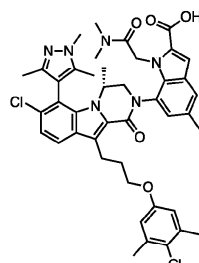
I-593,



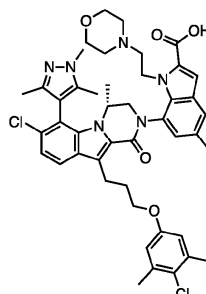
I-594,



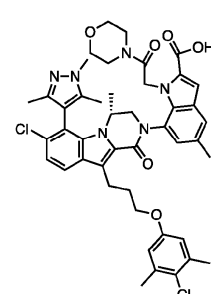
I-595,



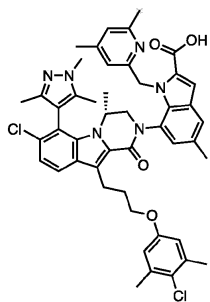
I-596,



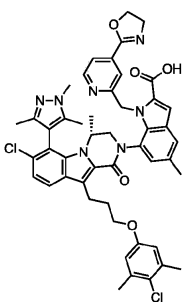
I-597,



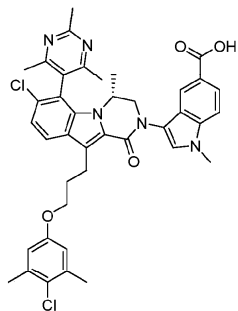
I-598,



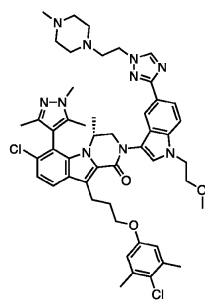
I-599,



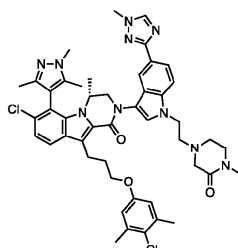
I-600,



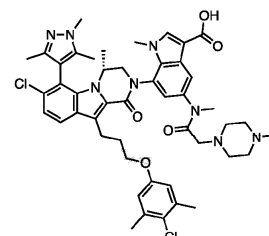
I-601,



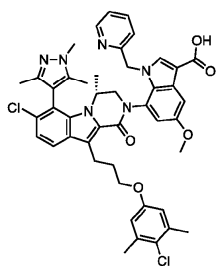
I-602,



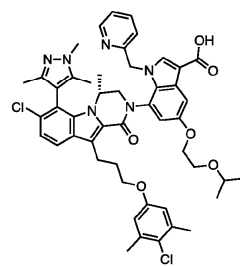
I-603,



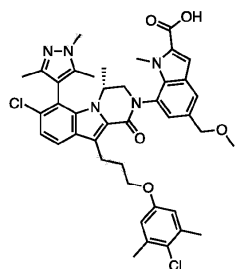
I-604,



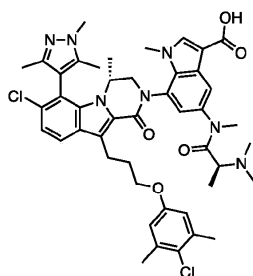
I-605,



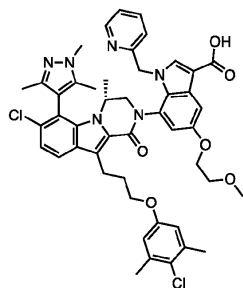
I-606,



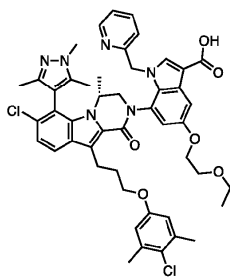
I-607,



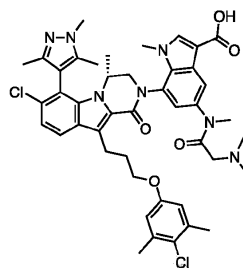
I-608,



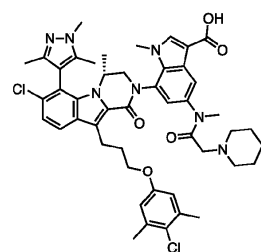
I-609,



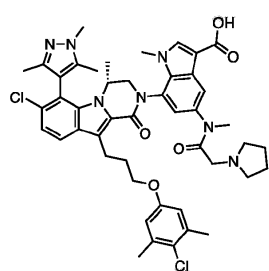
I-610,



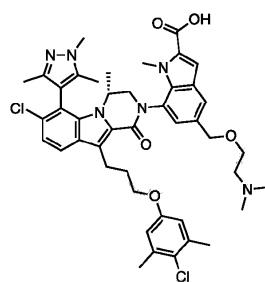
I-611,



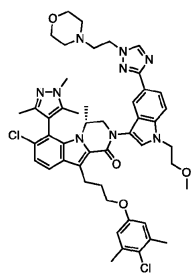
I-612,



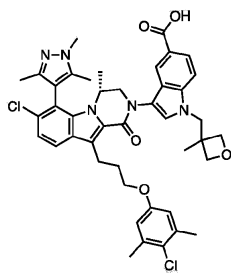
I-613,



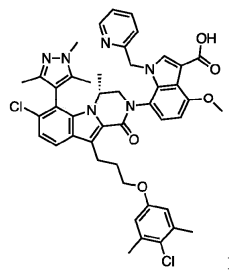
I-614,



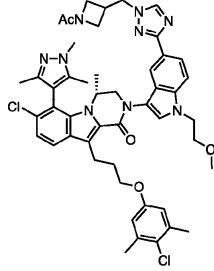
I-615,



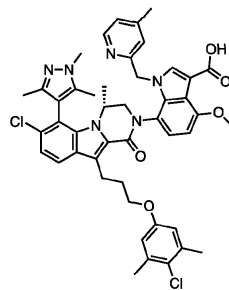
I-616,



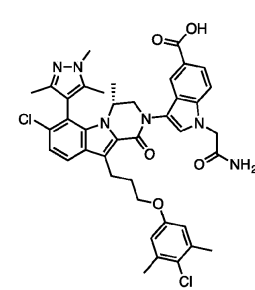
I-617,



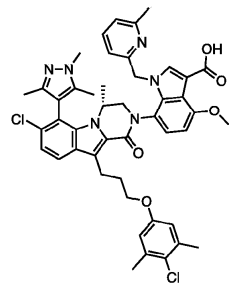
I-618,



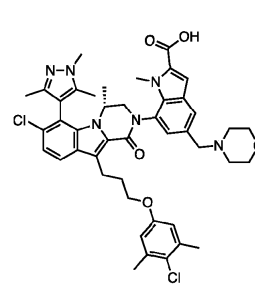
I-619,



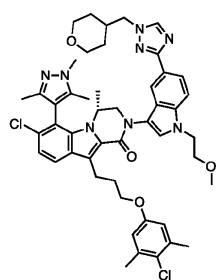
I-620,



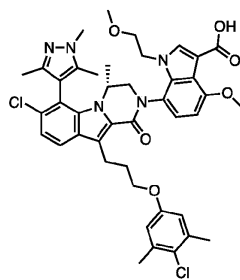
I-621,



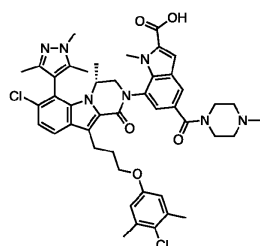
I-623,



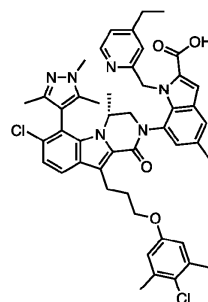
I-624,



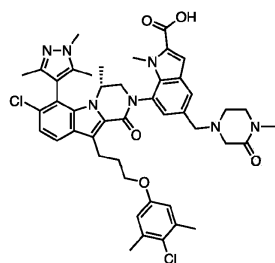
I-625,



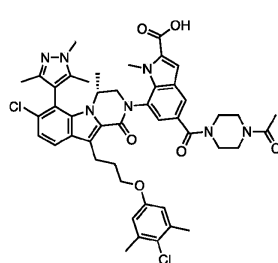
I-626,



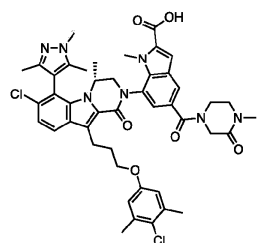
I-627,



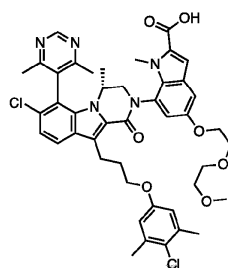
I-628,



I-629,



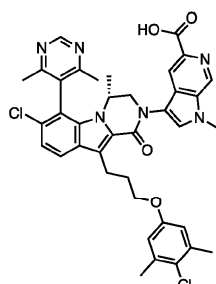
I-630,



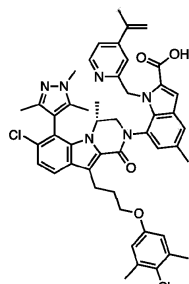
I-631,

038143

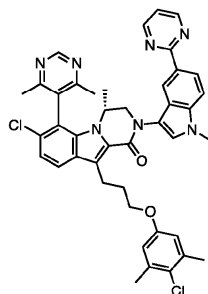




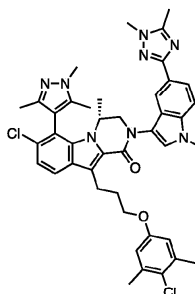
I-640,



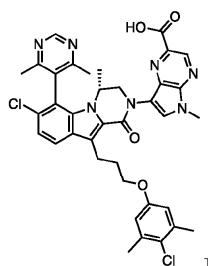
I-641,



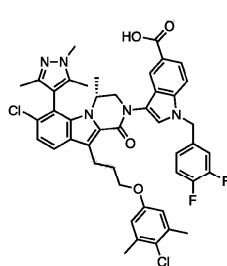
I-642,



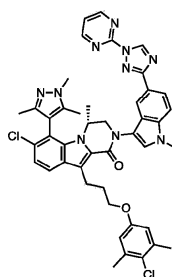
I-643,



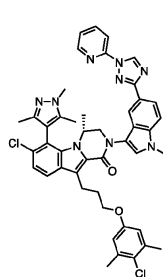
I-644,



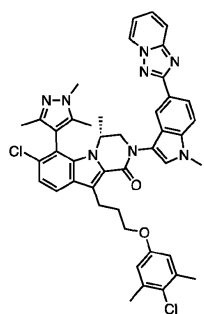
I-645,



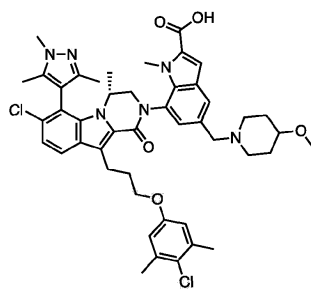
I-646,



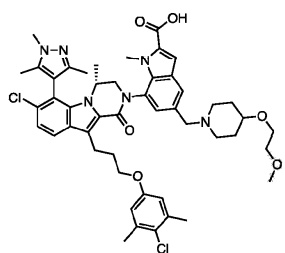
I-647,



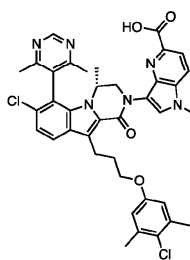
I-648,



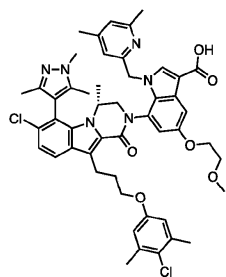
I-649,



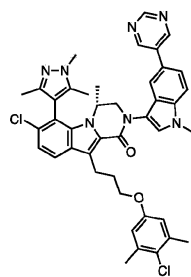
I-650,



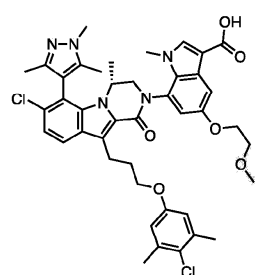
I-651,



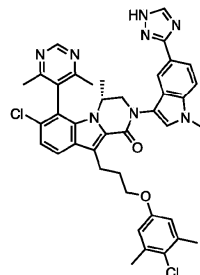
I-652,



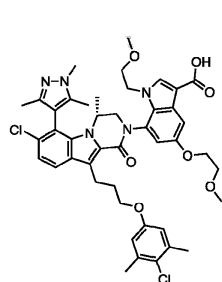
I-653,



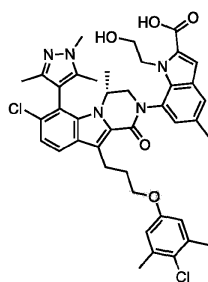
I-654,



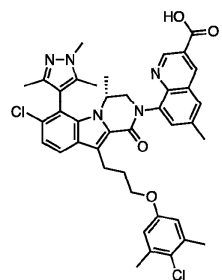
I-655,



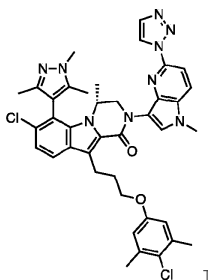
I-656,



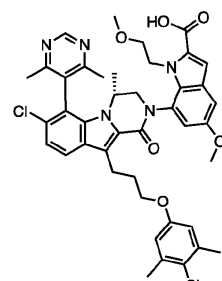
I-657,



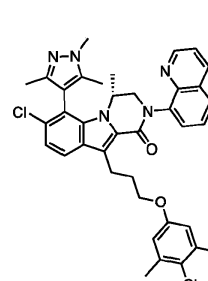
I-658,



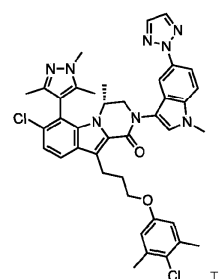
I-659,



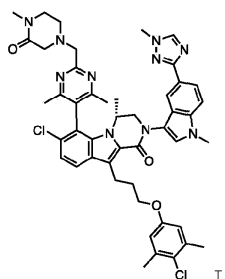
I-660,



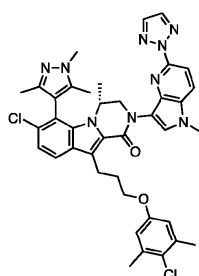
I-661,



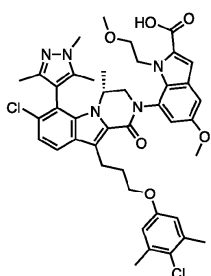
I-662,



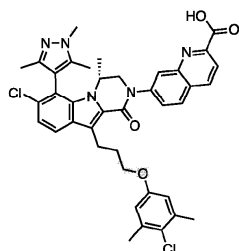
I-663,



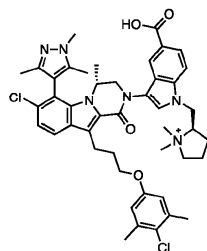
I-664,



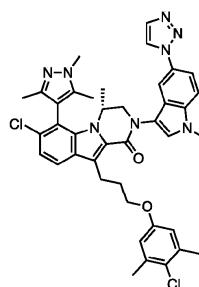
I-665,



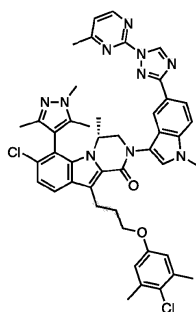
I-666,



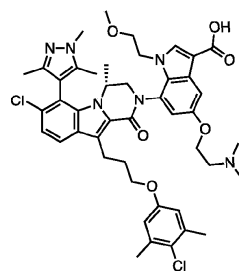
I-667,



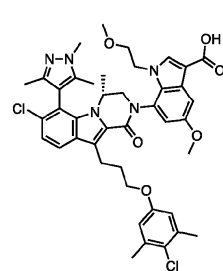
I-668,



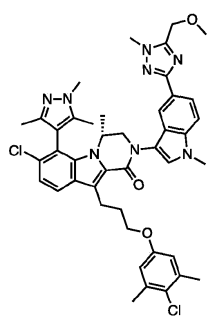
I-670,



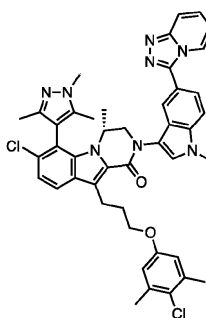
I-671,



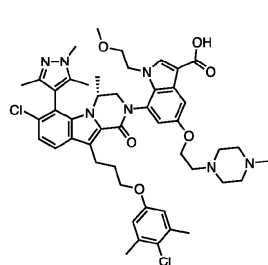
I-672,



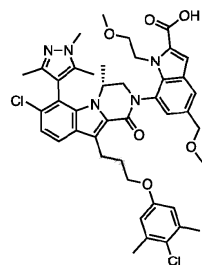
I-674,



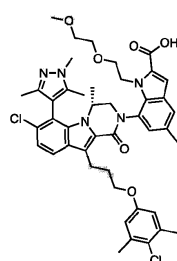
I-675,



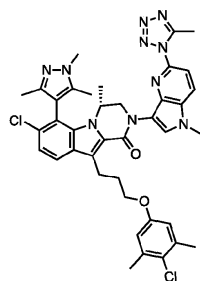
I-676,



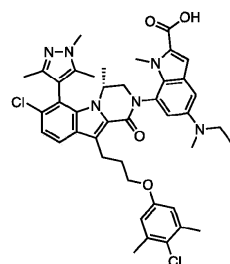
I-677,



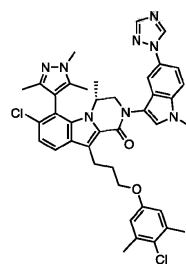
I-678,



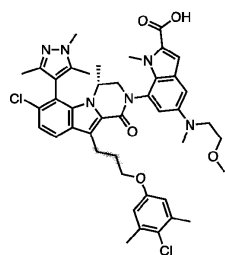
I-679,



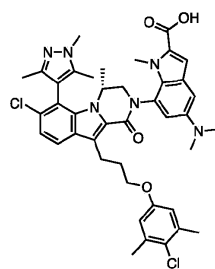
I-680,



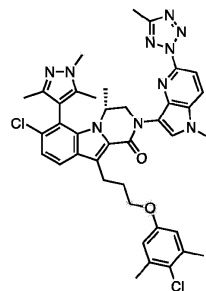
I-681,



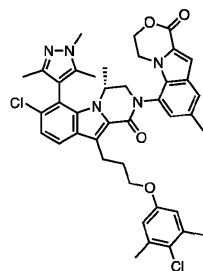
I-682,



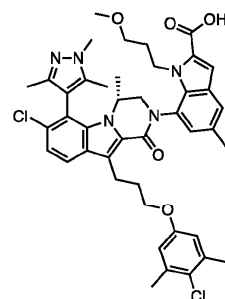
I-683,



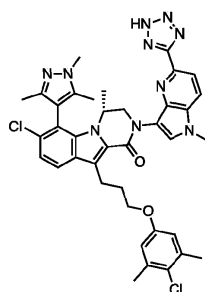
I-684,



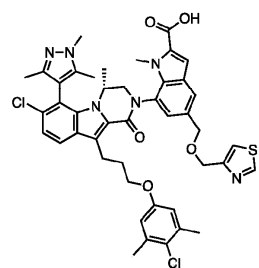
I-685,



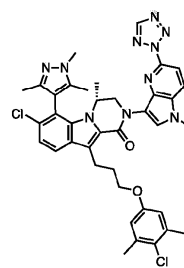
I-686,



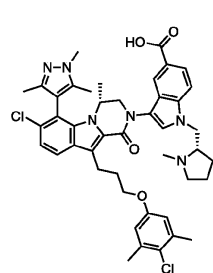
I-687,



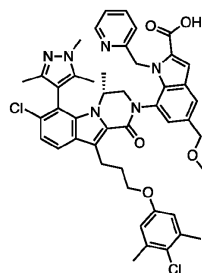
I-688,



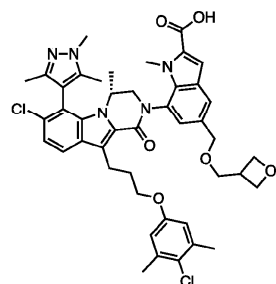
I-689,



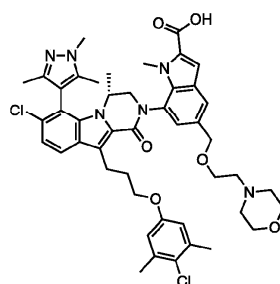
I-690,



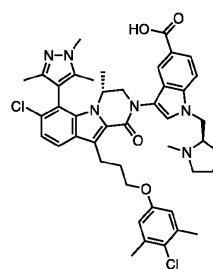
I-691,



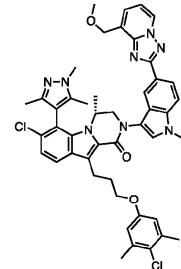
I-692,



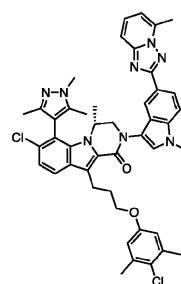
I-693,



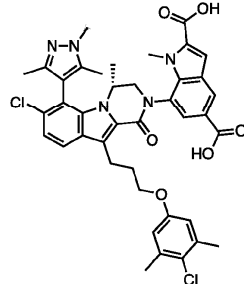
I-694,



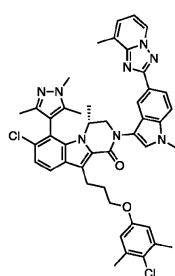
I-695,



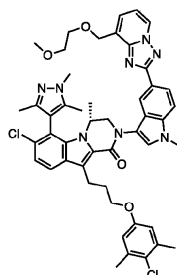
I-696,



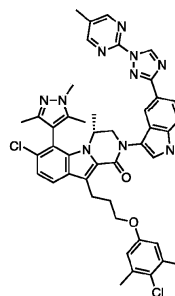
I-697,



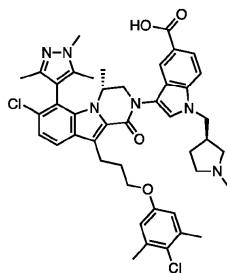
I-698,



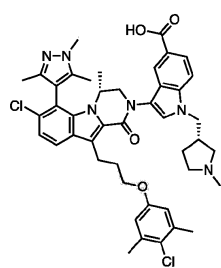
I-699,



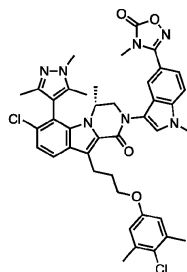
I-700,



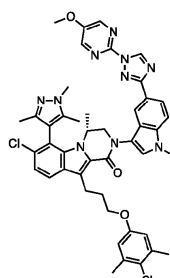
I-701,



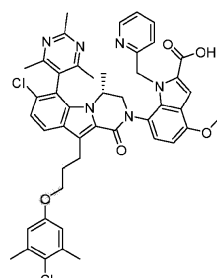
I-702,



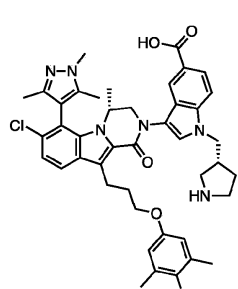
I-703,



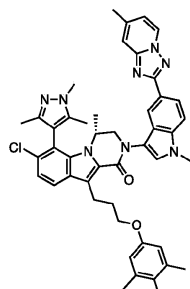
I-704,



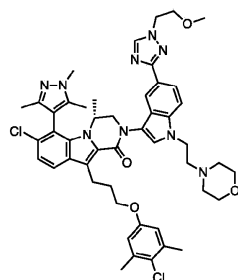
I-705,



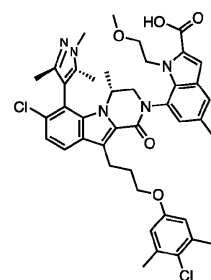
I-706,



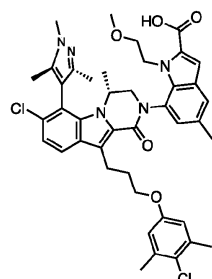
I-707,



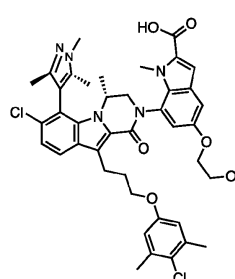
I-708,



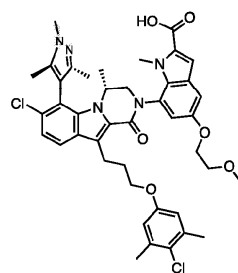
I-709,



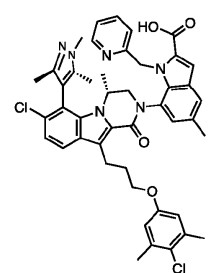
I-710,



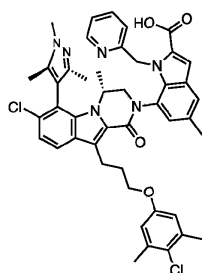
I-711,

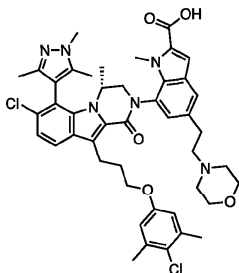


I-712,



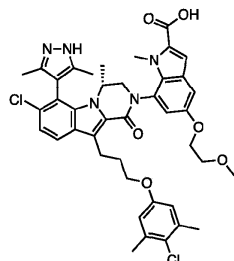
I-713,

I-714,



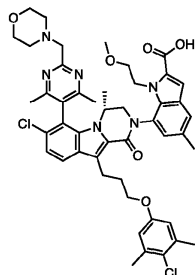
Chemical structure of I-715, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-715,



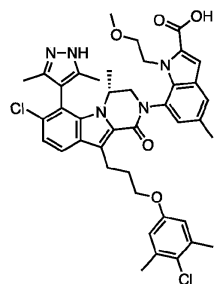
Chemical structure of I-716, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-716,



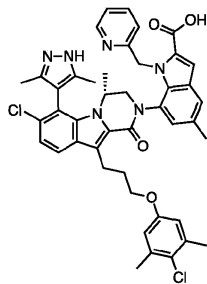
Chemical structure of I-717, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-717,



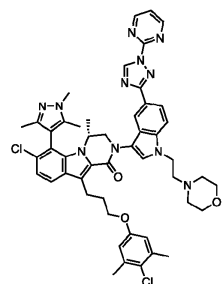
Chemical structure of I-718, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-718,



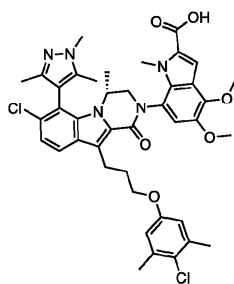
Chemical structure of I-719, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-719,



Chemical structure of I-720, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

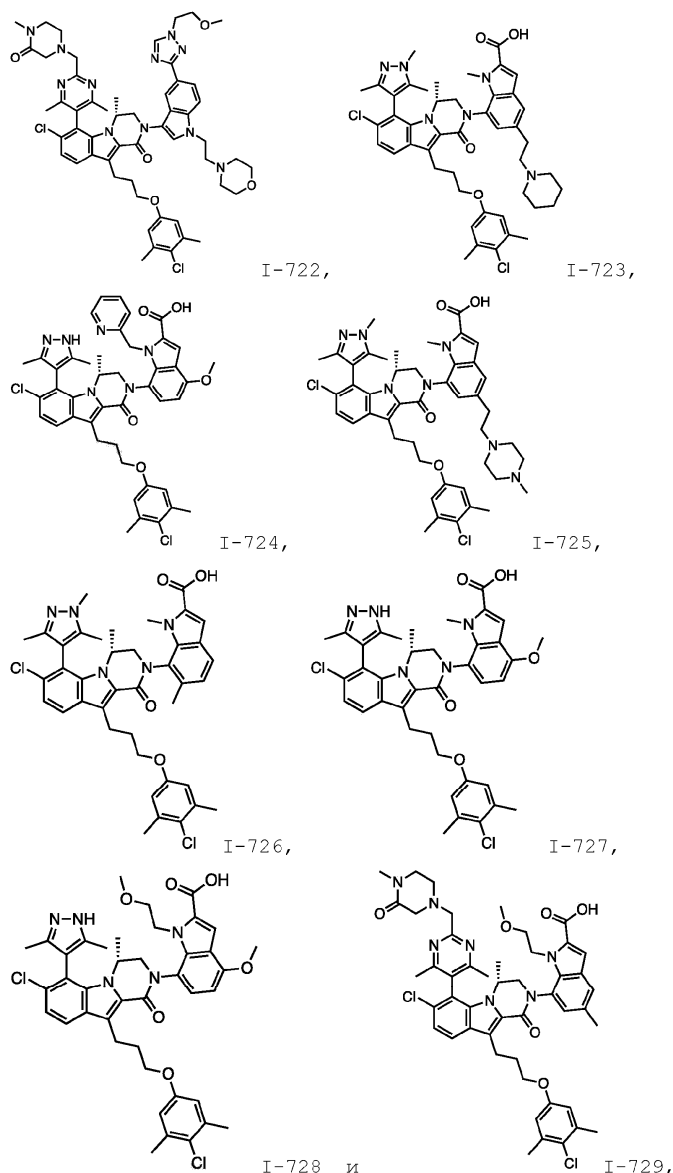
I-720,



Chemical structure of I-721, featuring a complex polycyclic system with a pyridine ring, a carboxylic acid group, a chlorine atom, and a 3,4-dimethylphenyl ether substituent.

I-721,

- 112 -



или его фармацевтически приемлемых солей.

Табл. 1. Иллюстративные соединения.

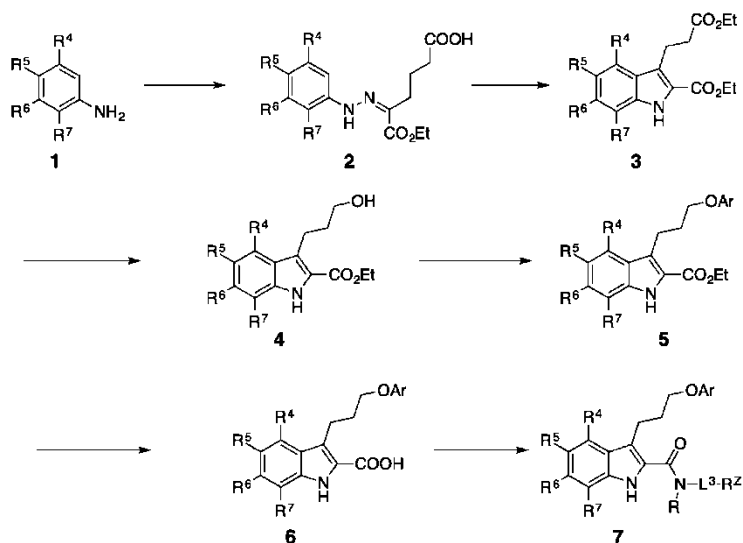
Синтез.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью целого ряда способов, широко известных специалисту в области техники органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными из области техники синтетической органической химии, или их модификациями, что понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают без ограничения способы, описанные ниже. Все ссылки, процитированные в данном документе, настоящим включены во всей своей полноте посредством ссылки как на объект изобретения, упомянутый в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением иллюстративных реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции осуществляют в растворителях, подходящих для реагентов и используемых материалов и обеспечивающих преобразования, являющиеся эффективными. Также следует понимать, что все условия реакции, предлагаемые в описании способов синтеза, описанных ниже, включая растворитель, атмосферу для проведения реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедур обработки, выбраны в качестве стандартных условий для данной реакции, что должно быть легко понятно специалисту в данной области. Специалист в данной области может регулировать одно или несколько условий, описанных в данном документе. Специалисту в области техники органического синтеза понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях указанной молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения по настоящему изобретению, принадлежащие к данному классу, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакции, требуемыми для некоторых описанных способов. Специалист в данной области легко поймет такие ограничения в отношении заместителей, которые являются совместимыми с

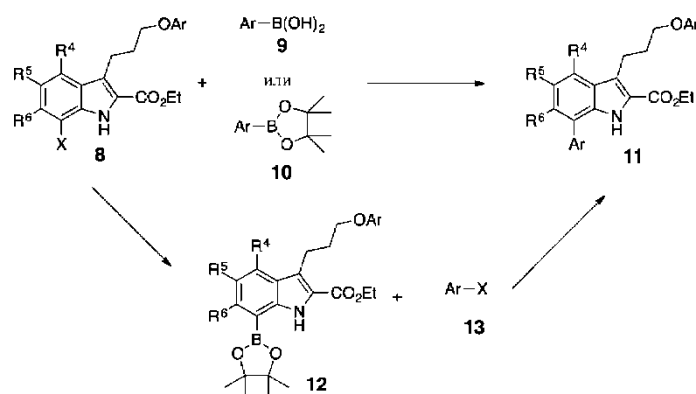
условиями реакции, и сможет применить альтернативные способы.

Схема 1



В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соединения по настоящему изобретению можно получать, как показано на схеме 1. Индол 3 может быть собран за счет применения реакции Яппа-Клингеманна, описанной без ограничения в F. G. Salituro, et al., J. Med. Chem. (1990) 33, 2944-2946 следующим образом. Анилин 1 превращают в соответствующее промежуточное соединение, бензолдиазоний, с последующей конденсацией с этил-2-оксоциклопентанкарбоксилатом с получением гидразона 2. Далее осуществляют внутримолекулярную индольную циклизацию по Фишеру промежуточного соединения 2 с получением индола 3. Функциональную группу этилового сложного эфира на гибком линкере в индоле 3 можно селективно восстановить с помощью избытка BH_3 , а полученный спирт 4 можно конденсировать с фенолами или гидроксигетероциклами посредством реакции Мицунобу с получением простого эфира 5 с применением без ограничения DEAD или Dt-BuAD. Индоловую кислоту 6 можно получить за счет омыления соединений 5 с помощью подходящих оснований, таких как Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH или NaOH , при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза. Амиды 7, содержащие индольную группу, можно получить за счет сочетания соединений 6 с подходящими аминами с применением реагентов для реакций сочетания, без ограничения РувОР, DCC, EDC, HBTU или TBTU, при применении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза.

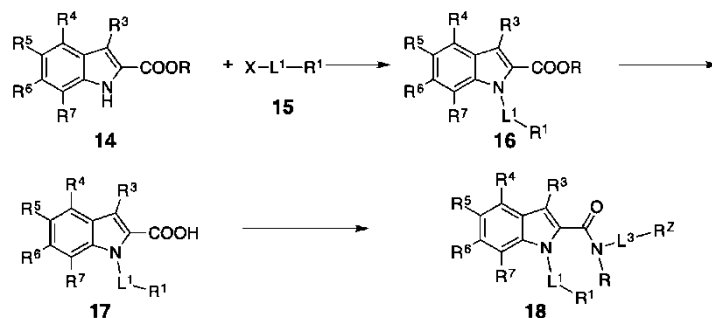
Схема 2



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы 11, содержащие Ar или гетероарильные заместители, такие как группа R⁷, можно синтезировать посредством процедур, проиллюстрированных на схеме 2. Соединения формулы 8, где X=Cl, Br, I, трифлаты или диазопроизводные, можно получать, как описано ранее на схеме 1. Разнообразные борные кислоты 9 или бораты 10, которые доступны коммерчески или которые можно получить, можно сочетать с промежуточными соединениями 8 посредством, например, протокола сочетания Сузуки с получением биарильных аддуктов 11 (Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev. (1995), 2457). В некоторых вариантах осуществления одна такая иллюстративная процедура подразумевает обработку арилбромида или арилодида 8 арилборной кислотой в присутствии каталитической разновидности Pd, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и подходящего лиганда, такого как PPh_3 , AsPh_3 и т. д., или другого такого Pd-катализатора и основания, такого как Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ или Et_3N . В качестве альтернативы биарильные аддукты 11 можно по-

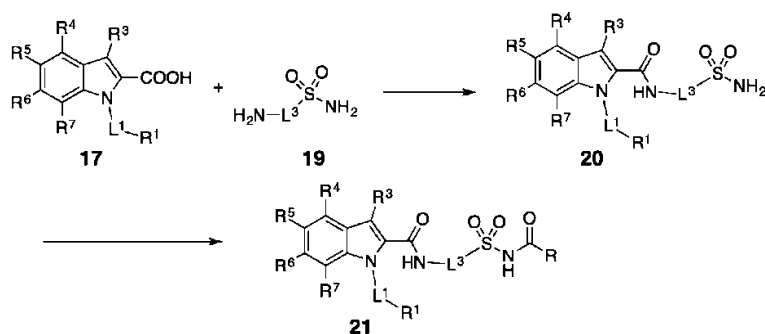
лучать из пинаколборатов 12, которые можно получать из соединений 8 с помощью Pd, такого как Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, катализирующего сочетание бис(пинаколато)дибора. Промежуточные соединения 12 можно сочетать с разнообразными арилгалогенидами или гетероарилгалогенидами 13 с применением протокола сочетания Сузуки, описанного выше, с получением соединений 11. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный подход обеспечивает возможность большого разнообразия при последующем сочетании борных кислот или боратов, содержащих индольную группу, с коммерчески доступными галогенароматическими производными.

Схема 3



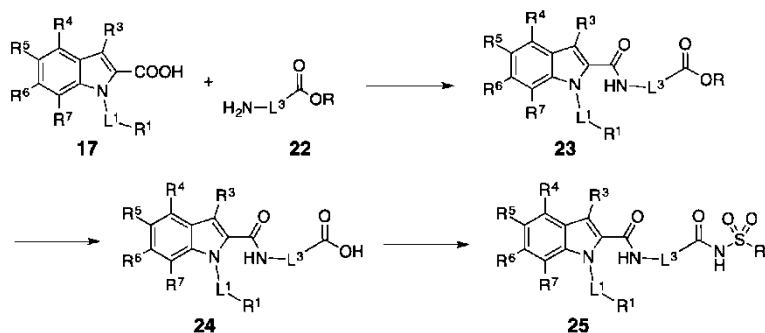
В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соединения формулы 18 можно получать посредством процедур, кратко изложенных на схеме 3. Соединения формулы 14 можно подвергать реакции с соединениями формулы 15, где X представляет собой Cl, Br, I, OM или OT, с основанием, таким как NaNH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, THF, простой эфир, DME и т.п., с получением соединений формулы 16. Применяя такую же последовательность реакций, как описано на схеме 1, соединения формулы 16 можно подвергать омылению с последующей реакцией сочетания с получением соединений формулы 18.

Схема 4



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы 21 можно синтезировать посредством процедур, изображенных на схеме 4, за счет селективных последовательных реакций сочетания в одном реакторе. Аминогруппу соединений 19 можно сочетать с соединениями формулы 17, как проиллюстрировано на схеме 1, с получением промежуточных соединений 20. В том же реакторе подходящие карбоновые кислоты можно сочетать с сульфонамидной группой соединений формулы 20 с применением реагентов для реакций сочетания, без ограничения PyBOP, DCC, EDC, HBTU или TBTU, при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза, с получением ацилсульфонамидов формулы 21.

Схема 5

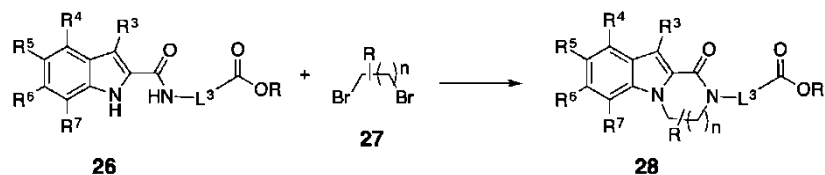


В качестве альтернативы соединения формулы 25 можно получать посредством процедур, проиллюстрированных на схеме 5, посредством аналогичных последовательных реакций сочетания.

Соединения формулы 17 можно подвергать реакциям сочетания с функциональной аминогруппой соединений 22, как показано на схеме 1, с получением промежуточных соединений 23. Группу сложного

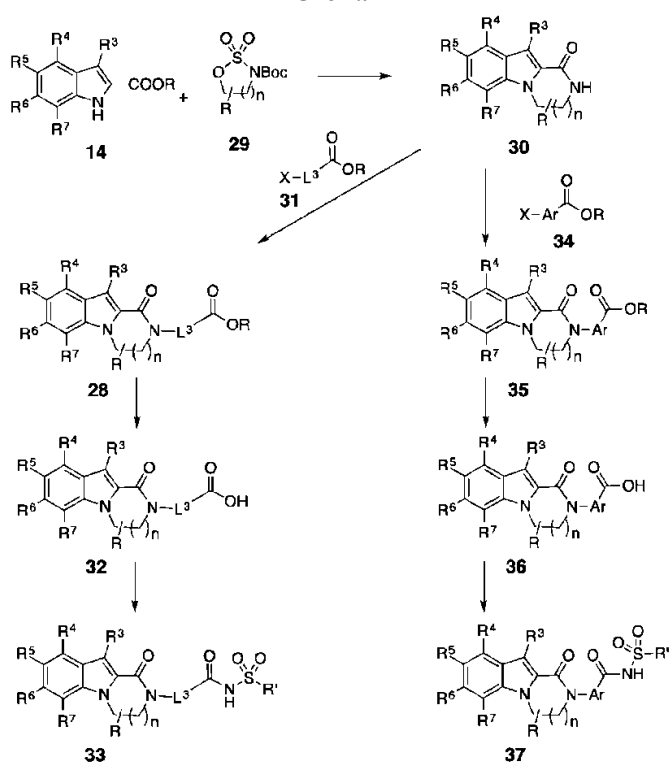
эфира в соединении формулы 23 можно подвергать омылению с применением водных растворов оснований, таких как Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH или NaOH , при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза, с получением соединений формулы 24. Последующие реакции сочетания кислот 24 с подходящими сульфонидами с применением реагентов для реакций сочетания при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза, служат для получения обращенных ацилсульфо-намидов формулы 25.

Схема 6



Иллюстративный способ получения соединений формулы 28, где положение N1 индольной группы и NH амидной группы связаны с образованием колец, описан на схеме 6 и начинается с соединений формулы 26. Необязательно замещенные дибромалканы 27 можно применять для осуществления реакции с амидами 26, содержащими индольную группу. Циклизацию можно осуществлять с помощью целого ряда оснований, без ограничения DBU, Et_3N , DIPEA, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH или $t\text{-BuONa}$, в подходящем растворителе, таком как DMF, толуол, THF, DME, CH_3CN , 1,4-диоксан и т.п., с получением соединений формулы 28 при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза. Соединения формулы 28 можно использовать для последующих реакций, как изображено на схемах выше.

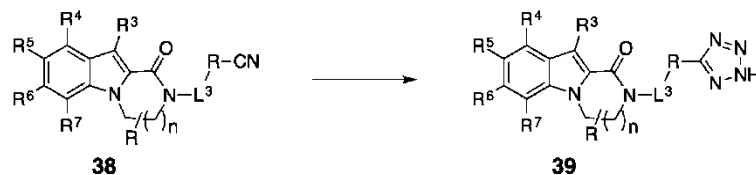
Схема 7



Альтернативный путь получения замещенных трициклических амидов, содержащих индольную группу, показан на схеме 7 и описан в данном документе. Промежуточные соединения трициклических амидов формулы 30 можно получать за счет алкилирования NH индольной группы сложного эфира 14 с помощью необязательно замещенных циклических сульфамидов 29 с последующей циклизацией после удаления Вос-защитной группы (см., например, Richter H. G. F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 5713). Размер и стереохимию новообразованного циклического амида можно контролировать за счет размера и заранее заданной стереоконфигурации реагента 29. Группу NH формулы 30 можно подвергать реакциям алкилирования с помощью соединений формулы 31, где X представляет собой Cl, Br, I, OM или OT, с основанием, таким как NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Et_3N или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, THF, простой эфир, DME и т.п., с получением соединений формулы 28. Соответствующие соединения формул 32 и 33 можно получать из сложного эфира 28 за счет омыления и сочетания сульфонидами с функциональной группой карбоновой кислоты соединений 32, как описано на схеме 5. В качестве альтернативы целый ряд арильных или гетероарильных галогенидов формулы 34, где X представляет

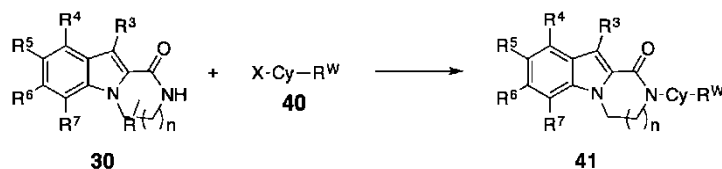
собой Br, I или OTf, можно сочетать с группой NH соединения формулы 30 в присутствии видов каталитической разновидности Pd, такой как Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, и подходящего лиганда, такого как Xantphos, и основания, такого как Na₂CO₃, Cs₂CO₃ или K₂CO₃, с получением соединений формулы 35. Такие же омыление и сочетание по протоколам сочетания сульфонамидов, описанным выше, также можно применять для получения соответствующих соединений формул 36 и 37.

Схема 8



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы 39, содержащие тетразольный фрагмент, можно получать посредством процедуры, изображенной на схеме 8. Нитрильную группу соединений 38 можно подвергать реакции циклизации с NaN₃ в присутствии соли, такой как NH₄Cl, Et₃N·HCl, или каталитического количества I₂, AlCl₃ или TMSCl в подходящем растворителе, таком как DMF, PhNO₂ или NMP, при соблюдении целого ряда условий, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза, с получением тетразолов формулы 39.

Схема 9



Группу NH формулы 30 можно подвергать реакциям кросс-сочетания с разнообразными арильными или гетероарильными галогенидами формулы 40, где X представляет собой Br, I или OTf, в присутствии каталитической разновидности Pd, такой как Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, и подходящего лиганда, такого как Xantphos, и основания, такого как Na₂CO₃, Cs₂CO₃ или K₂CO₃, с получением соединений формулы 22. В качестве альтернативы соединения формулы 30 можно получать с применением условий реакции сочетания Ульмана в присутствии CuI и подходящего лиганда, такого как (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексан или L-пролин, и основания, такого как Cs₂CO₃, K₂CO₃ или K₂PO₄, в подходящем растворителе, таком как толуол или DMF. R⁷ и R^W в формуле 21 и 22 можно дополнительно доработать, как, например, подвергнуть омылению, замещению, алкилированию по NH или OH, галогенированию, амидированию и конструирование гетероциклов, при соблюдении целого ряда условий для модификации функциональной группы, которые являются обычными для специалистов в области техники органического синтеза.

Сокращения

В примерах и в других местах данного документа используются следующие сокращения:

Dt-BuAD=ди-трет-бутилазодикарбоксилат;

DCM=дихлорметан;

EDC=1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

TEA=триэтиламин;

DMAP=диметиламинопиридин;

HOBT=гидроксibenзотриазол;

DBU=1,8-диазабисциклоундец-7-ен;

DMF=диметилформамид;

DMSO=диметилсульфоксид;

THE=тетрагидрофуран;

K₂CO₃=карбонат калия;

Cs₂CO₃=карбонат цезия;

DME=1,2-диметоксиэтан;

t-BuONa=трет-бутоксид натрия;

LDA=диизопропиламид лития;

NaHMDS=гексаметилдисилазид натрия;

LiHMDS=гексаметилдисилазид лития;

n-BuLi=n-бутиллитий;

эфир=диэтиловый эфир;

NaOH=гидроксид натрия;

KOH=гидроксид калия;

EtOAc=этилацетат;

Na₂CO₃=карбонат натрия;

Na_2SO_4 =сульфат натрия;
 MgSO_4 =сульфат магния;
 SiO_2 =диоксид кремния;
 CH_2Cl_2 =метиленхлорид;
 MeOH =метанол;
 EtOH =этанол;
 Hex =гексаны;
 HCl =хлористоводородная кислота;
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ =[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0);
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ =тетракис(трифенилфосфин)палладий(0);
 TtA =трифторуксусная кислота;
 Et_3N =триэтиламин;
 DIPEA =N,N-диизопропилэтиламин;
 SnCl_2 =хлорид олова(II);
 DEAD =диэтилазодикарбоксилат;
 TBAD =ди-трет-бутилазодикарбоксилат;
 NaH =гидрид натрия;
 NaNO_2 =нитрит натрия;
 CH_3COONa =ацетат натрия;
 NaN_3 =азид натрия;
 MsCl =метансульфонилхлорид;
 TBAI =йодид тетрабутиламмония;
 EtI =этилийодид;
 EtBr =этилбромид;
 TBAE =тетрабутиламмония фторид;
 NMM =N-метилморфолин;
 NMO =N-оксид N-метилморфолина;
 DBU =1,8-диазабисцикло(5,4,0)ундец-7-ен;
 PCC =хлорхромат пиридиния;
 BOP =(бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат;
 MsCl =мезилхлорид;
 PPA =полифосфорная кислота;
мин=минута(ы);
ч=час(ы);
мл=миллилитр;
г=грамм(ы);
мг=миллиграмм(ы);
ммоль=миллимоль(и);
к.т.=комнатная температура;
 LRMS =масс-спектрометрия низкого разрешения;
 NMR =ядерный магнитный резонанс.

Примеры

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации части объема и конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны ограничивать объем настоящего изобретения. Со-кращения и химические символы употребляются в их обычном и общепринятом значении, если не указано иное. Если не указано иное, то соединения, описанные в данном документе, были получены, выделены и охарактеризованы с применением схем и других способов, раскрытых в данном документе, или могут быть получены с помощью применения таковых.

Общая процедура сочетания А.

Смесь лактама (1,0 экв.), бромида (2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 экв.), Xantphos (0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (2,5 экв.), 1,4-диоксана (1 мл) барботировали с помощью газообразного Ag в течение 5 мин. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 110°C на протяжении 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в DCM /воду (10 мл, 1:1). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический раствор высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC или флэш-хроматографии.

Общая процедура сочетания В.

Смесь лактама (1,0 экв.), бромида (2,0 экв.), CuI (0,5 экв.), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,5 экв.) в толуоле (1 мл) барботировали с помощью газообразного Ag в течение 5 мин. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 110°C на протяжении 18 ч. Для получения требуемого продукта следовали аналогичным протоколам обработки и очистки,

описанным в общей процедуре сочетания А.

Общая процедура сочетания С.

Смесь лактама (1,0 экв.), бромида (2,0 экв.), CuI (0,5 экв.), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (1,0 экв.) и K_3PO_4 (2,5 экв.) в DMF (1 мл) барботировали с помощью газообразного Ag в течение 5 мин. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 120°C на протяжении 18 ч. Для получения требуемого продукта следовали аналогичным протоколам обработки и очистки, описанным в общей процедуре сочетания А.

Общая процедура омыления D.

К раствору сложного эфира в смеси THF, MeOH и H_2O (3 мл, 0,5 мл, 0,5 мл) добавляли LiOH (5 мг). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Неочищенную реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC.

Общая процедура сочетания E с образованием пептидной связи.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и HATU (8 мг, 0,021 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (5 мг, 0,039 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соответствующий амин, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. Для получения требуемого продукта следовали аналогичным протоколам обработки и очистки, описанным в общей процедуре сочетания А.

Общая процедура F: бромирование и алкилирование концевой фрагмента.

К раствору индола или индазола (0,28 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (51 мг, 0,28 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли в DCM/ H_2O (20 мл, 1:1), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 10% водного $Na_2S_2O_3$ (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в DMF (2 мл), добавляли гидрид натрия (14 мг, 0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли алкилиодид (0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), гасили с помощью H_2O (10 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

Общая процедура G: алкилирование концевой фрагмента.

К раствору замещенного индола/индазола или нафтойной кислоты/хинолонкарбоновой кислоты (0,20 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (10 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли алкилиодид (0,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

Общая процедура H: алкилирование индольной гидроксигруппы.

Смесь гидроксидиндола (1,0 экв.), Cs_2CO_3 (3,0 экв.) и соответствующего электрофила в DMF (0,05 М) нагревали до 60-90°C до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

Общая процедура I: алкилирование азота в индоле после образования связи с трициклическим ядром.

Смесь NH-индола (1,0 экв.), Cs_2CO_3 (3,0 экв.) и соответствующего электрофила в DMF (0,05 М) нагревали до 60-90°C до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

Общая процедура J: мезилирование и SN_2 -замещение 2-гидроксиметилпиримидина.

К раствору гидроксиметилпиримидина (1,0 экв.) в DCM (0,03 М) добавляли DIPEA (5,0 экв.), а затем мезилхлорид (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMF (0,05 М) и DIPEA (5,0 экв.), и последовательно добавляли соответствующий амин (5-10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25-50°C до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А. Неочищенную реакционную смесь применяли для последующего омыления без дополнительной очистки.

Пример 1.

Этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Стадия А. Получение 5-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)-6-этокси-6-оксогексановой кислоты.

К перемешиваемой смеси 2-бром-3-хлоранилина (20 ммоль) в 1 М HCl (25 мл) и воде (5 мл) при 0°C

последовательно добавляли NaNO_2 (1,38 г, 20 ммоль) в воде (20 мл), CH_3COONa (9,23 г, 112 ммоль) в воде (25 мл) и этил-2-оксоциклопентанкарбоксилат (3,0 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем нагревали до 20°C на протяжении 2 ч. и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла в количестве 7,1 г (90% неочищенное вещество).

Стадия В. Получение этил-7-бром-6-хлор-3-(3-этокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору 5-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)-6-этокси-6-оксогексановой кислоты (7,1 г, 18 ммоль) в EtOH (30 мл) медленно добавляли конц. H_2SO_4 (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили посредством ее выливания в лед, затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества в количестве 4,4 г (11 ммоль). MS (ES) 402,0 (M+H).

Стадия С. Получение этил-7-бром-6-хлор-3-(3-гидроксипропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-6-хлор-3-(3-этокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (1,9 г, 4,8 ммоль) в THF (20 ммоль) добавляли BH_3 в THF (20 мл, 20 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 20°C и гасили с помощью добавления MeOH , затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf градиент гексан/ EtOAc 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,4 г, 3,9 ммоль). MS (ES) 360,1 (M+H).

Стадия D. Получение этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-6-хлор-3-(3-гидроксипропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (101 мг, 0,28 ммоль), PPh_3 (110 мг, 0,51 ммоль) и 3,5-ди Me -4- Cl -фенола (81 мг, 0,52 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли Dt-BuAD (99 мг, 0,51 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 20°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент гексан/ EtOAc 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 0,21 ммоль) в виде бесцветного масла. MS (ES) 498,0 (M+H).

Стадия E. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (319 мг, 0,64 ммоль) в диоксане (3,0 мл) и воде (2,0 мл) при 20 добавляли 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (168 мг, 0,71 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 мг, 0,032 ммоль) и K_2CO_3 (267 мг, 1,94 ммоль). Смесь дегазировали, затем нагревали до 125°C в Biotage Initiator в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления воды, экстрагировали с помощью EtOAc , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент гексан/ EtOAc 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 0,45 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (ES) 528,2 (M+H).

Стадия F. Получение этил-(R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (360 мг, 0,68 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли NaNH (60%) (25 мг, 0,70 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 3 мин. Добавляли 2,2-диоксид трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 20 мин. и затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (2×30 мл), высушивали с помощью безводного MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, $\text{Hex}/\text{ацетон}=80:20$) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, 65%). MS (ES) 686,3 (M+H), $\text{Rf}=1,29$.

Стадия G. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

К раствору этил-(R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (218 мг, 0,32 ммоль) в безводном DCM (5,0 мл) при 0°C добавляли по каплям TFA (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в безводном этаноле (10 мл), затем добавляли безводный K_2CO_3 (829 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали соевым раствором (2×30 мл). Органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент $\text{DCM}/\text{метанол}=0-10\%$) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 87%). MS (ES) 539,5 (M+H), $\text{Rf}=0,95$.

Стадия Н. Пример 1.

Указанное в заголовке соединение (210 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (300 мг, 0,55 ммоль), этил-7-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,10 ммоль), йодида меди (50 мг, 0,26 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (80 мг, 0,56 ммоль) и K₂CO₃ (250 мг, 1,81 ммоль). MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 2.

3-Бром-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (360 мг, 0,683 моль) в безводном DMF (2 мл) добавляли NaH (60%) (25 мг, 0,62 моль) при 0°C и перемешивали в течение 3 мин. Добавляли трет-бутил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-карбоксилат. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 20 мин, затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, элюент 20% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, 65%).

¹H ЯМР: δ 7,58 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=10,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,42-4,35 (m, 3H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,98 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,24 (t, J=9, 0 Гц, 2H), 2,76 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,43 (t, J=9,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H);

¹³C ЯМР (125 МГц в CDCl₃) δ 162,3, 156,7, 155,6, 146,4, 138,0, 137,2, 136,9, 134,2, 126,8, 126,1, 126,0, 125,0, 121,7, 120,9, 116,4, 114,4, 113,5, 78,9, 67,4, 60,7, 42,8, 37,9, 36,2, 31,2, 30,5, 28,3, 21,8, 20,9, 14,3, 12,3, 10,3;

LCMS: TR=2,320 мин; >98% чистоты при 215 и 254 нм; MS (ES) 685,0 (M+H).

Стадия В. Получение 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она.

К раствору этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (218 мг, 0,32 моль) в безводном CH₂Cl₂ при 0°C добавляли по каплям TFA (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в безводном этаноле (10 мл), затем добавляли безводный K₂CO₃ (829 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали соевым раствором (2×30 мл). Органические слои высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент CH₂Cl₂/метанол=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 87%).

¹H ЯМР (500 МГц в CDCl₃) δ 7,62 (d, J=10,7 Гц, 2H), 7,25 (d, J=10,7 Гц, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,23 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,20 (quint., J=8,7 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,82-1,66 (m, 2H);

¹³C ЯМР (125 МГц в CDCl₃) δ 166,4, 156,8, 145,8, 138,1, 136,9, 135,8, 132,9, 131,6, 126,7, 125,9, 121,7, 121,2, 120,8, 115,1, 114,5, 113,5, 67,4, 41,0, 38,5, 36,1, 30,2, 30,1, 20,9, 20,4, 12,1, 10,0;

LCMS: TR=1,896 мин, >98% чистоты при 215 и 254 нм; MS (ES) 539,0 (M+H).

Стадия С. Получение метил-3-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)бензоата.

Указанное в заголовке соединение (66 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (70 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), метил-3-бромбензоата (55 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.), CuI (10 мг, 0,052 ммоль, 0,40 экв.), рац-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (15 мг, 0,105 ммоль, 0,81 экв.) и K₂CO₃ (55 мг, 0,40 ммоль, 3,0 экв.).

¹H ЯМР (500 МГц в CDCl₃) δ 7,98-7,94 (m, H), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,96 (t, J=6,0, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,16 (oct, J=7,5 Гц, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H);

¹³C ЯМР (125 МГц в CDCl₃) δ 166,2, 164,0, 156,8, 146,0, 142,3, 137,7, 136,9, 135,2, 133,0, 132,0, 131,4, 130,7, 129,3, 127,8, 126,7, 126,6, 125,9, 121,5, 121,2, 120,7, 115,5, 114,5, 113,2, 67,3, 52,2, 48,2, 40,7, 36,2, 30,2, 29,5, 20,8, 20,6, 12,3, 10,0;

LCMS: TR=2,092 мин, >98% чистоты при 215 и 254 нм; MS (ES) 673,0 (M+H).

Стадия D. Пример 2.

К раствору метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-

1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (40 мг, 0,055 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли NBS (10 мг, 0,058 ммоль), затем перемешивали в течение 15 ч при к.т. Добавляли LiOH (0,14 мл, 0,28 ммоль, 2 н), и смесь нагревали до 70°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и неочищенный остаток растворяли в DMSO (1 мл) и фильтровали. Раствор в DMSO очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30-90% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 65%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES) 790,2 (M+H).

Пример 3.

3-Хлор-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (22 мг, 0,029 ммоль) в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурами, описанными для стадии D примера 2, с заменой NBS на NCS (7,4 мг, 0,055 ммоль). MS (ES) 746,2 (M+H).

Пример 4.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-бензотриазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,2 мг, 16%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-карбоксилата (19 мг, 0,070 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,288 мин, MS (ES) 714,1 (M+H).

Пример 5.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-3-метил-бензотриазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,7 мг, 9,3%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбоксилата (25 мг, 0,092 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,360 мин, MS (ES) 714,1 (M+H).

Пример 6.

7-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), 7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбонитрила (30 мг, 0,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль). LCMS: TR=1,555 мин, MS (ES) 693,1 (M+H).

Пример 7.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-бензимидазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата.

К раствору 6-бром-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,84 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (1 мл) при 0°C добавляли триметилсилилдиазометан в Et₂O (2,0 М, 0,63 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем нагревали до к.т. Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям AcOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. К раствору неочищенного остатка в DMF (2 мл) добавляли NaNH (30 мг, 1,25 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 30 мин, добавляли метилйодид (120 мг, 0,84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и гасили с помощью MeOH. Смесь разбавляли в DCM/H₂O (20 мл, 1:1), отделяли органический слой и экстрагировали водный слой с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 20 до 80% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 37%).

Стадия В. Пример 7.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 8%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (35 мг, 0,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos

(12 мг, 0,021 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,048 мин, MS (ES) 713,0 (M+H).

Пример 8.

2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)изоникотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (67 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением метил-2-хлор-6-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)изоникотината (72 мг, 0,1 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (22 мг, 0,12 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 мг, 0,002 ммоль), Xantphos (3,5 мг, 0,006 ммоль) и Cs_2CO_3 (49 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,025 мин, MS (ES) 858,3 (M+H).

Пример 9.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

Стадия А. Получение метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината.

К раствору трет-бутил-4-(6-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (0,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали в CH_2Cl_2 (3×15 мл), высушивали (безводн. Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. MS (ES) 772,2 (M+H).

Стадия В. Пример 9.

К раствору метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (6 мкл, 0,04 ммоль), а затем фуран-2-карбонилхлорид (4 мкл, 0,04 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали в CH_2Cl_2 (3×5 мл), высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF, MeOH и H_2O (3 мл, 0,5 мл, 0,5 мл), и добавляли LiOH (5 мг), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 94%). LCMS: TR=1,785 мин, MS (ES) 852,4 (M+H).

Пример 10.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (54 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой омыления D с применением метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (87 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,605 мин, MS (ES) 758,3 (M+H).

Пример 11.

4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

К раствору метил-4-амино-1Н-индол-6-карбоксилата (100 мг, 0,526 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (63 мг, 1,6 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли 2-бром-N,N-диметилаэтан-1-амин (96 мг, 0,631 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили с помощью TFA (0,081 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 0 до 50% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 36%). MS (ES) 262,3 (M+H).

Стадия В. Получение метил-4-(6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамида)-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

К раствору 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0,14 ммоль), метил-4-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоксилата (40 мг, 0,15 ммоль) и DMAP (34 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли EDC (54 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 0 до

50% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 23%). LCMS: TR=1,695 мин, MS (ES) 742,8 (M+H).

Стадия С. Пример 11.

К раствору метил-4-(6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамидо)-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоксилата (24 мг, 0,032 ммоль) и 1,3-дибромпропана (9,8 мкл, 0,097 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (53 мг, 0,16 ммоль), затем перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в THF (1 мл) и LiOH (0,2 мл, 2 н) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 80% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 36%). LCMS: TR=1,671 мин, MS (ES) 768,7 (M+H).

Пример 12.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-2-(2-морфолиноэтил)индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-4-карбоксилата.

К раствору метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (30 мг, 1,25 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 4-(2-бромэтил)морфолина (120 мг, 0,619 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь гасили водой, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 20 до 75% MeCN, 0,1% TFA) для разделения региоизомерных промежуточных соединений индазола. Требуемый региоизомер растворяли в THF (5 мл) и MeOH (1 мл), и добавляли триметилсилилдиазометан (2,0 М в Et₂O, 0,25 мл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем гасили с помощью добавления по каплям AcOH и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 15%).

Стадия В. Пример 12.

Указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 10%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,054 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,048 мин, MS (ES) 812,1 (M+H).

Пример 13.

7-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,7 мг, 7%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (12 мг, 0,045 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,843 мин, MS (ES) 712,7 (M+H).

Пример 14.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-морфолиноэтил)индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 24%) получали в соответствии с той же процедурой, что и на стадии А примера 12.

Стадия В. Пример 14.

Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, 17%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-4-карбоксилата (34 мг, 0,092 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,661 мин, MS (ES) 811,8 (M+H).

Пример 15.

8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-2-[1-метил-3-(2Н-тетразол-5-ил)индол-7-ил]-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-он.

К раствору 7-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбонитрила (10 мг, 0,014 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaN₃ (10 мг, 0,15 ммоль) и хлорид аммония (10 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали до 130°C в течение 72 ч, затем охлаждали до к.т. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А, затем очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с

получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 19%). LCMS: TR=1,980 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 16.

7-[8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-2-метилиндазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 16%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-2-метил-2Н-индазол-3-карбоксилата (12 мг, 0,045 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,463 мин, MS (ES) 713,0 (M+H).

Пример 17.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

К раствору метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при к.т. добавляли триэтиламин (6 мкл, 0,04 ммоль), а затем ацетилхлорид (3 мкл, 0,04 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали в CH₂Cl₂ (3×5 мл), высушивали и выпаривали. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 88%). LCMS: TR=1,721 мин, MS (ES) 800,4 (M+H).

Пример 18.

5-[8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 5%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-5-бром-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксилата (30 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,825 мин, MS (ES) 700,8 (M+H).

Пример 19.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 53%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-5-бромхинолин-8-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 724,3 (M+H).

Пример 20.

(R)-6-((7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)метил)никотиновая кислота.

К раствору (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 46 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли NaH (60%) (3 мг, 78 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли метил-6-(бромметил)никотинат (1,7 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C и 1 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 50 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (выход 68%). MS (ES) 688,3 (M+H) Rf=0,79.

Пример 21.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 52%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бромбензоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 673,2 (M+H).

Пример 22.

2-(5-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение (56 мг, 77%) получали в соответствии с общей процедурой соче-

тания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (54 мг, 0,1 ммоль), метил-2-(5-бром-1-метил-1Н-индол-3-ил)ацетата (34 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002 ммоль), Xantphos (3,5 мг, 0,006 ммоль) и Cs₂CO₃ (49 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,756 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 23.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 85%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бромбензоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 673,2 (M+H);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,14 (d, 2H, J=8 Гц), 8,10 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J=8 Гц) 7,75 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,11 (tr, 2H, J=8 Гц), 3,97 (многообразие s, m, 5H), 3,52-3,34 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,30-2,09 (многообразие перекрывающихся s, tr, 10H), 1,64 (m, 2H), 0,57 (tr, 3H, J=8 Гц).

Пример 24.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (1,25 г, 2,37 ммоль) в безводном ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат цезия (1,5 г, 4,74 ммоль) с последующим добавлением 2,2-диоксида трет-бутил-(R)-4-этил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. К смеси добавляли дополнительные карбонат цезия (0,5 экв.) и 2,2-диоксид трет-бутил-(R)-4-этил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (0,5 экв.), и реакционную смесь нагревали в течение еще 6 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали с помощью безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в безводном DCM (30 мл) и охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям TFA (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем повторно растворяли в безводном EtOH (20 мл). Добавляли безводный K₂CO₃ (15 экв.), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали до 1/3 ее исходного объема и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/метанол=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (80% для 3 стадий). MS (ES) 553,2 (M+H), Rf=0,84;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H, J=8 Гц), 7,24 (d, 1H, J=8 Гц), 6,65 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,03 (tr, 2H, J=8 Гц), 3,99 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,19 (tr, 2H, J=8 Гц), 2,09 (2s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (tr, 3H, J=8 Гц).

Пример 25.

7-(8-Хлор-1-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она и метил-7-бром-2,3-дигидробензо[б][1,4]-диоксин-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 717,2 (M+H).

Пример 26.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-8-бром-2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 717,2 (M+H).

Пример 27.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(4-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

К раствору метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-

1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при к.т. добавляли Et_3N (6 мкл, 0,04 ммоль), а затем 5-хлортиофен-2-сульфонилхлорид (6 мкл, 0,04 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали в CH_2Cl_2 (3×5 мл), высушивали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 35 до 95% MeCN , 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 69%). LCMS: TR=2,019 мин, MS (ES) 902,3 (M+H).

Пример 28.

4-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-2-[2-(диметиламино)этил]индазол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-2-(2-(диметиламино)этил)-2Н-индазол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-4-бром-1Н-индазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,393 ммоль), NaH (15 мг, 0,625 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (120 мг, 0,515 ммоль).

Стадия В. Пример 28.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-4-бром-2-(2-(диметиламино)этил)-2Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,061 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D с применением LiOH (5 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,631 мин, MS (ES) 770,2 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,98 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,13 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,98 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,13-1,99 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (quint, J=8,0 Гц, 2H).

Пример 29.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 727,2 (M+H).

Пример 30.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-1-[2-(диметиламино)этил]индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 30%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 12, с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль), NaH (30 мг, 1,25 ммоль), HBr-соли 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (130 мг, 0,56 ммоль) и триметилсилилдиазометана (2,0 М в Et_2O , 0,1 мл, 0,2 ммоль).

Стадия В. Пример 30.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 40%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,061 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D с применением LiOH (5 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,656 мин, MS (ES) 770,3 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,25 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,97 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,08 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,98 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,83-3,70 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,96-1,83 (m, 5H).

Пример 31.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-4-карбоксилата.

К раствору метил-6-бром-1Н-индол-4-карбоксилата (200 мг, 0,79 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (38 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли (2-

(хлорметокси)этил)триметилсилан (197 мг, 1,2 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (1 мл), затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 89%) в виде бесцветного масла. LCMS: TR=1,939 мин, MS (ES) 384,1 (M+H).

Стадия В. Получение метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (187 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (150 мг, 0,278 ммоль), метил-6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-4-карбоксилата (128 мг, 0,334 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (181 мг, 0,556 ммоль). LCMS: TR=2,461 мин, MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия С. Получение метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1Н-индол-4-карбоксилата.

Смесь метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-4-карбоксилата (170 мг, 0,202 ммоль), TBAF (2,0 мл, 2,0 ммоль) нагревали до 100°C под воздействием микроволнового излучения в Biotage Initiator в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (5 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2).

Объединенный органический раствор концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 56%). LCMS: TR=2,065 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Стадия D. Пример 31.

К раствору метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1Н-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaNH (4,5 мг, 0,11 ммоль), затем перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 4-(2-бромэтил)морфолин (16 мг, 0,084 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (0,5 мл), подкисляли с помощью TFA и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 80% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (9,8 мг, 43%). LCMS: TR=1,670 мин, MS (ES) 811,3 (M+H).

Пример 32.

4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-(метилсульфонил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии А примера 31, с применением метил-4-бром-1Н-индол-6-карбоксилата. MS (ES) 384,1 (M+H).

Стадия В. Получение метил-4-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для стадии В примера 31 с заменой метил-6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-4-карбоксилата на метил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-6-карбоксилат.

MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия С. Получение метил-4-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (50 мг, 59%) получали в соответствии с процедурой для стадии С примера 31 с применением метил-4-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-6-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль) и TBAF (0,593 мл, 0,593 ммоль). LCMS: TR=2,056 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Стадия D. Пример 32.

К раствору метил-4-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1Н-индол-6-карбоксилата (25 мг, 0,035 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4,21 мг, 0,105 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли MsCl (8,20 мкл, 0,11 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную

смесь концентрировали, и остаток растворяли в THF (0,3 мл) и LiOH (0,2 мл, 2н.), затем перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 40 до 90% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS: TR=1,979 мин, MS (ES) 775,9 (M+H).

Пример 33.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 42%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 703,2 (M+H).

Пример 34.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

К раствору метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (6 мкл, 0,04 ммоль), а затем хлорид диметилкарбаминовой кислоты (4 мкл, 0,04 ммоль), затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали в CH₂Cl₂ (3×5 мл), высушивали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 66%). LCMS: TR=1,761 мин, MS (ES) 829,3 (M+H).

Пример 35.

(R)-2-Хлор-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 88%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-2-хлорбензоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 693,2 (M+H).

Пример 36.

4-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-2-метилиндазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D, с применением LiOH (5 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,873 мин, MS (ES) 713,1 (M+H).

Пример 37.

5-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота.

К раствору 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли метил-5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (15 мг, 0,1 ммоль), HBTU (76 мг, 0,2 ммоль), триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. К смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na₂SO₄) и концентрировали. К раствору неочищенного продукта в DMF (3 мл) добавляли 1,3-дибромпропан (42 мкл, 0,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч, фильтровали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na₂SO₄) и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 52%). LCMS: TR=2,088 мин, MS (ES) 650,2 (M+H).

Пример 38.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(4-(фенэтилсульфонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

К раствору метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (6 мкл, 0,04 ммоль), а затем 2-фенилэтан-1-сульфонилхлорид (8 мг, 0,04 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×5 мл), высушивали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 92%). LCMS: TR=1,959 мин, MS (ES) 926,3 (M+H).

Пример 39.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-этил-индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-этил-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (44 мг, 39%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 12, с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль) и этилбромаида (85 мг, 0,78 ммоль).

Стадия В. Пример 39.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-этил-1Н-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,071 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,977 мин, MS (ES) 727,2 (M+H).

Пример 40.

4-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-[2-(диметиламино)этил]индазол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индазол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 55%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 12, с применением метил-4-бром-1Н-индазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,393 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (120 мг, 0,515 ммоль).

Стадия В. Пример 40.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,061 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,666 мин, MS (ES) 770,3 (M+H).

Пример 41.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 48%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3-этил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-5-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 726,2 (M+H).

Пример 42.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметил-фенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-2-[2-(диметиламино)этил]индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-2-(2-(диметиламино)этил)-2Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 10%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 12, с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль), гидроксида натрия (30 мг, 1,25 ммоль), HBr-соли 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (130 мг, 0,56 ммоль).

Стадия В. Пример 42.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-2-(2-(диметиламино)этил)-2Н-индазол-4-карбоксилата (13 мг, 0,039 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,662 мин, MS (ES) 770,2 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,03 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,04 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,96 (t, J=6,3 Гц,

2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (dt, J=25,3, 6,3 Гц, 4H), 3,06 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,79 (q, J=7,9, 7,3 Гц, 2H).

Пример 43.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)изоникотиновая кислота.

К раствору 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (54 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (5 мг, 0,12 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К смеси добавляли метил-2-(бромметил)изоникотинат (28 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.), а затем TBAI (37 мг, 0,1 ммоль), и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D с применением 2 М LiOH (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 88%). LCMS: TR=1,849 мин, MS (ES) 674,2 (M+H).

Пример 44.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1Н-индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (154 мг, 93%) получали с применением процедуры, описанной для стадии А примера 39, с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (110 мг, 0,43 ммоль), (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (110 мг, 0,65 ммоль) и гидрида натрия (10 мг, 0,43 ммоль) и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%).

Стадия В. Получение метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-карбоксилата (32 мг, 0,083 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,0087 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,021 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,15 ммоль).

Стадия С. Пример 44.

Метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-карбоксилат растворяли в TBAF (1,0 М в THF, 3 мл). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч. Добавляли воду (0,5 мл) и LiOH (5 мг, 0,21 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение еще 1 ч. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А, затем очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 20%, две стадии). LCMS: TR=1,837 мин, MS (ES) 699,3 (M+H).

Пример 45.

4-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,849 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (t, J=3,8 Гц, 2H), 3,04 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,13-2,00 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

Пример 46.

2-(6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)уксусная кислота.

К раствору 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли трет-бутил-6-амино-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилат (25 мг, 0,1 ммоль), HBTU (76 мг, 0,2 ммоль), триэтиламин (42 мкл,

0,3 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. К смеси добавляли воду (5 мл), и полученное экстрагировали в CH_2Cl_2 (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. К раствору неочищенного материала в DMF (3 мл) добавляли 1,3-дибромпропан (42 мкл, 0,4 ммоль), Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл), и добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. К смеси добавляли насыщенный водный NaHCO_3 (8 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. К раствору неочищенного продукта в DMF (1 мл) добавляли NaN (5 мг, 0,12 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли этилбромацетат (14 мкл, 0,12 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал подвергали условиям омыления в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 21%). LCMS: TR=2,023 мин, MS (ES) 728,2 (M+H).

Пример 47.

2-((8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(4-(циклопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 58%) получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 38, с применением метил-2-((8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)метил)-6-(пиперазин-1-ил)изоникотината (15 мг, 0,02 ммоль) и циклопропансульфонилхлорида (6 мкл, 0,04 ммоль) с последующим омылением условий в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=1,931 мин, MS (ES) 862,3 (M+H).

Пример 48.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 40%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бром-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 49.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновая кислота Стадия А. Получение метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-6-карбоксилата К раствору метил-3-бром-1Н-индазол-6-карбоксилата (0,27 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли гидрид натрия (10 мг, 0,69 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 5 мин при к.т. Добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (1,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали с помощью H_2O (3×10 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 75%).

Стадия В. Пример 49.

В высушенную пламенем колбу загружали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 мг, 0,5 мол. %), Xantphos (2 мг, 1 мол. %), карбонат цезия (27 мг, 0,084 ммоль), 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-он (30 мг, 0,056 ммоль), метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-6-карбоксилат (24 мг, 0,067 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере аргона и перемешивали в течение 16 ч при 110°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток фильтровали через подушку из диоксида кремния с использованием DCM/MeOH (3/1), затем концентрировали *in vacuo*. К раствору неочищенного метил-3-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилата (0,056 ммоль) в смеси метанола и диоксана (1 мл/2 мл) добавляли гидроксид натрия (0,2 мл, 2 М раствор). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 5 до 95% CH_3CN , 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 36%). LCMS: TR=0,669 мин (способ с применением неполярного растворителя, >99%, ELSD); MS (ES) 812,2 [M+H];

^1H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,41 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (dd,

$J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,92-4,79 (m, 2H), 4,05 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,99-3,95 (m, 4H), 3,85 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 6H), 3,26-3,10 (m, 2H), 3,07 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,12-2,01 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 2H).

Пример 50.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 87%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии В примера 49, путем замены 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она на (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он (30 мг, 0,056 ммоль). LCMS: TR=0,697 мин (способ с применением неполярного растворителя, >99%, ELSD); MS (ES) 812,3 [M+H];

^1H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,41 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,91-4,85 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,51 (m, 4H), 3,39-3,16 (m, 4H), 3,23 (s, 6H), 2,10 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,89 (s, 1,5H), 1,02 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 51.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 84%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-4-бром-1-метил-1H-индол-7-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 712,3 (M+H);

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,79 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,34 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,18 (tr, 2H, $J=8$ Гц), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,30-2,09 (множество перекрывающихся s, tr, 8H), 1,28 (два d, 3H, $J=8$ Гц).

Пример 52.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 84%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-7-бром-1-метил-1H-индол-4-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 712,3 (M+H);

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,75 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,35 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (tr, 2H, $J=8$ Гц), 3,78 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,30-2,18 (множество перекрывающихся s, tr, m, 10H), 1,28 (два d, 3H, $J=8$ Гц).

Пример 53.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,0 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,014 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 54.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-2-метил-2H-индазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,3 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-2-метил-2H-индазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,066 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 55.

7-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой соче-

тания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она и метил-7-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 712,3 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=12,0, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 4,00 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,15-2,03 (m, 2H), 2,05 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,8-1,6 (m, 2H).

Пример 56.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (74 мг, 26%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (200 мг, 0,784 ммоль), NaN (36 мг, 1,5 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолина (225 мг, 1,16 ммоль).

Стадия В. Пример 56.

Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 19%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индазол-4-карбоксилата (30 мг, 0,081 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,783 мин, MS (ES) 811,9 (M+H).

Пример 57.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (42 мг, 15%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилата (200 мг, 0,784 ммоль), NaN (36 мг, 1,5 ммоль) и 4-(2-бромэтил)морфолина (225 мг, 1,16 ммоль).

Стадия В. Пример 57.

Указанное в заголовке соединение (5,4 мг, 14%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-4-карбоксилата (30 мг, 0,081 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,726 мин, MS (ES) 812,3 (M+H).

Пример 58.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразола.

К раствору 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (6,456 г, 28,67 ммоль) в DMF (57 мл) добавляли NaN (1,72 г, 43,0 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (6,59 мл, 37,28 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), затем гасили с помощью H₂O (50 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке продукта (5,23 г, 52%). LCMS: TR=1,318 мин, MS (ES) 353,2 (M+H).

Стадия В. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (1,76 г, 3,55 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразола (1,50 г, 4,26 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,250 г, 0,178 ммоль) и K₂CO₃ (1,47 г, 10,65 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (4 мл) облучали микроволновым излучением при 140°C в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-70%) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (1,60 г, 70%). LCMS: TR=1,30 мин, MS (ES) 644,2 (M+H).

Стадия С. Получение этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-

диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (150 мг, 0,233 ммоль) и 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (66,2 мг, 0,279 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (12 мг, 0,30 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, добавляли насыщенный водный NH₄Cl (20 мл) для гашения реакционной смеси. Смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-30%) с получением указанного в заголовке продукта. LCMS: TR=2,232 мин, MS (ES) 801,4 (M+H).

Стадия D. Получение этил-1-(3-аминопропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (115 мг, 0,143 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,055 мл, 0,717 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным вод. NaHCO₃ (5 мл), смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3). Объединенный органический раствор высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,288 мин, MS (ES) 701,4 (M+H).

Стадия E. Получение 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она.

К раствору этил-1-(3-аминопропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,142 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли K₂CO₃ (98 мг, 0,712 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, MeOH/DCM=градиент 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 79%, две стадии). LCMS: TR=1,617 мин, MS (ES) 655,3 (M+H).

Стадия F. Получение метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (74 мг, 0,113 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (36,3 мг, 0,135 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,0023 ммоль), Xantphos (3,9 мг, 0,0068 ммоль) и Cs₂CO₃ (74 мг, 0,23 ммоль). LCMS: TR=1,807 мин, MS (ES) 842,4 (M+H).

Стадия G. Пример 58.

Смесь метил-6-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (32 мг, 0,038 ммоль) и TBAF (380 мкл, 0,380 ммоль) нагревали до 100°C под воздействием микроволнового излучения в Biotage Initiator в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 40 до 85% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 60%). LCMS: TR=1,852 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 59.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,2 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,984, 2,014 мин, MS (ES) 713,2 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,22-8,11 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 1H), 6,53 (s, 1,3H), 6,50 (s, 0,7H), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,14 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,96-3,82 (m, 5H), 3,58-3,20 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,19-2,15 (m, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,03 (s, 0,7H), 2,02 (s, 0,3H), 1,98 (s, 2H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 0,6H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 1,4H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 0,3H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 0,7H).

Пример 60.

Метил-8-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она, метил-8-бром-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбоксилата. MS (ES) 731,3 (M+H).

Пример 61.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-5-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата.

К раствору метил-4-амино-3-бром-5-гидроксibenзоата (250 мг, 1,02 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли дибромэтан (350 мг, 1,9 ммоль) и K₂CO₃ (300 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 20 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (40 мл, 1:1), отделяли органический слой, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 32%).

Стадия В. Получение метил-5-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-5-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата (45 мг, 0,17 ммоль), гидрида натрия (9 мг, 0,38 ммоль) и метилиодида (40 мг, 0,28 ммоль).

Стадия С. Пример 69.

Указанное в заголовке соединение (2,3 мг, 7%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата (25 мг, 0,087 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0044 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,953 мин, MS (ES) 729,9 (M+H).

Пример 62.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-4-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксибензойная кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-метоксибензоата.

Указанное в заголовке соединение (43 мг, 27%) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для стадии А примера 66, с применением метил-3-бром-4-гидрокси-5-метоксибензоата (100 мг, 0,381 ммоль), Cs₂CO₃ (200 мг, 0,615 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (130 мг, 0,543 ммоль).

Стадия В. Пример 62.

Неочищенный метил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-5-метоксибензоат получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-3-бром-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-метоксибензоата (30 мг, 0,068 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль). К раствору неочищенного продукта в THF (3 мл) добавляли TBAF (1,0 М, 0,05 мл, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, затем разбавляли в DCM/H₂O (10 мл, 1:1), экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток подвергали общей процедуре D с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 7%). LCMS: TR=1,858 мин, MS (ES) 749,2 (M+H).

Пример 63.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 87%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бром-1-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,083 мин, MS (ES) 709,2 (M+H).

Пример 64.

2-(1,2-Бензоксазол-6-ил)-8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-6-бромбензо[d]изоксазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,078 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 м, 0,153 ммоль). LCMS: TR=1,995 мин, MS (ES) 656,2 (M+H).

Пример 65.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-4-[2-(2-фторфенокси)этокси]-5-метоксибензойная кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-4-(2-(2-фторфенокси)этокси)-5-метоксибензоата.

Указанное в заголовке соединение (101 мг, 66%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 1 примера 66, с применением метил-3-бром-4-гидрокси-5-метоксибензоата (100 мг, 0,381 ммоль), 1-(2-бромэтокси)-2-фторбензола (120 мг, 0,547 ммоль) и Cs₂CO₃ (200 мг, 0,615 ммоль).

Стадия В. Пример 65.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 13%) получали в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре А, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-3-бром-4-(2-(2-фторфенокси)этокси)-5-метоксибензоата (30 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 м, 0,153 ммоль) с последующим применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,051 мин, MS (ES) 842,8 (M+H).

Пример 66.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-5-метокси-4-(2-фенилэтокси)бензойная кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-5-метокси-4-фенэтоксибензоата.

К раствору метил-3-бром-4-гидрокси-5-метоксибензоата (100 мг, 0,381 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (200 мг, 0,615 ммоль), а затем (2-бромэтил)бензол (100 мг, 0,541 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C до завершения реакции, что определяли посредством LCMS. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли в DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл), и объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 57%).

Стадия В. Пример 66.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 27%) получали в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре А, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-3-бром-5-метокси-4-фенэтоксибензоата (25 мг, 0,068 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 м, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,230 мин, MS (ES) 809,2 (M+H).

Пример 67.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-4-(3-гидроксипропокси)-5-метоксибензойная кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-метоксибензоата.

Указанное в заголовке соединение (107 мг, 64%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 66, с заменой (2-бромэтил)бензола на (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (130 мг, 0,514 ммоль).

Стадия В. Пример 67.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 14%) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для стадии В примера 62, с заменой метил-3-бром-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-метоксибензоата на метил-3-бром-4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-метоксибензоат (30 мг, 0,069 ммоль). LCMS: TR=1,847 мин, MS (ES) 763,3 (M+H).

Пример 68.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процеду-

ры D. LCMS: TR=1,992 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Пример 69.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (54 мг, 0,1 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (32 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002 ммоль), Xantphos (3,5 мг, 0,006 ммоль) и Cs₂CO₃ (49 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,043 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 70.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий С-Е примера 58, с применением этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата и 2,2-диоксида трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата. MS (ES) 656,2 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (50 мг, 0,076 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (25 мг, 0,092 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,4 мг, 0,0015 ммоль), Xantphos (2,7 мг, 0,0046 ммоль) и Cs₂CO₃ (49 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,011 мин, MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия С. Пример 70.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 66%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии G примера 58, с применением метил-(R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (30 мг, 0,036 ммоль) и TBAF (356 мкл, 0,356 ммоль). LCMS: TR=1,893 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 71.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 59%, две стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий В-С примера 70, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (50 мг, 0,076 ммоль) и метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата (25 мг, 0,092 ммоль). LCMS: TR=1,895 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 72.

4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий F-G примера 58, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она и метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата. LCMS: TR=1,843 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 73.

5-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-3-гидрокси-1,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 82%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилата (10 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,841 мин, MS (ES) 679,2 (M+H).

Пример 74.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (73 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метилиндол-7-карбоксилата (50 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaN (14 мг, 0,34 ммоль) и MeI (21 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,646 мин, MS (ES) 268,1 (M+H).

Стадия В. Пример 74.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,038 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 75.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 87%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,092 мин, MS (ES) 712,2 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,09 (td, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,48 (dd, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,98 (dt, J=6,4, 3,4 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,40-3,15 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,04 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 76.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,003 мин, MS (ES) 712,3 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (dd, J=3,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87-7,71 (m, 2H), 7,57 (dd, J=9,4, 1,9 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,48 (dd, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,99 (tt, J=6,4, 3,2 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,23 (dt, J=13,4, 7,4 Гц, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,07 (dd, J=12,7, 6,0 Гц, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,19-0,93 (m, 3H).

Пример 77.

(P,R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота (отделенный атропоизомер А).

Образец примера 91 разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA, время градиентного элюирования: 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого атропоизомера (13 мг, 37%). LCMS: TR=1,970 мин, MS (ES) 712,0 (M+H).

Пример 78.

(M,R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота (отделенный атропоизомер В).

Образец примера 91 разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN градиент от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA, время градиентного элюирования: 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде второго элюируемого атропоизомера (11 мг, 31%). LCMS: TR=1,989 мин, MS (ES) 712,0 (M+H).

Пример 79.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг,

0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,041 мин, MS (ES) 712,3 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=2,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (dt, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,49 (dd, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,99 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,40-3,13 (m, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,07 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,05 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 80.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,942 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Пример 81.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил))-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 70%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил))-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,968 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Пример 82.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-метоксиэтил)индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата.

К раствору метил-6-бром-1H-индазол-4-карбоксилата (200 мг, 0,79 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaNH (40 мг, 1,63 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (165 мг, 1,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили MeOH при -78°C , затем разбавляли с помощью DCM/ H_2O (60 мл, 1:1), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл), объединяли органические фракции, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/ EtOAc =0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 16%).

Стадия В. Пример 82.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 11%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,064 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,948 мин, MS (ES) 757,3 (M+H).

Пример 83.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-этил-1H-индол-7-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-этил-1H-индол-7-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метилиндол-7-карбоксилата (70 мг, 0,40 ммоль), NBS (71 мг, 0,40 ммоль), NaNH (20 мг, 0,48 ммоль) и этилийодида (38 мкл, 0,48 ммоль). LCMS: TR=1,731 мин, MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия В. Пример 83.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-этил-1H-индол-7-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,135 мин, MS (ES) 726,3 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,44 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,48 (dd, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 4,43-4,26 (m, 2H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m,

2H), 2,04 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,26 (td, J=7,1, 1,4 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 84.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D.

LCMS: TR=2,018 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 85.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]диазепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 12%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]диазепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1Н-индазол-7-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,934 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 86.

8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]диазепино[1,2-а]индол-1-он.

Стадия А. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Смесь этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,050 ммоль), (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (10 мг, 0,068 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), дициклогексил(2-(фенантрен-9-ил)фенил)фосфана (6 мг, 0,014 ммоль) и фосфата калия (30 мг, 0,142 ммоль) продували с помощью Ag в течение 5 мин, затем добавляли толуол (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли в DCM/H₂O (10 мл, 1:1), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор, концентрировали in vacuo и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 88%).

Стадия В. Получение этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-1Н-индол-2-карбоксилата (96 мг, 0,18 ммоль) и 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (50 мг, 0,21 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NaH (6 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А, а затем очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 57%).

Стадия С. Пример 86.

К раствору этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-1Н-индол-2-карбоксилата (72 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксанах, 0,5 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т., затем концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли K₂CO₃ (50 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 50°C. За этим следовала обработка, описанная в общей процедуре сочетания А, а затем очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 59%). LCMS: TR=2,317 мин, MS (ES) 535,2 (M+H).

Пример 87.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-этил-1Н-индазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-этил-1Н-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,070 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и карбоната цезия (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,036 мин, MS (ES) 727,2 (M+H).

Пример 88.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 84%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,031 мин, MS (ES) 712,3 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,48 (dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,99 (td, J=6,4, 2,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,39-3,15 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 89.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (36 мг, 49%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-3-бром-1H-индол-6-карбоксилата (51 мг, 0,20 ммоль), гидрида натрия (10 мг, 0,24 ммоль), 4-(2-хлорэтил) морфолина (36 мг, 0,24 ммоль) и KI (40 мг, 0,24 ммоль). LCMS: TR=1,515 мин, MS (ES) 367,1 (M+H).

Стадия В. Пример 89.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 20%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоксилата (19 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,719 и 1,745 мин, MS (ES) 810,9 (M+H).

Пример 90.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-этил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-5-бром-4-этил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоксилата.

К раствору метил-4-амино-3-бром-5-гидроксibenзоата (250 мг, 1,02 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaHCO₃ (150 мг, 1,8 ммоль) и хлорацетилхлорид (170 мг, 1,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и нагревали до к.т. Добавляли K₂CO₃ (150 мг, 1,1 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 65°C, затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (40 мл, 1:1) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением метил-5-бром-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоксилата (86 мг, 30%). Продукт (40 мг, 0,14 ммоль) растворяли в DMF (3 мл), добавляли NaH (7 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. и добавляли EtBr (30 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т., затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, Hex/EtOAc=градиент 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 65%).

Стадия В. Пример 90.

Указанное в заголовке соединение (1 мг, 4%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-5-бром-4-этил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоксилата (20 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (35 мг, 0,107 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,034 мин, MS (ES) 757,8 (M+H).

Пример 91.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(2,6-диметилфенил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2-ил)-1-метилиндол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,6-диметилфенил)-2,3,4,5-

тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,037 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (35 мг, 0,107 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,531 мин, MS (ES) 708,3 (M+H).

Пример 92.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-изопропилиндазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-изопропил-1H-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (43 мг, 18%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 82, с заменой 1-бром-2-метоксиэтана на 2-бромпропан (190 мг, 1,54 ммоль).

Стадия В. Пример 92.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, 15%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-изопропил-1H-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,067 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,048 мин, MS (ES) 741,3 (M+H).

Пример 93.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (19 мг, 38%, две стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий В-С примера 70, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (50 мг, 0,076 ммоль) и метил-6-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (23 мг, 0,084 ммоль). LCMS: TR=1,859 мин, MS (ES) 699,2 (M+H).

Пример 94.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (138 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (100 мг, 0,184 ммоль), метил-6-бром-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-4-карбоксилата (78 мг, 0,20 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (121 мг, 0,37 ммоль). MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия В. Получение метил (R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-4-карбоксилата.

Смесь метил-(R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-4-карбоксилата (138 мг, 0,164 ммоль), TBAF (0,819 мл, 0,819 ммоль) в THF (1 мл) нагревали при 100°C под воздействием микроволнового излучения в Biotage Initiator в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили H₂O (5 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенный органический раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент MeOH/DCM=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. LCMS: TR=2,115 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Стадия С. Пример 94.

К раствору метил-(R)-6-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-4-карбоксилата (40 мг, 0,056 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (4,5 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 4-(2-бромэтил)морфолин (22 мг, 0,11 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (0,5 мл) и подкисляли с помощью TFA, затем концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 85% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 30%). LCMS: TR=1,714 мин, MS (ES) 811,3 (M+H).

Пример 95.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 56%, две стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий В-С примера 70, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-

диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (50 мг, 0,076 ммоль) и метил-6-бром-1-метил-1Н-индазол-4-карбоксилата (23 мг, 0,084 ммоль). LCMS: TR=1,859 мин, MS (ES) 699,2 (M+H).

Пример 96.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 58%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий А-С примера 94, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-6-карбоксилата. LCMS: TR=1,735 мин, MS (ES) 811,3 (M+H).

Пример 97.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-метил-2Н-индазол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,949 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 98.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1Н-индазол-7-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,991 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 99.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-этил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (40 мг, 0,074 ммоль), метил-6-бром-1-этил-1Н-индол-4-карбоксилата (25 мг, 0,089 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,4 мг, 0,0015 ммоль), Xantphos (2,6 мг, 0,0045 ммоль) и Cs₂CO₃ (48 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,220 мин, MS (ES) 740,3 (M+H).

Пример 100.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали вместе с соединением из примера 96 в виде побочного продукта. MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 101.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали вместе с соединением из примера 94 в виде побочного продукта. MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 102.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бромхинолин-2-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,025 мин, MS (ES) 710,2 (M+H);

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (t, J=8,6 Гц, 2H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,96 (ddd, J=9,0, 2,4, 1,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,68-4,46 (m, 2H), 4,26-4,14 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,14 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,90 (s, 1,5H), 1,05 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 103.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-этил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-1-этил-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 7-бром-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,29 ммоль), NaN (26 мг, 0,64 ммоль) и EtI (51 мкл, 0,64 ммоль). LCMS: TR=1,803 мин, MS (ES) 296,1 (M+H).

Стадия В. Пример 103.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), этил-7-бром-1-этил-1Н-индол-3-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,042 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 104.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-этил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-этил-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (76 мг, 95%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-3-бром-1Н-индол-6-карбоксилата (72 мг, 0,28 ммоль), гидроксида натрия (14 мг, 0,34 ммоль) и EtI (28 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,682 мин, MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия В. Пример 104.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-этил-1Н-индол-6-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,064 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 105.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-8-бромхинолин-3-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,010 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 106.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-1Н-индол-4-карбоксилата (50 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaN (14 мг, 0,34 ммоль) и MeI (21 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,414 мин, MS (ES) 268,1 (M+H).

Стадия В. Пример 106.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,936 и 1,963 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Пример 107.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-гидроксиэтил)индазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-6-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-индазол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (73 мг, 23%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 82, с заменой 1-бром-2-метоксиэтана на (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (375 мг, 1,57 ммоль).

Стадия В. Пример 107.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-

4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индазол-4-карбоксилата (30 мг, 0,073 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль). После выделения продукта сочетания неочищенный остаток растворяли в THF (3 мл), и добавляли TBAF (1,0 М, 0,1 мл, 0,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и в дальнейшем использовали для омыления в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=1,786 мин, MS (ES) 742,9 (M+H).

Пример 108.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий В-С примера 70, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-7-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата. MS (ES) 699,2 (M+H).

Пример 109.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (88 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (100 мг, 0,15 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (41 мг, 0,15 ммоль), CuI (1,5 мг, 0,0078 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (2,2 мг, 0,015 ммоль) и K₂CO₃ (42 мг, 0,31 ммоль). MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия В. Пример 109.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии С примера 70, с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата. LCMS: TR=1,900 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 110.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,091 и 2,114 мин, MS (ES) 712,3 (M+H).

Пример 111.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 89%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-3-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 701,3 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,08 (t, J=10,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,93 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,11 (s, 1,5H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,02 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,09 (d, J=5,6 Гц, 3H).

Пример 112.

(R)-2-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 49%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-2-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 701,4 (M+H).

Пример 113.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,076 мин, MS (ES) 712,2 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, J=3,1 Гц, 0,5H), 7,72 (d, J=3,1 Гц, 0,5H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, J=9,7, 5,1 Гц, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,70-6,55 (m, 2H), 4,57-4,40 (m, 1H), 4,37-4,17 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (s, 1,5H), 3,96 (s, 1,5H), 3,62 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,40 (ddt, J=42,4, 13,8, 7,3 Гц, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5H), 2,22 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,11 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 1,5H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 1,5H).

Пример 114.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,084 мин, MS (ES) 712,3 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J=0,9 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,44 (dd, J=13,0, 3,8 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (tt, J=6,3, 2,9 Гц, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,63 (t, J=13,5 Гц, 1H), 3,22 (dt, J=13,2, 7,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 115.

(R)-2-(Бензо[d]изоксазол-6-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (выход 41%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и 6-бромбензо[d] изоксазола. MS (ES) 656,4 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,08 (s, 1,5H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,85 (s, 1,5H), 0,94 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 116.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 70%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,998 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 117.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-этил-2Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-2-этил-2Н-индазол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (54 мг, 48%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 82, с применением метил-7-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль), гидроксида натрия (18 мг, 0,75 ммоль) и EtBr (80 мг, 0,74 ммоль).

Стадия В. Пример 117.

Указанное в заголовке соединение (9,5 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-2-этил-2Н-индазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,071 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,138 мин, MS (ES) 727,3 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (ddd, J=8,4, 3,9, 0,9 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,68-6,62 (m, 2H), 4,84 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,64-4,49 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 4,04 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,96 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,79 (t, J=13,5 Гц, 1H), 3,44 (ddt, J=17,8, 11,7, 6,3 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,28-2,19 (m, 5H), 2,12 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,49 (td, J=7,2, 5,8 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,3 Гц, 1,5H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 118.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-этил-1H-индазол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-1-этил-1H-индазол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 20%) получали посредством той же реакции, что описана для стадии А примера 117.

Стадия В. Пример 118.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-этил-1H-индазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,071 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,058 мин, MS (ES) 727,2 (M+H).

Пример 119.

7-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazеино[1,2-a]индол-2-ил]-1-метилиндол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1 мг, 3%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-a]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,032 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 120.

8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-a]индол-1-он.

Стадия А. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1H-индол-2-карбоксилат (1,647 г, 3,30 ммоль) объединяли с (4,6-диметилпиримидин-5-ил)бороновой кислотой (1,2 г, 7,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,30 г, 0,33 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином (SPhos) (0,406 г, 0,990 ммоль) в 30 мл 1:1 THF/толуоле в пробирке для работы под давлением. Смесь обрабатывали K₃PO₄ (1,16 мл, 11,6 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при к.т. с продуванием под Аг. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 24 ч. Смесь охлаждали, выливали в 150 мл EtOAc и перемешивали с 50 мл насыщенного хлорида аммония. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент EtOAc/DCM=0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (970 мг, 56%) в виде янтарно-желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,6, 0,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,33 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,97 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,28 (dd, J=8,1, 6,8 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 3H);

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 165,98, 161,85, 157,76, 156,71, 137,03, 134,32, 130,42, 127,16, 127,11, 126,11, 124,93, 124,67, 121,97, 118,44, 114,45, 67,35, 61,10, 30,24, 22,26, 21,21, 20,96, 14,32.

Стадия В. Получение этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (500 мг, 0,952 ммоль) и 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (300 мг, 1,26 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaNH (60 мг, 1,50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (60 мл, 1:1), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл), и объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (525 мг, 81%).

Стадия С. Пример 120.

К раствору этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата в диоксане (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 3,0 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч

при к.т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и неочищенный остаток поглощали в MeOH (30 мл). Добавляли K₂CO₃ (300 мг, 2,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и промывали с помощью H₂O (30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент CH₂Cl₂/метанол=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (243 мг, 58%). LCMS: TR=1,947 мин, MS (ES) 537,3 (M+H).

Пример 121.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (19 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-Н,Н'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,024 мин, MS (ES) 713,2 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57-7,98 (m, 1H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, J=12,1, 7,1 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,6, 4,6 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,74-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,79 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,76 (s, 1,5H), 1,05 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 122.

7-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-этил-1Н-индазол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-1-этил-1Н-индазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (42 мг, 37%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 82, с применением метил-7-бром-1Н-индазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль), NaN (18 мг, 0,75 ммоль) и EtBr (80 мг, 0,74 ммоль).

Стадия В. Пример 137.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-этил-1Н-индазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,033 мин, MS (ES) 727,2 (M+H).

Пример 123.

7-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-1-метил-1Н-индазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (64 мг, 61%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 82, с применением метил-7-бром-1-метил-1Н-индазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,392 ммоль), NaN (18 мг, 0,75 ммоль) и MeI (75 мг, 0,52 ммоль).

Стадия В. Пример 123.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, 15%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,926 мин, MS (ES) 712,9 (M+H).

Пример 124.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-метил-2Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-2-этил-2Н-индазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 26%) получали посредством той же реакции, что описана для стадии А примера 122.

Стадия 2. Пример 124.

Указанное в заголовке соединение (3,9 мг, 12%) получали в соответствии с общей процедурой А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-2-этил-2Н-индазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,895 мин, MS (ES) 726,9 (M+H).

Пример 125.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 11%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,050 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,0055 ммоль), Xantphos (7 мг, 0,012 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,944 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 126.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер А).

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 20%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,052 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,0055 ммоль), Xantphos (7 мг, 0,012 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,944 мин, MS (ES) 713,2 (M+H). Указанное в заголовке соединение разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 90% CH₃CN, 0,1% TFA) в ходе осуществления конечной стадии очистки с получением отделенного атропоизомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 127.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер В).

Указанное в заголовке соединение разделяли вместе с соединением из примера 141 как отделенный атропоизомер (2-я фракция). MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 128.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (1,4 мг, 0,034 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. при к.т. Добавляли 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пиран (5,5 мг, 0,031 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-70%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 88%) в виде белой пены. LCMS: TR=2,107 мин, MS (ES) 810,3 (M+H).

Стадия В. Пример 128.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой для омыления D с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,025 ммоль). LCMS: TR=2,124 мин, MS (ES) 796,3 (M+H).

Пример 129.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 109, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата. LCMS: TR=1,872 мин, MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 130.

6-[8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 6%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,067 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010

ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,012 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 131.

6-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-изопропилиндазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 23%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-изопропил-1Н-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,067 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,119 мин, MS (ES) 741,3 (M+H).

Пример 132.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-2-метилиндазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,050 ммоль), метил-4-бром-2-метил-2Н-индазол-3-карбоксилата (25 мг, 0,074 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 0,0055 ммоль), Xantphos (7 мг, 0,012 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,940, 1,971 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 133.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-2-метилиндазол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер А).

Указанное в заголовке соединение разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 30 до 90% CH_3CN , 0,1% TFA) в ходе осуществления конечной стадии очистки с получением отделенного атропиомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=1972 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 134.

(R)-2-(4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия А. Получение трет-бутил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), трет-бутил-4-бром-1Н-индол-1-карбоксилата (18 мг, 0,06 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,453 мин, MS (ES) 754,30 (M+H).

Стадия В. Пример 134.

К раствору трет-бутил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (35 мг, 0,046 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. К смеси добавляли насыщенный водный NaHCO_3 (8 мл) и экстрагировали в DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na_2SO_4), выпаривали. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли NaNH (5 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.), затем перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К смеси добавляли этилбромацетат (14 мкл, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток подвергали омылению с применением общей процедуры D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 45%). LCMS: TR=1,748 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 135.

(R)-2-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 43%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата с последующим омылением с применением общей проце-

дуры D. MS (ES) 700,4 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 9,00 (dd, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,37-4,19 (m, 3H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,76 (d, J=8,8 Гц, 3H), 3,36-3,15 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,09-2,05 (m, 2H), 2,08 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,87 (s, 1,5H), 0,95 (dd, J=9,2, 6,8 Гц, 3H).

Пример 136.

2-(4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-a]индол-7-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия А. Получение 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-a]индол-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий F-G примера 58, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-a]индол-1-она и анилина. MS (ES) 601,2 (M+H).

Стадия В. Пример 136.

К раствору 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-a]индол-1-она (0,05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaH (0,08 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли метил-2-хлорацетат (0,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т., затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт реакции затем омыляли и очищали в соответствии с процедурой, описанной в общей процедуре D, с получением указанного в заголовке соединения (выход 71%). MS (ES) 659,2 (M+H).

Пример 137.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (7,25 мг, 0,056 ммоль) в толуоле (932 мкл) добавляли 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (140 мкл, 0,056 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, DCM/MeOH=градиент 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 65%). LCMS: TR=1,901 мин, MS (ES) 823,3 (M+H).

Стадия В. Пример 137.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,018) и метил-6-(бромметил)никотината. LCMS: TR=1,740 мин, MS (ES) 809,4 (M+H).

Пример 138.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)хинолин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 66%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она и метил-6-бромхинолин-8-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 710,2 (M+H);

¹H ЯМР (MeOH-d₃) δ 9,12 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₁=5 Гц), 9,90 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₁=5 Гц), 8,81 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8 Гц), 7,32 (d, 1H, J=8 Гц), 6,63 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,87 (множество s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,23-2,02 (множество s и m, 8H), 1,18-1,16 (два d, 3H, J=8 Гц).

Пример 139.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 78%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она и метил-6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES)

699,2 (M+H).

Пример 140.

(3R,4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (выход 74%) получали в соответствии с теми же процедурами, что описаны в примере 24, с заменой 2,2-диоксида трет-бутил-(R)-4-этил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата на 2,2-диоксид трет-бутил-(4R,5S)-4,5-диметил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата. MS (ES) 553,4 (M+H);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,70 (d, 1H, J=8 Гц), 7,29 (d, 1H, J=8 Гц), 6,64 (s, 2H), 5,82 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 6H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,17 (перекрывающиеся tr и множество s, 8H), 1,21 (d, 0,75H, J=8 Гц), 1,19 (d, 0,75H, J=8 Гц), 1,05 (d, 1,5H, J=8 Гц), 1,03 (d, 1,5H, J=8 Гц), 0,88 (d, 0,75H, J=8 Гц), 0,82 (d, 0,75H, J=8 Гц).

Пример 141.

3-((3R,4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 62%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (3R,4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бромбензоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 673,2 (M+H).

Пример 142.

4-((3R,4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 73%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (3R,4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бромбензоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 673,3 (M+H).

Пример 143.

6-((3R,4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 8%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (3R,4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-3,4-диметил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 144.

2-(4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-2-(хинолин-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-7-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 55%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий А и В примера 136, путем замены анилина на 8-бромхинолин. MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 145.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата.

Смесь этил-7-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (200 мг, 0,71 ммоль), метилбороновой кислоты (57,9 мг, 0,97 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (79 мг, 0,193 ммоль), K₃PO₄ (253 мг, 1,29 ммоль) и PdOAc₂ (22 мг, 0,097 ммоль) дегазировали в течение 10 мин. в атмосфере Ar. Добавляли толуол (1,5 мл) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 99%). LCMS: TR=1,558 мин, MS (ES) 218,2 (M+H).

Стадия В. Получение этил-3-бром-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата (140 мг, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (115 мг, 0,64 ммоль) при 0°C. Через 1 ч. реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенный органический раствор промывали с помощью H₂O (20 мл), высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. Пример 145.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 50%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-

триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (50 мг, 0,093 ммоль), этил-3-бром-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата (33 мг, 0,11 ммоль), CuI (0,9 мг, 0,005 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (1,3 мг, 0,0093 ммоль) и K₂CO₃ (26 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,018 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 146.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 60%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий А и В примера 137, с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (18 мг, 0,14 ммоль). MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 147.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]хинолин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12,7 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бромхинолин-8-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,008 мин, MS (ES) 708,3 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,20 (s, 1H), 9,00 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 8,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,32 (dd, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,99 (h, J=6,4 Гц, 5H), 3,77 (dt, J=14,2, 5,7 Гц, 1H), 3,20 (dt, J=12,5, 7,4 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,21 (quint, J=6,0 Гц, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H).

Пример 148.

5-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]нафталин-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,3 мг, 25%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бром-1-нафтаата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,107 мин, MS (ES) 707,2 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,14 (s, 1H), 9,05 (t, J=9,7 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=7,3, 4,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=10,0 Гц, 0,5H), 7,91 (d, J=10,0 Гц, 0,5H), 7,81 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (dt, J=15,9, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (q, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=10,0 Гц, 0,5H), 7,36 (dd, J=11,5, 8,0 Гц, 1,5H), 6,60 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,42 (dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 4,01 (q, J=6,0 Гц, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 2,48 (s, 1,5H), 2,46 (s, 1,5H), 2,31 (s, 9H), 2,22 (h, J=7,5 Гц, 2H), 1,31 (d, J=3,9 Гц, 1,5H), 1,29 (d, J=3,9 Гц, 1,5H).

Пример 150.

8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(хинолин-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 109, с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она и 8-бромхинолина. MS (ES) 698,2 (M+H).

Пример 151.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]нафталин-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 19%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-5-бром-1-нафтаата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,079 мин, MS (ES) 707,2 (M+H).

Пример 152.

6-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,1 мг, 25%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-

диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,075 мин, MS (ES) 710,2 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,15 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,41 (dd, J=13,0, 3,6 Гц, 1H), 4,00 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,60 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,20 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 153.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (16,3 мг, 49%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,061 мин, MS (ES) 710,2 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,25 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 4H), 4,01 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,18 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 2,23 (dd, J=10,0, 4,5 Гц, 2H), 1,73 (s, 2H).

Пример 154.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,7 мг, 17%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-8-бром-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,975 мин, MS (ES) 715,2 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,25 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 4H), 4,01 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,18 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 2,23 (dd, J=10,0, 4,5 Гц, 2H), 1,73 (s, 2H).

Пример 155.

6-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-6-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,960 мин, MS (ES) 711,3 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,51 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,02 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,83 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (dd, J=8,3, 6,5 Гц, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,20 (s, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H).

Пример 156.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,5 мг, 23%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением 8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и Cs₂CO₃ (50 мг, 0,153 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,964 мин, MS (ES) 710,2 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (ddd, J=8,8, 4,1, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=24,7, 8,6 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,65 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4,01 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,21 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,25 (quint, J=6,0 Гц, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H).

Пример 157.

(R)-2-(7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой соче-

тания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-2-хлорхинолин-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,323 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 158.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-пропил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение пропил-3-бром-1-пропил-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (56 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 1Н-индол-5-карбоновой кислоты (46 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaH (25 мг, 0,62 ммоль) и 1-йодпропана (61 мкл, 0,48 ммоль). LCMS: TR=1,761 мин, MS (ES) 324,2 (M+H).

Стадия В. Пример 158.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), пропил-3-бром-1-пропил-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-*N,N'*-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,104 мин, MS (ES) 740,2 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,62 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,48 (dt, J=12,7, 3,2 Гц, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,44-3,10 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,80 (h, J=7,4 Гц, 2H), 1,09 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,88 (td, J=7,4, 2,7 Гц, 3H).

Пример 159.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер А).

Стадия А. Получение 7-бром-5-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 7-бром-5-метил-1Н-индола (300 мг, 1,43 ммоль) в DMF (1 мл) по каплям добавляли TFAA (0,24 мл, 1,71 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенный органический раствор высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в H_2O (1 мл) и добавляли NaOH (200 мг, 5,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, затем нейтрализовали с помощью HCl (бн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×2). Объединенный органический раствор высушивали, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 20 до 80% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 30%). LCMS: TR=1,252 мин, MS (ES) 254,1 (M+H).

Стадия В. Получение метил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору 7-бром-5-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,394 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaH (38 мг, 1,57 ммоль) при 0°C. Через 15 мин добавляли MeI (0,098 мл, 1,574 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (3 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенный органический раствор высушивали, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. Его применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия С. Пример 159.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (200 мг, 0,37 ммоль), метил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата (115 мг, 0,41 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), Xantphos (43 мг, 0,074 ммоль) и Cs_2CO_3 (242 мг, 0,74 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде отделенного атропоизомера в ходе осуществления конечной стадии очистки (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=2,044 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 160.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,7-диметил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 109, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-

она и этил-3-бром-1,7-диметил-1H-индол-5-карбоксилата. MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 161.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,7-диметил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 74%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий А и В примера 137, с применением этил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,7-диметил-1H-индол-5-карбоксилата (34 мг, 0,046 ммоль) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (30 мг, 0,23 ммоль). LCMS: TR=1,767 мин, MS (ES) 823,3 (M+H).

Пример 162.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,5-диметил-1H-индол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер В).

Указанное в заголовке соединение выделяли вместе с примером 159 как отделенный атропоизомер (2-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=2,074 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 163.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 56%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (17 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,994 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 164.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-этил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-3-бром-1-этил-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (51 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 1H-индол-5-карбоновой кислоты (46 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaNH (25 мг, 0,62 ммоль) и EtI (53 мкл, 0,62 ммоль). LCMS: TR=1,756 мин, MS (ES) 296,1 (M+H).

Стадия В. Пример 164.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 94%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), этил 3-бром-1-этил-1H-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,155 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 165.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индазол-7-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,058 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 166.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-изопропил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение изопропил-3-бром-1-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 1H-индол-5-карбоновой кислоты (46 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaNH (25 мг, 0,62 ммоль) и 2-йодпропана (61 мкл, 0,62 ммоль). LCMS: TR=1,765 мин, MS (ES) 324,2 (M+H).

Стадия В. Пример 166.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), изопропил-3-бром-1-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,087 мин, MS (ES) 740,2 (M+H).

Пример 167.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 87%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 713,3 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,83 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,44 (dd, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,09 (s, 1,5H), 2,09-2,03 (m, 2H), 2,00 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,00 (dd, J=6,4, 3,6 Гц, 3H).

Пример 168.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,8 мг, 12%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,056 мин, MS (ES) 710,1 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Гц, 0,7H), 8,21 (d, J=7,9 Гц, 0,3H), 7,79 (s, 0,7H), 7,77 (s, 1,3H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 1,3H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 0,7H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1,3H), 7,00 (d, J=7,6 Гц, 0,7H), 6,62 (s, 1,3H), 6,57 (s, 0,7H), 4,16 (dd, J=13,5, 3,5 Гц, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,54 (dd, J=23,0, 13,2 Гц, 1H), 3,37 (dq, J=14,4, 7,2 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,5 Гц, 1H).

Пример 169.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 90%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 713,3 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,47 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,37-3,16 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,06 (s, 1,5H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 0,99 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 170.

2-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-2-бром-1Н-индол-4-карбоксилата.

К раствору метил-2-оксоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,523 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли POBr₃ (880 мг, 3,05 ммоль) и имидазол (140 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 20%).

Стадия В. Получение метил-2-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-2-бром-1Н-индол-4-карбоксилата, NaNH (6 мг, 0,25 ммоль) и MeI (30 мг, 0,211 ммоль).

Стадия С. Пример 170.

Указанное в заголовке соединение (9,7 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-2-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением

с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,116 мин, MS (ES) 712,1 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,46 (d, J=1,5 Гц, 2H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 1,5H), 3,51 (s, 1,5H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,27 (dtd, J=12,5, 7,3, 5,0 Гц, 1H), 3,19 (dt, J=13,6, 7,4 Гц, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,10 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,93 (s, 1,5H), 1,91 (s, 1,5H), 1,07 (br s, 1,5H), 1,03 (br s, 1,5H).

Пример 171.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 84%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,018 мин, MS (ES) 712,2 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,94 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (td, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,49 (dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,23 (h, J=6,9 Гц, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,07 (q, J=7,1, 6,5 Гц, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,05 (dd, J=6,5, 3,8 Гц, 3H).

Пример 172.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бромхинолин-6-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,816 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 173.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-этилиндол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-этил-1H-индол-3-карбоксилата.

К раствору 4-бром-1H-индол-3-карбоновой кислоты (700 мг, 2,92 ммоль) в THF (20 мл) и MeOH (1 мл) добавляли триметилсилилдиазометан (2,0 М раствор в Et₂O, 1,6 мл, 3,2 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до к.т. Реакционную смесь гасили AcOH, концентрировали in vacuo и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением метил-4-бром-1H-индол-3-карбоновой кислоты (513 мг, выход 69%). Указанное в заголовке соединение (52 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-4-бром-1H-индол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,20 ммоль), NaNH (9 мг, 0,375 ммоль) и EtBr (40 мг, 0,367 ммоль).

Стадия В. Пример 173.

Указанное в заголовке соединение (11,6 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-1-этил-1H-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,071 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,996, 2,029 мин, MS (ES) 726,1 (M+H).

Пример 174.

2-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-2-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 23%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии А примера 170, с применением метил-2-оксоиндолин-5-карбоксилата (100 мг, 0,52 ммоль), POBr₃ (400 мг, 1,4 ммоль), имидазола (100 мг, 1,47 ммоль) и стадии В с применением NaNH (6 мг, 0,25 ммоль) и MeI (30 мг, 0,21 ммоль).

Стадия В. Пример 174.

Указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-2-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-

диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,097 мин, MS (ES) 712,2 (M+H);

^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (ddd, J=8,6, 3,0, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,62 (s, 2H), 6,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (s, 1,5H), 3,68 (s, 1,5H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,44 (dt, J=14,1, 7,3 Гц, 1H), 3,35 (dt, J=13,1, 7,5 Гц, 1H), 2,33 (d, J=1,3 Гц, 6H), 2,26 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,09 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 1,23 (d, J=6,2 Гц, 1,5H), 1,22 (d, J=6,2 Гц, 1,5H).

Пример 175.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 25%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (17 мг, 0,06 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,948 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 176.

3-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,4 мг, 20%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,020 мин, MS (ES) 710,2 (M+H).

Пример 177.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11,2 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,018 мин, MS (ES) 710,2 (M+H);

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,38 (dd, J=13,1, 3,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,62 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 178.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (45 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением этил-7-бром-1H-индол-2-карбоксилата (54 мг, 0,20 ммоль), NaH (10 мг, 0,24 ммоль) и MeI (15 мкл, 0,24 ммоль). LCMS: TR=1,882 мин, MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия В. Пример 178.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), этил-7-бром-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,059 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 179.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (абсолютная конфигурация неизвестна, 6 мг, 17%) выделяли из примера 175 с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA, время градиентного элюирования: 10 мин.) в виде второго элюируемого стереоизомера. LCMS: TR=1,961 мин, MS (ES) 713,2 (M+H).

Пример 180.

2-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-2-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (74 мг, 53%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии А примера 170, с применением метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (100 мг, 0,52 ммоль), POBr₃ (400 мг, 1,39 ммоль) и имидазола (100 мг, 1,47 ммоль), и стадии В с применением NaNH (15 мг, 0,63 ммоль) и MeI (60 мг, 0,42 ммоль).

Стадия В. Пример 180.

Указанное в заголовке соединение (11,9 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-2-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,096 мин, MS (ES) 712,2 (M+H);

¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,6, 6,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,28-4,02 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 1,5H), 3,50 (s, 1,5H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,05 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,88 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,03 (d, J=3,9 Гц, 1,5H), 0,97 (d, J=5, 6 Гц, 1,5H).

Пример 181.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-метоксиэтил)индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 173, с применением метил-4-бром-1Н-индол-3-карбоксилата (50 мг, 0,20 ммоль), NaNH (9 мг, 0,38 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (50 мг, 0,36 ммоль).

Стадия В. Пример 181.

Указанное в заголовке соединение (13,7 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-3-карбоксилата (25 мг, 0,080 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,956, 1,908 мин, MS (ES) 756,1 (M+H).

Пример 182.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (51 мг, выход 97%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 173, с применением метил-4-бром-1Н-индол-3-карбоксилата (50 мг, 0,20 ммоль), NaNH (9 мг, 0,38 ммоль) и MeI (50 мг, 0,35 ммоль).

Стадия В. Пример 182.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,952, 1,988 мин, MS (ES) 712,00 (M+H).

Пример 183.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 184.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-5-бромхинолин-2-карбоксилата с по-

следующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 710,2 (M+H);

¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ (ppm) 8,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,51-3,31 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 1,5H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,17 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 1,31 (s, 3H).

Пример 185.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-2-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-6-бром-2-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,120 мин, MS (ES) 709,0 (M+H).

Пример 186.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-2-нафтойная кислота (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бром-2-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого стереоизомера (абсолютная конфигурация неизвестна). LCMS: TR=2,047 мин, MS (ES) 709,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84-8,65 (m, 1H), 8,16-7,94 (m, 2H), 7,86-7,67 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,49 (td, J=21,2, 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,71-6,49 (m, 2H), 4,50 (qd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 0,75H), 3,92 (s, 1,5H), 3,91 (s, 0,75H), 3,54-3,35 (m, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 0,75H), 2,20 (s, 1,5H), 2,19 (s, 0,75H), 2,11 (s, 0,75H), 2,10 (s, 0,75H), 2,09 (s, 1,5H), 1,40-1,21 (m, 3H).

Пример 187.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-2-нафтойная кислота (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение выделяли вместе с примером 186 в виде второго элюируемого стереоизомера (абсолютная конфигурация неизвестна). MS (ES) 709,0 (M+H).

Пример 188.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 82%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,123 и 2,140 мин, MS (ES) 709,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (t, J=1,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,71-7,56 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,74 (s, 2H), 4,68-4,48 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (ddt, J=41,8, 13,5, 6,4 Гц, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,00 (s, 1,5H), 1,90 (s, 1,5H), 1,05 (dd, J=6,5, 1,6 Гц, 3H).

Пример 189.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бром-1-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,091 мин, MS (ES) 709,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (dd, J=8,9, 3,3 Гц, 1H), 8,27-8,12 (m, 1H), 7,92 (t, J=9,3 Гц, 1H),

7,82-7,76 (m, 1H), 7,75-7,47 (m, 3H), 7,40-7,27 (m, 1H), 6,70 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4,77-4,52 (m, 1H), 4,36-4,09 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,14 (s, 1,5H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,05 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,92 (s, 1,5H), 1,24-1,08 (m, 3H).

Пример 190.

(R)-1-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-2-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (18 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-1-бром-2-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,065 и 2,092 мин, MS (ES) 709,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20-8,05 (m, 2,5H), 8,01 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,91-7,85 (m, 0,5), 7,78 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,74-7,60 (m, 1,5H), 7,58 (d, J=7,6 Гц, 0,5H), 7,33 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6,70 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,40 (dq, J=10,5, 6,2, 5,2 Гц, 1H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,30-3,14 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,16 (s, 1H), 2,13 (s, 0,5H), 2,10 (s, 0,5H), 2,07 (s, 1H), 2,05 (s, 0,5H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,92 (s, 0,5H), 1,87 (s, 1H), 1,32-1,10 (m, 3H).

Пример 191.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 20%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-8-бром-1-нафтоата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,012 мин, MS (ES) 709,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (dd, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,49 (dd, J=13,8, 3,9 Гц, 1H), 4,29-4,10 (m, 1H), 3,95 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,80 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,26-3,04 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,91 (s, 1,5H), 1,17 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 192.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-7-бром-4-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (18 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,094 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

Пример 193.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-5-(трифторметил)индол-3-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1-он (отделенный стереоизомер, 2-ой элюируемый атропоизомер).

Стадия А. Получение 3-бром-1-метил-5-(трифторметил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (61 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 5-(трифторметил)-1H-индола (80 мг, 0,43 ммоль), NBS (100 мг, 0,561 ммоль), NaNH (18 мг, 0,75 ммоль) и MeI (90 мг, 0,63 ммоль).

Стадия В. Пример 193.

Указанное в заголовке соединение (7,6 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-1-метил-5-(трифторметил)-1H-индола (20 мг, 0,072 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 90% CH₃CN, 0,1% TFA) в ходе осуществления конечной стадии очистки с получением отделенного атропоизомера (2-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=2,293. мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 194.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)бензофуран-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (19 мг, 54%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-7-бромбензофуран-2-карбоксилата (13 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,103 мин, MS (ES) 699,0 (M+H).

Пример 195.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 24%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (11 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,069 мин, MS (ES) 669,1 (M+H).

Пример 196.

(R)-5-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)бензофуран-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 83%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-5-бромбензофуран-2-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,130 мин, MS (ES) 699,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=2,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J=8,9, 3,6, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,47 (d, J=11,4 Гц, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,22 (dt, J=13,4, 7,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (d, J=13,1 Гц, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 197.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-изопропил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-изопропил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-4-бром-1H-индол-2-карбоксилата (51 мг, 0,20 ммоль), NaNH (10 мг, 0,24 ммоль) и 2-йодпропана (15 мкл, 0,44 ммоль). LCMS: TR=1,901 мин, MS (ES) 296,0 (M+H).

Стадия В. Пример 197.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 57%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бром-1-изопропил-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,192 и 1,257 мин, MS (ES) 740,1 (M+H).

Пример 198.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (53 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-4-бром-1H-индол-2-карбоксилата (51 мг, 0,20 ммоль), NaNH (10 мг, 0,24 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (32 мкл, 0,24 ммоль). LCMS: TR=1,776 мин, MS (ES) 352,0 (M+H).

Стадия В. Пример 198.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бром-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (21 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением процедуры D. LCMS: TR=2,079 мин, MS (ES) 796,0 (M+H).

Пример 199.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-6-(трифторметил)индол-3-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он (от-

деленный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Стадия А. Получение 3-бром-1-метил-6-(трифторметил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (115 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 6-(трифторметил)-1Н-индола (200 мг, 1,08 ммоль), NBS (240 мг, 1,35 ммоль), NaN (70 мг, 2,92 ммоль) и MeI (220 мг, 1,55 ммоль).

Стадия В. Пример 199.

Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-1-метил-6-(трифторметил)-1Н-индола (20 мг, 0,072 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-Н,Н'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение разделяли с применением обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 30 до 90% CH₃CN, 0,1% TFA) в ходе конечной стадии очистки с получением отдельного атропоизомера (2-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=2,312 мин, MS (ES) 736,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (dd, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,41 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (tt, J=6,2, 3,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,64 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,31 (d, J=2,0 Гц, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (m, 5H), 1,23 (d, J=5,5 Гц, 1H), 1,19 (d, J=5,5 Гц, 2H).

Пример 200.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-5-(трифторметил)индол-3-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (6,9 мг, 26%) выделяли вместе с примером 212 в виде 1-го элюируемого атропоизомера. LCMS: TR=2,267 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 201.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (24 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (51 мг, 0,20 ммоль), NaN (16 мг, 0,40 ммоль) и MeI (26 мкл, 0,40 ммоль). LCMS: TR=1,761 мин, MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия В. Пример 201.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,163 мин, MS (ES) 726,1 (M+H).

Пример 202.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-6-(трифторметил)индол-3-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, 24%) выделяли вместе с примером 200 в виде 1-го элюируемого атропоизомера. LCMS: TR=2,285 мин, MS (ES) 736,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,8, 3,8 Гц, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,09 (s, 4H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,52-3,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,23-2,11 (m, 5H), 1,26 (s, 3H).

Пример 203.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (24 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 4-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (11 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-Н,Н'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,104 мин, MS (ES) 669,1 (M+H).

Пример 204.

Метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилат (отде-

ленный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде первого элюируемого стереоизомера посредством обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA). LCMS: TR=2,146 мин, MS (ES) 726,1 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (dd, J=1,6, 0,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,64 (s, 2H), 4,47 (dd, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,02 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (dd, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 3,41 (ddt, J=37,4, 13,2, 7,4 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 205.

Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (54 мг, 0,1 ммоль), метил-7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (32 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002 ммоль), Xantphos (3,5 мг, 0,006 ммоль) и Cs₂CO₃ (49 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,162 и 2,193 мин, MS (ES) 726,3 (M+H).

Пример 206.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 98%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 3-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбонитрила (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,165 мин, MS (ES) 693,1 (M+H).

Пример 207.

Метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилат (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 27%) выделяли в виде второго элюируемого стереоизомера вместе с примером 204 посредством обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA). LCMS: TR=2,167 мин, MS (ES) 726,1 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,64 (s, 2H), 4,43 (dd, J=12,8, 3,8 Гц, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,02 (tt, J=6,2, 3,3 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (dd, J=12,8, 1,6 Гц, 1H), 3,54-3,23 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 208.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 95%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбонитрила (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=1,214 мин, MS (ES) 693,0 (M+H).

Пример 209.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 3-бром-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила (14 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). MS (ES) 693,2 (M+H).

Пример 210.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 8%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением ((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,074 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,071 мин, MS (ES) 710,1 (M+H).

Пример 211.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-2-(трифторметил)индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-6-карбоксилата.

Смесь метил-4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (125 мг, 0,49 ммоль), 1-(трифторметил)-1λ3-бензо[d][1,2]йодоксол-3(1H)-она (100 мг, 0,54 ммоль) и ацетата меди(I) (5 мг, 0,04 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). Реакционную смесь продували с помощью Ar в течение 5 мин, герметизировали и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением метил-4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-карбоксилата (44 мг, выход 28%). Полученный продукт метилировали в соответствии с общей процедурой сочетания G с применением NaNH (6 мг, 0,25 ммоль) и MeI (40 мг, 0,28 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 61%, две стадии).

Стадия В. Пример 211.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 8%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-4-бром-1-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-6-карбоксилата (28 мг, 0,083 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,187 мин, MS (ES) 780,0 (M+H).

Пример 212.

(S)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (выход 8%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (S)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 213.

5-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]нафталин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-5-бром-2-нафтоата (15 мг, 0,056 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,065 мин, MS (ES) 707,0 (M+H).

Пример 214.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение выделяли в виде отделенного атропоизомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена) из смеси атропоизомеров. MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 215.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение выделяли в виде отделенного атропоизомера (2-я фракция, абсолютная стереохимия не определена) из смеси атропоизомеров. MS (ES) 712,2 (M+H).

Пример 216.

(P,R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение отделяли от диастереомерного (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она с применением обращенно-фазовой HPLC. Абсолютную стереохимию определяли по монокристаллической рентгеновской структуре, $[\alpha]_d^{25} = -138,7$.

Пример 217.

(M,R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение отделяли вместе с примером 216 от диастереомерного (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она с применением обращенно-фазовой HPLC. Абсолютную стереохимию определяли по монокристаллической рентгеновской структуре, $[\alpha]_d^{25} = -182,4$.

Пример 218.

5-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]нафталин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,8 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-5-бром-2-нафтоата (15 мг, 0,057 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,037 мин, MS (ES) 706,9 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,10 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=8,9, 1,1 Гц, 1H), 7,89 (dt, J=17,6, 8,8 Гц, 1,5H), 7,74 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 0,5 Гц), 7,52 (ddd, J=13,5, 8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,3, 1,2 Гц, 0,5H), 7,34 (dd, J=7,4, 1,1 Гц, 0,5H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,39 (dd, J=26,2, 11,3 Гц, 1H), 3,92 (q, J=5,9 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,32 (dt, J=27,9, 13,5, 7,1 Гц, 3H), 2,43 (s, 1,5H), 2,42 (s, 1,5H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 1,5H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 1,5H).

Пример 219.

7-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 9%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), этил-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,053 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,039 мин, MS (ES) 710,1 (M+H).

Пример 220.

4-[8-Хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2-ил]хинолин-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,5 мг, 17%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-4-бромхинолин-6-карбоксилата (10 мг, 0,037 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K_2CO_3 (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,786 мин, MS (ES) 708,0 (M+H);

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,19 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (q, J=8,8 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,11-3,96 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,22 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,30 (s, 6H), 2,24 (quint, J=7,1, 6,6 Гц, 2H), 1,86 (br s, 2H).

Пример 221.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль) и 7 М аммиака в MeOH (0,05 мл, 0,35 ммоль). LCMS: TR=1,924 мин, MS (ES) 711,0 (M+H).

Пример 222.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-6-(метилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 3-бром-1-метил-6-(метилсульфонил)-1Н-индола.

К раствору 6-(метилсульфонил)-1Н-индола (50 мг, 0,26 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaNH (14 мг, 0,58 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (70 мг, 0,49 ммоль) и реакцион-

ную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, разбавляли в DCM (10 мл), гасили с помощью H₂O (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением 1-метил-6-(метилсульфонил)-1H-индола. Продукт растворяли в DMF (3 мл), охлаждали до 0°C и добавляли NBS (60 мг, 0,34 ммоль). Через 30 мин. реакционную смесь разбавляли в DCM (20 мл), промывали с помощью 10% водного Na₂S₂O₃, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 70%).

Стадия В. Пример 222.

Указанное в заголовке соединение (18,3 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-1-метил-6-(метилсульфонил)-1H-индола (20 мг, 0,069 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,015, 2,034 мин, MS (ES) 745,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (t, J=1,0 Гц, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,39 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,62 (d, J=1,6 Гц, 2H), 4,42 (dt, J=12,2, 4,2 Гц, 1H), 4,35-4,18 (m, 1H), 4,01 (td, J=5,4, 4,5, 2,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,51-3,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,28-2,14 (m, 5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 1,5H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 223.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-(1-метил-5-нитроиндол-3-ил)-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение (17,4 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-1-метил-5-нитро-1H-индола (20 мг, 0,078 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,136, 2,159 мин, MS (ES) 712,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,50 (dd, J=6,2, 2,2 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 0,5H), 7,32-7,29 (m, 1,5H), 6,66-6,61 (m, 2H), 4,49-4,23 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (dd, J=12,3, 7,2 Гц, 1H), 3,53-3,29 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,28-2,16 (m, 5H), 2,08 (d, J=1,4 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 1,5H), 1,24 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 224.

8-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]хинолин-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11,8 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-8-бромхинолин-5-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,990 мин, MS (ES) 707,8 (M+H).

Пример 225.

8-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]хинолин-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,9 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-8-бромхинолин-4-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,012 мин, MS (ES) 707,8 (M+H).

Пример 226.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-(2-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-6-ил)-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он.

Стадия А. Получение 6-бром-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (71 мг, 70%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий В и С примера 86, с применением этил-7-бром-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,56 ммоль), 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (180 мг, 0,81 ммоль), NaNH (24 мг, 1,0 ммоль), HCl (4,0 М в диоксанах, 2 мл, 8,0 ммоль) и K₂CO₃ (150 мг, 1,09 ммоль).

Стадия В. Получение 6-бром-2-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (18 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 6-бром-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,075 ммоль), NaNH (3 мг, 0,13 ммоль) и MeI (20 мг, 0,14 ммоль).

Стадия С. Пример 226.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), 6-бром-2-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (18 мг, 0,064 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (20 мг, 0,15 ммоль). MS (ES) 736,9 (M+H).

Пример 227.

8-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]хинолин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (15,4 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-8-бромхинолин-3-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,002 мин, MS (ES) 707,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,00 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (quint, J=7,0, 6,3 Гц, 2H), 1,33 (d, J=5,9 Гц, 3H).

Пример 228.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина.

Смесь 2-хлор-4,6-диметилпиримидина (1,0 г, 7,0 ммоль), 1-метилпиперазина (750 мг, 7,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,5 г, 10,9 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали до 50°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (60 мл, 1:1), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (1,39 г, 96%).

Стадия В. Получение 5-бром-4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина.

К раствору 4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина (1,39 г, 6,75 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) добавляли NBS (1,25 г, 7,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 10 мин, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (60 мл, 1:1) и экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г, 86%).

Стадия С. Получение (4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновой кислоты.

К раствору 5-бром-4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил) пиримидина (250 мг, 0,88 ммоль) в толуоле/THF (4 мл/1 мл) добавляли триизопропилборат (250 мг, 1,33 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до -40°C. Добавляли n-бутиллитий (2,5 М, 0,48 мл, 1,20 ммоль) на протяжении 1 ч. и перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до -20°C на протяжении 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl, органический слой удаляли и pH водного слоя доводили до 7 с помощью 1 М NaOH. Водный слой экстрагировали с помощью 10% iPrOH в CHCl₃ (3×30 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 56%).

Стадия D. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Смесь этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1H-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль), (4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновой кислоты (75 мг, 0,32 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,022 ммоль), S-Phos (25 мг, 0,061 ммоль) и фосфата калия (130 мг, 0,61 ммоль) в THF (3 мл) и толуоле (3 мл) барботировали с помощью Ag в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 24 ч, затем охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 42%).

Стадия Е. Получение 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(4-

метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 58%) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий В и С примера 120, с применением этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (52 мг, 0,083 ммоль), 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (30 мг, 0,13 ммоль), NaNH (8 мг, 0,20 ммоль), HCl в диоксанах (4,0 М, 0,5 мл, 2,0 ммоль) и K₂CO₃ (30 мг, 0,22 ммоль).

Стадия F. Пример 228.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-1-она (31 мг, 0,049 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,760 мин, MS (ES) 808,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,04 (d, J=11,2 Гц, 2H), 4,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,00 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (t, J=6,2 Гц, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,21 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,92 (s, 5H), 2,31 (s, 6H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,91 (d, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 229.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-2-(2-изопентил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-6-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он.

Стадия А. Получение 6-бром-2-изопентил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 6-бром-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,075 ммоль), NaNH (3 мг, 0,13 ммоль) и изовалерилбромид (25 мг, 0,17 ммоль).

Стадия В. Пример 229.

Указанное в заголовке соединение (4,7 мг, 13%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), 6-бром-2-изопентил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (15 мг, 0,045 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,177 мин, MS (ES) 793,0 (M+H).

Пример 230.

(R)-4-Хлор-8-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-8-бром-4-хлорхинолин-2-карбоксилата (19 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,089 мин, MS (ES) 743,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,04-7,90 (m, 2H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,77-4,55 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 3,96 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,76 (s, 1,5H), 3,35-3,12 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,37-1,16 (m, 3H).

Пример 231.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (96 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-1H-индол-5-карбоксилата (50 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaNH (14 мг, 0,34 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (60 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,979 мин, MS (ES) 384,0 (M+H).

Стадия В. Пример 231.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата (23 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025

ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,257 мин, MS (ES) 828,0 (M+H).

Пример 232.

(R)-5-Хлор-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензофуран-2-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-7-бром-5-хлорбензофуран-2-карбоксилата (19 мг, 0,06 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде отделенного атропоизомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена) с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA). LCMS: TR=2,138 мин, MS (ES) 732,9 (M+H).

Пример 233.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1Н-индол-2-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (210 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (300 мг, 0,55 ммоль), этил-7-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,10 ммоль), CuI (50 мг, 0,26 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (80 мг, 0,56 ммоль) и K_2CO_3 (250 мг, 1,81 ммоль).

Стадия В. Пример 233.

Указанное в заголовке соединение (6,8 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) и выделяли в виде отделенного атропоизомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена) с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN от 30 до 90% CH_3CN , 0,1% TFA). LCMS: TR=1,954 мин, MS (ES) 697,9 (M+H).

Пример 234.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-1Н-индол-7-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1Н-индол-7-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 7-бром-1Н-индола (12 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,075 ммоль).

Стадия В. Пример 234.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1Н-индол-7-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она, NaN (5 мг, 0,12 ммоль) и MeI (8 мкл, 0,12 ммоль). LCMS: TR=2,169 и 2,194 мин, MS (ES) 667,9 (M+H).

Пример 235.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбонитрила (69 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли азид натрия (33 мг, 0,5 ммоль), хлорид аммония (27 мг, 0,5 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл), экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×15 мл), высушивали (безводн. Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 34%) в виде второго элюируемого атропоизомера (абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=2,007 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 236.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-6-(2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 80%) получали в соответствии с процедурой для примера 235 с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбонитрила (15 мг, 0,022 ммоль). LCMS: TR=2,045 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 237.

(R)-2-(Бензофуран-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В в виде первого элюируемого атропоизомера (абсолютная конфигурация не определена) с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 3-бромбензофурана (13 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,260 мин, MS (ES) 655,0 (M+H).

Пример 238.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль), этил-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,011 ммоль), Xantphos (15 мг, 0,026 ммоль) и Cs₂CO₃ (80 мг, 0,246 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,957 мин, MS (ES) 709,9 (M+H).

Пример 239.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 44%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-8-бром-4-хлорхинолин-2-карбоксилата (19 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,019 и 2,034 мин, MS (ES) 739,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J=7,4, 3,1, 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,88-4,49 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,97 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,36-1,15 (m, 3H).

Пример 240.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,019 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. К смеси добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (8 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na₂SO₄) и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт алкилировали в соответствии с общей процедурой G с применением NaNH (5 мг, 0,12 ммоль) и 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2Н-пирана (6 мг, 0,031 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 52%). LCMS: TR=2,168 мин, MS (ES) 810,3 (M+H).

Пример 241.

1-Бензил-7-[(4R)-7-хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (2 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли бензилбромид (5 мг, 0,029 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т., затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл), высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрировали

in vacuo. Неочищенный продукт реакции затем омыляли и очищали в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, выход 64%). LCMS: TR=2,084 мин, MS (ES) 787,8 (M+H).

Пример 242.

7-[(4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1Н-индол-2-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (8,1, выход 42%) получали с помощью той же процедуры, что описана для примера 233, в виде 2-й фракции. LCMS: TR=1,953 мин, MS (ES) 697,9 (M+H).

Пример 243.

Метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (23 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,451 мин, MS (ES) 841,9 (M+H).

Пример 244.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-циано-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-3-бром-7-циано-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-1Н-индол-5-карбоксилата (97 мг, 0,36 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaNH (17 мг, 0,43 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К смеси добавляли метилйодид (27 мкл, 0,43 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали в CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали общей процедуре В с применением цианида натрия (22 мг, 0,43 ммоль), CuI (7 мг, 0,04 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (57 мкл, 0,36 ммоль) и K₂CO₃ (120 мг, 0,72 ммоль) и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%). К раствору полученного в результате этил-7-циано-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата в DMF (2 мл) добавляли NBS (51 мг, 0,28 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Следовали аналогичным протоколам обработки и очистки, описанным в общей процедуре сочетания А, с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 47%). LCMS: TR=1,672 мин, MS (ES) 307,0 (M+H).

Стадия В. Пример 244.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), этил-3-бром-7-циано-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (19 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,006 мин, MS (ES) 736,9 (M+H).

Пример 245.

7-[(4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(3-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,3 мг, 84%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 241, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль), NaNH (2 мг, 0,05 ммоль) и HCl-соли 3-хлорметилпиридина (5 мг, 0,031 ммоль). LCMS: TR=1,760, 1,786 мин, MS (ES) 789,0 (M+H).

Пример 246.

(R)-2-(Бензофуран-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В в виде второго элюируемого атропоизомера (абсолютная конфигурация не определена) вместе с примером 237. LCMS: TR=2,238 мин, MS (ES) 655,0 (M+H).

Пример 247.

7-[(4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая

кислота.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 37%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 241, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) NaH (2 мг, 0,05 ммоль) и HBr-соли 2-бромметилпиридина (5 мг, 0,020 ммоль). LCMS: TR=1,839 мин (major), 1,867 мин (minor), MS (ES) 789,0 (M+H).

Пример 248.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(4-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,7 мг, 53%) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для примера 247, с заменой HBr-соли 3-бромметилпиридина на HBr-соль 4-бромметилпиридина (5 мг, 0,020 ммоль). LCMS: TR=1,817 мин, MS (ES) 788,8 (M+H).

Пример 249.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 19%) отделяли от примера 247 с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) в виде 1-го элюируемого атропоизомера (абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=1,839 мин, MS (ES) 789,0 (M+H).

Пример 250.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,7-диметил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1,7-диметил-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (65 мг, 81%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-7-метил-1Н-индол-6-карбоксилата (50 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль), NaH (14 мг, 0,34 ммоль) и MeI (22 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,602 мин, MS (ES) 282,1 (M+H).

Стадия В. Пример 250.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-3-бром-1,7-диметил-1Н-индол-6-карбоксилата (15 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,043 мин, MS (ES) 726,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 4,7 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,44 (dd, J=13,0, 3,9 Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,98 (tt, J=6,4, 2,7 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,58 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,39-3,16 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,04 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,07 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 251.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он (отделенный стереоизомер, 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 38%) выделяли вместе с примером 235 в виде первого элюируемого атропоизомера (абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=1,981 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 252.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11,5 мг, 42%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,954 мин, MS (ES) 709,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,13 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,16 (dd, J=5,4, 3,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,38 (dd, J=12,3, 4,0 Гц, 1H), 3,92 (qd, J=7,8, 6,3, 4,7 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,49-3,17 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,29-2,19 (m, 8H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 253.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 56%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), метил-4-бромхинолин-8-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1 мг, 0,001 ммоль), Xantphos (2 мг, 0,003 ммоль) и Cs₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,030 мин, MS (ES) 709,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,70-8,48 (m, 1H), 8,19 (dt, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J=15,6, 8,6, 4,4 Гц, 3H), 7,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,92-4,62 (m, 1H), 4,40-4,12 (m, 2H), 3,97 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,39-3,13 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,14 (s, 1,5H), 2,04 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,92 (s, 1,5H), 1,15 (dd, J=6,5, 3,1 Гц, 3H).

Пример 254.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(циклопропилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,6 мг, 92%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 241, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль), NaN (2 мг, 0,08 ммоль) и бромметилциклопропана (5 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,096 мин, MS (ES) 751,9 (M+H).

Пример 255.

8-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]нафталин-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,3 мг, 5%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-8-бром-1-нафтаата (20 мг, 0,075 ммоль), йодида меди (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением и очисткой в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=1,976 мин, MS (ES) 706,9 (M+H).

Пример 256.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(2-метоксиэтил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,6 мг, выход 25%) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для примера 245, с заменой HCl-соли 3-хлорметилпиридина на 1-бром-2-метоксиэтан (5 мг, 0,036 ммоль). LCMS: TR=2,016 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

Пример 257.

N-[3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-ил]ацетамид.

Стадия А. Получение N-(3-бром-1-метил-1Н-индол-5-ил)ацетамида.

К раствору 1-метил-1Н-индол-5-амина (60 мг, 0,41 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (100 мг, 0,78 ммоль), а затем ацетилхлорид (40 мг, 0,513 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления MeOH, разбавляли в DCM/H₂O (20 мл, 1:1), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали, концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток растворяли в DMF (3 мл) и добавляли NBS (75 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и определяли, что реакция завершилась, посредством LCMS. Реакционную смесь разбавляли в DCM (20 мл) и промывали с помощью 10% водного раствора Na₂S₂O₃. Органический слой высушивали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 36%).

Стадия В. Пример 257.

Указанное в заголовке соединение (15,2 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (15 мг, 0,028 ммоль), N-(3-бром-1-метил-1Н-индол-5-ил)ацетамида (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (30 мг, 0,22 ммоль). MS (ES) 724,9 (M+H).

Пример 258.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-7-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 93%) получали в соответствии с процедурой для примера 235 с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила (15 мг, 0,022 ммоль) и азидата натрия (7 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,004 и 2,028 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 259.

(R)-5-Хлор-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)бензофуран-2-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер, 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 33%) выделяли вместе с примером 232 в виде 2-го элюируемого атропоизомера (абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=2,245 мин, MS (ES) 732,9 (M+H).

Пример 260.

(R)-2-(5-Ацетил-1-метил-1Н-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль), 1-(3-бром-1-метил-1Н-индол-5-ил)этан-1-она (13 мг, 0,06 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мкл, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=2,078 и 2,099 мин, MS (ES) 710,0 (M+H).

Пример 261.

3-((4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (0,59 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 мин под воздействием микроволнового излучения. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (75 мг, 88%). LCMS: TR=0,984 мин, MS (ES) 712,2 (M+H).

Стадия В. Пример 261.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (41 мг, 0,057 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли NaNH (5 мг, 0,11 ммоль). Через 15 мин к реакционной смеси добавляли 3-(бромметил)-1-метилпирролидин (20 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток фильтровали через подушку из диоксида кремния с использованием DCM/MeOH (3/1), затем растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в смеси метанола и диоксана (1 мл/2 мл) и добавляли гидроксид натрия (0,2 мл, 2 М раствор). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 49%). LCMS: TR=способ с применением неполярного растворителя: 0,712 мин, MS (ES) 795,3 (M+H).

Пример 262.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 41%) получали в соответствии с процедурой, применяемой для стадии В примера 261, путем замены 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пирана на 3-(бромметил)-1-метилпирролидин. LCMS: TR=способ с применением неполярного растворителя: 0,976 мин, MS (ES) 796,3 (M+H).

Пример 263.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 40%) получали в соответствии с процедурой, применяемой для стадии В примера 261, путем замены 1-(2-бромэтил)пирролидина на 3-(бромметил)-1-метилпирролидин. LCMS: TR=способ с применением неполярного растворителя: 0,766 мин, MS (ES)

795,3 (M+H);

¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ (ppm) 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,62-4,47 (m, 3H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,25-2,03 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 264.

1-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]изохинолин-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), метил-1-хлоризохинолин-6-карбоксилата (20 мг, 0,90 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₃PO₄ (30 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,299 мин, MS (ES) 709,9 (M+H).

Пример 265.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиперазин-1-илсульфонил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение трет-бутил-4-((3-бром-1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-4-((1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (35 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. Реакционную смесь разбавляли в DCM (20 мл), промывали с помощью 10% водного Na₂S₂O₃ (10 мл), высушивали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 85%).

Стадия В. Получение трет-бутил-(R)-4-((3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 49%, неочищенное вещество) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), трет-бутил-4-((3-бром-1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,066 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃.

Стадия С. Пример 265.

К раствору неочищенного продукта реакции из стадии В в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 0,5 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и половину материала очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (7,3 мг, выход 48% за две стадии). LCMS: TR=1,848 мин, MS (ES) 816,0 (M+H).

Пример 266.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), NATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,05 мл, 0,35 ммоль). LCMS: TR=2,061 мин, MS (ES) 711,0 (M+H).

Пример 267.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-N,1-диметил-1Н-индол-5-сульфонамид.

Стадия А. Получение 3-бром-N,1-диметил-1Н-индол-5-сульфонамида.

К раствору 1-метил-1Н-индол-5-сульфонилхлорида (40 мг, 0,17 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (40 мг, 0,31 ммоль). Добавляли гидрохлорид метиламина (30 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS, затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток затем бромировали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 265, с применением NBS (35 мг, 0,20 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 71%).

Стадия В. Пример 267.

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-

N,1-диметил-1H-индол-5-сульфонамида (25 мг, 0,083 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,059 мин, MS (ES) 760,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,73 (ddd, J=9,3, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,51 (dd, J=40,0, 11,5 Гц, 1H), 4,20 (d, J=21,5 Гц, 1H), 4,08 (s, 1,5H), 4,05 (s, 1,5H), 3,99 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (t, J=12,6 Гц, 1H), 3,51-3,28 (m, 2H), 2,62 (s, 1,5H), 2,60 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 1,5H), 2,24-2,09 (m, 5H), 1,23 (d, J=5,9 Гц, 3H).

Пример 268.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (107 мг, 71%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-3-бром-1H-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль), NaN (24 мг, 0,59 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (0,11 мл, 98,5 мг, 0,59 ммоль).

Стадия В. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (93 мг, 82%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата (78 мг, 0,20 ммоль), (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (61 мг, 0,11 ммоль), (1R, 2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (14 мг, 0,098 ммоль), CuI (9,4 мг, 0,049 ммоль) и K₂CO₃ (54,7 мг, 0,40 ммоль). MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-5-карбоксилата (110 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли TBAF (1,18 мл, 1,17 ммоль, 1,0 М в THF) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью насыщенного водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с последующим градиентом DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 43%). MS (ES) 712,3 (M+H).

Стадия D. Пример 268.

Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 21%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (23 мг, 0,032 ммоль), NaN (1,9 мг, 0,048 ммоль), 1-бром-2-метокситана (30 мг, 0,275 ммоль) с последующим омылением и очисткой в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=1,947 мин, MS (ES) 756,3 (M+H).

Пример 269.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение (5,6 мг, 55%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением ((R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), NATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,05 мл, 0,35 ммоль). LCMS: TR=2,015 мин, MS (ES) 708,9 (M+H).

Пример 270.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение (6,8 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), NATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,05 мл, 0,35 ммоль). LCMS: TR=2,001 мин, MS (ES) 711,0 (M+H).

Пример 271.

(R)-7-(10-(3-(4-Хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4,7-диметил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота (частично отделенный 1-й элюируемый атропоизомер).

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 13%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением этил-7-бром-1H-индол-2-карбоксилата (80 мг, 0,30 ммоль), (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (80 мг, 0,15 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (47 мкл, 42,4 мг, 0,30 ммоль), CuI (28,4 мг, 0,15 ммоль) и K₂CO₃ (61,8 мг, 0,45 ммоль). MS (ES) 704,3 (M+H).

Стадия В. Пример 271.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой Г с применением этил-(R)-7-(10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4,7-диметил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (14 мг, 0,019 ммоль), NaN (4,6 мг, 0,11 ммоль), гидробромида 2-(бромметил)пиридина (14,4 мг, 0,058 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде частично отделенного первого элюируемого изомера (2,2 мг, 15%, абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=1,877 мин, MS (ES) 767,3 (M+H).

Пример 272.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1,5-диметилиндол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (14,9 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,089 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,0065 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (60 мг, 0,19 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,092, 2,119 мин, MS (ES) 723,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,19 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,7, 1,1 Гц, 1H), 7,48 (s, 0,7H), 7,44 (s, 0,3H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1,3H), 6,61 (s, 0,7H), 4,20 (d, J=21,5 Гц, 2H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,53 (dd, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 1H).

Пример 273.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндазол-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,2 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (20 мг, 0,075 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (30 мг, 0,22 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,935 мин, MS (ES) 711,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,17 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,8, 5,4 Гц, 3H), 6,51 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,21 (dt, J=13,7, 7,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,24-2,10 (m, 5H), 1,27 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 274.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 3-бром-1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (49 мг, 75%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 265, с применением 1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)-1H-индола (80 мг, 0,17 ммоль) и NBS (35 мг, 0,20 ммоль).

Стадия В. Пример 274.

Указанное в заголовке соединение (22,6 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль), 3-бром-1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)-1H-индола (30 мг, 0,081 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (25 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,868 мин, MS (ES) 829,9

(M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (d, J=1,6 Гц, 0,5 H), 7,90 (d, J=2,0 Гц, 0,5H) 7,75 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,63 (ddd, J=13,7, 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (s, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,50 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 0,5H), 4,28 (d, J=12,4 Гц, 1,5H), 4,11-3,96 (m, 5H), 3,94-3,70 (m, 7H), 3,64-3,27 (m, 3H), 3,15-2,87 (m, 4H), 2,82 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 1,5H), 2,28 (s, 1,5H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,14 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,1 Гц, 1,5H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 1,5H).

Пример 275.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1,2-диметилиндол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1,2-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (98 мг, 81%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 2-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,43 ммоль), NBS (90 мг, 0,51 ммоль), NaN (42 мг, 1,75 ммоль) и MeI (200 мг, 1,41 ммоль).

Стадия В. Пример 275.

Указанное в заголовке соединение (12,5 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль), метил-3-бром-1,2-диметил-1Н-индол-5-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (30 мг, 0,22 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,109 мин, MS (ES) 726,0 (M+H).

Пример 276.

(R)-7-(10-(3-(4-Хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4,7-диметил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота (частично отделенный 2-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA, время градиентного элюирования: 10 мин) в виде частично отделенного 2-й элюируемого изомера (абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=1,897 мин, MS (ES) 767,3 (M+H).

Пример 277.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-6-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (3,2 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), NATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 M, 0,05 мл, 0,35 ммоль). LCMS: TR=2,011 мин, MS (ES) 711,0 (M+H).

Пример 278.

(R)-2-(5-((4-Ацетилпиперазин-1-ил)сульфонил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

К раствору (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиперазин-1-илсульфонил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (15 мг, 0,018 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (10 мг, 0,078 ммоль), а затем ацетилхлорид (5 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH, разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1) и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали, концентрировали in vacuo и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг, 77%). LCMS: TR=2,245, 2,262 мин, MS (ES) 858,0 (M+H).

Пример 279.

7-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, выход 20%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением этил-7-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (79,8 мг, 0,30 ммоль), 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (80 мг, 0,15 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (47 мкл, 42,4 мг, 0,30

ммоль), CuI (28,4 мг, 0,15 ммоль) и K₂CO₃ (61,8 мг, 0,45 ммоль). MS (ES) 724,3 (M+H).

Стадия В. Пример 279.

Указанное в заголовке соединение (5,7 мг, 32%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением этил-7-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,023 ммоль), NaH (2,8 мг, 0,069 ммоль), гидробромида 2-(бромметил)пиридина (8,9 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,845 мин, MS (ES) 787,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,41 (d, J=17,8 Гц, 1H), 6,12 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H).

Пример 280.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(2-пиридил)индол-5-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение (3,5 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и 2-аминопиридина (5 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем в течение 8 ч при 50°C. LCMS: TR=1,994 мин, MS (ES) 787,9 (M+H).

Пример 281.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(2-пиридилметил)индол-5-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и пиридин-2-илметанамина (5 мг, 0,046 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=1,861 мин, MS (ES) 802,0 (M+H).

Пример 282.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-N,1-диметил-N-(3-пиридилметил)индол-5-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение (8,5 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и N-метил-1-(пиридин-3-ил)метанамина (5 мг, 0,041 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=1,860 мин, MS (ES) 816,0 (M+H).

Пример 283.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(4-пиридил)индол-5-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и 4-аминопиридина (5 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем в течение 8 ч при 50°C. LCMS: TR=1,875 мин, MS (ES) 787,9 (M+H).

Пример 284.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(4-пиридилметил)индол-5-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение (8,3 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и пиридин-4-илметанамина (5 мг, 0,046 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=1,825 мин, MS (ES) 802,0

(M+H).

Пример 285.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-фенилиндол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 57%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и анилина (5 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем в течение 8 ч при 50°C. LCMS: TR=2,234 мин, MS (ES) 787,0 (M+H).

Пример 286.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(3-пиридилметил)индол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (6,8 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и гидрохлорида метиламина (5 мг, 0,074 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=2,029 мин, MS (ES) 725,0 (M+H).

Пример 287.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(3-пиридилметил)индол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (8,8 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и пиридин-3-илметанамина (5 мг, 0,046 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=1,841 мин, MS (ES) 802,0 (M+H).

Пример 288.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (14,6 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (15 мг, 0,028 ммоль), 3-бром-1-метил-1Н-индола (11,7 мг, 0,056 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (8,9 мкл, 8,0 мг, 0,056 ммоль), CuI (5,3 мг, 0,028 ммоль) и K₂CO₃ (11,6 мг, 0,084 ммоль). LCMS: TR=2,151 мин, MS (ES) 667,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,9, 3,8 Гц, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,80 (d, J=3,2 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (ddd, J=12,5, 7,9, 1,5 Гц, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,9 Гц, 3H), 1,19-1,15 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 289.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-N,N,1-триметилиндол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (8,0 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (5 мг, 0,061 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=2,085 мин, MS (ES) 739,0 (M+H).

Пример 290.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-5-(пирролидин-1-карбонил)индол-3-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение (7,8, 72%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), HATU (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и пирролидина (5 мг, 0,070 ммоль). Через 16 ч реакция завершалась. LCMS: TR=2,193 мин, MS (ES) 765,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,85-7,69 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,62 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4,53-4,36 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,99 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,88-3,79 (m, 3H), 3,74-3,49 (s, 4H), 3,37 (ddt, J=34,7, 13,6, 7,1 Гц, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 1,5H), 2,22-2,13 (m, 6H), 2,05-1,81 (br s, 4H), 1,24 (m, 3H).

Пример 291.

3-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-N-(3-пиридил)индол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (6,7 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль), НАТУ (10 мг, 0,026 ммоль), DIPEA (20 мг, 0,155 ммоль) и 3-аминопиридина (5 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем в течение 8 ч при 50°C. LCMS: TR=1,882 мин, MS (ES) 787,9 (M+H).

Пример 292.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота (отделенный 2-й элюируемый атропоизомер).

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 19%) получали в соответствии с общей процедурой Г с применением метил-3-бром-1Н-индол-6-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль), NaN (94,6 мг, 2,36 ммоль) и гидрохлорида 4-(2-хлорэтил)морфолина (220 мг, 1,2 ммоль). MS (ES) 367,0 (M+H).

Стадия В. Пример 292.

Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 6%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-3-бром-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-6-карбоксилата (27 мг, 0,074 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (7,0 мкл, 6,4 мг, 0,044 ммоль), CuI (4,3 мг, 0,022 ммоль) и K₂CO₃ (27,0 мг, 0,21 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде 2-го элюируемого изомера с помощью конечной стадии очистки посредством обращенно-фазовой HPLC (абсолютная конфигурация не определена). LCMS: TR=1,837 мин, MS (ES) 811,3 (M+H).

Пример 293.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота (отделенный 1-й элюируемый атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (11,5 мг, 25%, 2 стадии) выделяли вместе с примером 292 в виде 1-го элюируемого изомера с помощью конечной стадии посредством обращенно-фазовой HPLC.

LCMS: TR=1,815 мин, MS (ES) 811,3 (M+H).

Пример 294.

3-[7-[2-(Бензилоксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил]-8-хлор-11-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-оксо-4,5-дигидро-3Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Смесь этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (180 мг, 0,278 ммоль), 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (100 мг, 0,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (200 мг, 0,61 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. После чего добавляли дополнительную порцию 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (30 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение еще 6 ч, охлаждали до к.т., затем разбавляли с помощью EtOAc/H₂O (40 мл, 1:1). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг, 87%).

Стадия В. Получение 7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazеино[1,2-а]индол-1-она.

К раствору этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (194 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксанах (1 мл, 4

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток поглощали в MeOH (10 мл), затем добавляли K₂CO₃ (300 мг, 2,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч, концентрировали, затем растворяли в DCM/H₂O (60 мл, 1:1). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, 74%, 2 стадии).

Стадия С. Получение метил-3-(7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (78 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением 7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-1-она (115 мг, 0,17 ммоль), метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль), CuI (10 мг, 0,052 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (15 мг, 0,10 ммоль) и K₂CO₃ (75 мг, 0,54 ммоль).

Стадия D. Пример 294.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-3-(7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]diazепино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (5 мг, 0,0059 ммоль) и LiOH (2 мг, 0,083 ммоль). LCMS: TR=2,155 мин, MS (ES) 829,9 (M+H).

Пример 295.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-5-метил-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,055 ммоль), метил-7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,112 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (40 мг, 0,19 ммоль).

Стадия В. Пример 295.

Указанное в заголовке соединение (9,3 мг, 21%, 2 стадии) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для примера 247, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата, NaN (6 мг, 0,25 ммоль) и HBr-соли 2-(бромметил)пиридина (30 мг, 0,119 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,096, 2,121 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 296.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-5-метил-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,112 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (40 мг, 0,19 ммоль).

Стадия В. Пример 296.

Указанное в заголовке соединение (5,7 мг, 13%, 2 стадии) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для примера 247, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата, NaN (6 мг, 0,25 ммоль) и HBr-соли 2-(бромметил)пиридина (30 мг, 0,119 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,956 мин, MS (ES) 801,0 (M+H).

Пример 297.

(P,R)-6-(Бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая

кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она, метил-6-(бензилокси)-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата, CuI, (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана и K₂CO₃ с последующим омылением и очисткой в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=2,337 мин, MS (ES) 818,2 (M+H).

Пример 298.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(тиазол-2-илметил)индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (40 мг, 0,123 ммоль), KI (20 мг, 0,12 ммоль) и 2-(хлорметил)тиазол (25 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт омыляли и очищали в соответствии с процедурой, описанной в общей процедуре D, с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 10%, 2 стадии). LCMS: TR=2,067 мин, MS (ES) 795,0 (M+H).

Пример 299.

(P,R)-7-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она, метил-7-(бензилокси)-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата, CuI, (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана и K₂CO₃ с последующим омылением и очисткой в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=2,329 мин, MS (ES) 817,9 (M+H).

Пример 300.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (11,7 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль), 7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбонитрила (17 мг, 0,068 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (30 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,221 мин, MS (ES) 693,0 (M+H).

Пример 301.

4-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбонитрил.

Стадия А. Получение 4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение (47 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением 4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (200 мг, 0,526 ммоль), DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль) и аммиака в метаноле (7,0 М, 0,25 мл, 1,75 ммоль).

Стадия В. Получение 4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбонитрила.

Раствор 4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксамида (47 мг, 0,17 ммоль) в POCl₃ (2 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в лед/водный NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), объединенные органические реакционные смеси высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, выход 73%).

Стадия С. Пример 301.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль), 4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбонитрила (26 мг, 0,11 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (50 мг, 0,24 ммоль). LCMS: TR=2,276 мин, MS (ES) 693,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,65-6,60 (m, 2H), 4,48 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,46 (dt, J=14,2, 7,5 Гц, 1H), 3,33 (dt, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 2,33 (s, 5H), 2,29 (s,

1,5H), 2,26 (1,5H), 2,22-2,17 (m, 3H), 2,15 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H), 1,24 (d, J=4,8 Гц, 1,5H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 302.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-4-метокси-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (40 мг, 0,19 ммоль).

Стадия В. Пример 302.

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 43%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 247, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата, NaH (6 мг, 0,25 ммоль) и HBr-соли 2-(бромметил)пиридина (30 мг, 0,12 ммоль). LCMS: TR=2,061 мин, MS (ES) 816,9 (M+H).

Пример 303.

(P,R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору (P,R)-6-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (6 мг, 0,0072 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10 вес.%, 2 мг, 0,0018 ммоль). Реакционную смесь продували водородом, затем перемешивали в атмосфере H₂ в течение 6 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали in vacuo и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 72%). LCMS: TR=2,007 мин, MS (ES) 727,9 (M+H).

Пример 304.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(тиазол-4-илметил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 58%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 247, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль), NaH (5 мг, 0,12 ммоль) и 4-(хлорметил)тиазола (10 мг, 0,075 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,099, 2,129 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 305.

(M,R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота (один атропоизомер).

Указанное в заголовке соединение (3,3 мг, 59%) получали в соответствии с той же процедурой, что и для примера 303, с применением (M,R)-6-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (6 мг, 0,0072 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 2 мг, 0,0019 ммоль). LCMS: TR=2,020 мин, MS (ES) 727,9 (M+H).

Пример 306.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, применяемой для стадии В примера 261, путем замены 3-(бромметил)-1-метилпирролидина на 1-(2-бромэтил)пирролидин. LCMS: TR=способ с применением неполярного растворителя: 0,976 мин, MS (ES) 795,3 (M+H).

Пример 307.

(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-2-[1-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)индол-4-ил]-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 21%) получали в соответствии с процедурой для примера 235 с применением (R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-

триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбонитрила (18 мг, 0,026 ммоль) и азида натрия (10 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,145, 2,172 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 308.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, применяемой для стадии В примера 261, путем замены 3-(бромметил)-1-метилпирролидина на 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пиран. MS (ES) 796,3 (M+H);

¹H ЯМР (MeOH-d₃) δ 8,19 (d, 1H, J=8 Гц), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,487,47 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J=8 Гц), 6,62 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,06 (tr, 2H, J=8 Гц), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,36-3,60 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,29-2,16 (многообразие s (3H), tr (2H), всего 5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,23-1,19 (многообразие d, 3H).

Пример 309.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(1-(2-(диметиламино)этил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, применяемой для стадии В примера 261, путем замены 3-(бромметил)-1-метилпирролидина на 2-бром-N,N-диметилаэтан-1-амин. MS (ES) 769,3 (M+H).

Пример 310.

(M,R)-6-(Бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,5 мг, 92%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(M,R)-6-бензилокси-4-[7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоксилата (6 мг, 0,0072 ммоль). LCMS: TR=2,349 мин, MS (ES) 817,9 (M+H).

Пример 311.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-(пиримидин-5-илметил)индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 31%) получали в соответствии с процедурой, применяемой для примера 298, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (6 мг, 0,0083 ммоль), Cs₂CO₃ (карбоната цезия) (20 мг, 0,061 ммоль), KI (10 мг, 0,060 ммоль) и 5-(хлорметил)пиримидина (20 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,006 мин, MS (ES) 790,0 (M+H).

Пример 312.

(M,R)-7-(Бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 81%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(M,R)-7-бензилокси-4-[7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метилиндол-2-карбоксилата (5 мг, 0,0060 ммоль). LCMS: TR=2,192 мин, MS (ES) 817,9 (M+H).

Пример 313.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-4-метокси-1-(2-пиридилметил)индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль), метил-7-бром-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (8 мг, 0,056 ммоль), K₃PO₄ (40 мг, 0,19 ммоль).

Стадия В. Пример 313.

Указанное в заголовке соединение (12,8 мг, 28%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 241, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-

диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (из стадии А), NaH (6 мг, 0,25 ммоль) и НВг-соли 2-(бромметил)пиридина (30 мг, 0,12 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,941, 1,965 мин, MS (ES) 819,0 (M+H).

Пример 314.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,2 мг, 19%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 298, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль), Cs₂CO₃ (40 мг, 0,123 ммоль), KI (20 мг, 0,12 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (25 мг, 0,186 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения. LCMS: TR=2,063 мин, MS (ES) 793,9 (M+H).

Пример 315.

7-[(4R)-7-Хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,9 мг, 45%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 241, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль), NaH (3 мг, 0,12 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (10 мг, 0,076 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,072 мин, MS (ES) 793,9 (M+H).

Пример 316.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-3-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору гидрохлорида (2-бромфенил)гидразина (223 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли этилпируват (0,1 мл, 116 мг, 1,0 ммоль), а затем конц. HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч, затем охлаждали до к.т., гасили с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (227 мг, выход 85%). LCMS: TR=1,618 мин, MS (ES) 268,0 (M+H).

Стадия В. Получение метил-7-бром-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, выход 37%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-7-бром-3-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль). LCMS: TR=1,828 мин, MS (ES) 282,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-7-бром-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (35 мг, 0,124 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (44,6 мг, 0,083 ммоль). LCMS: TR=2,244, 2,267 мин, MS (ES) 739,9 (M+H).

Стадия D. Пример 316.

Указанное в заголовке соединение (3,1 мг, 15%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль). LCMS: TR=2,096 мин, MS (ES) 726,0 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 4H), 4,01-3,97 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 9H), 2,24-2,15 (m, 5H), 1,31-1,28 (m, 3H).

Пример 317.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,6-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением

(R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-1,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,71 мин, MS (ES) 726,2 (M+H) (LC método III).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,40 (dd, J=12,4, 3,6 Гц, 1H), 4,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,03-3,96 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,49-3,31 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,21-2,17 (m, 5H), 2,04 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 318.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата. MS (ES) 842,3 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (77 мг, 90%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 261, с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль) и TBAF (0,59 мл, 0,59 ммоль). MS (ES) 712,2 (M+H).

Стадия С. Пример 318.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 38%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 261, с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (41 мг, 0,057 ммоль), NaN (5 мг, 0,113 ммоль) и 1-(2-бромэтил)пирролидина (20 мг, 0,113 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=0,863 мин (LC método IV), MS (ES) 795,8 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,12-2,90 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,18 (s, 2H), 2,05 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 4H).

Пример 319.

4-((M,R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-7-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(M,R)-7-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-(бензилокси)-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата. LCMS:

TR=1,772 мин, MS (ES) 831,8 (M+H) (LC método II).

Стадия В. Получение метил-(M,R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-7-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,030 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 вес.%, 5 мг, 0,0046 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере H₂ при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 94%). LCMS: TR=2,090 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

Стадия С. Пример 319.

Указанное в заголовке соединение (4,0 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой Н с

применением метил-(M,R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 3-(бромметил)-1-метилпирролидина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,825 мин, MS (ES) 825,0 (M+H).

Пример 320.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,0 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 3-(бромметил)-1-метилпирролидина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры K. LCMS: TR=1,876 мин, MS (ES) 795,0 (M+H).

Пример 321.

(M,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(M,R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-4-(бензилокси)-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата. MS (ES) 832,2 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 45%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 319, с применением метил-(M,R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (42 мг, 0,051 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 20 мг, 0,019 ммоль). LCMS: TR=1,944 мин, MS (ES) 727,9 (M+H).

Стадия С. Пример 321.

Указанное в заголовке соединение (4,4 мг, 64%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (7 мг, 0,0094 ммоль). LCMS: TR=1,946 мин, MS (ES) 727,9 (M+H).

Пример 322.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,9 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилаэтан-1-амин (10 мг, 0,066 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,861, 1,882 мин, MS (ES) 769,0 (M+H).

Пример 323.

(M,R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,3 мг, 41%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(M,R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS:

TR=2,044 мин, MS (ES) 786,0 (M+H).

Пример 324.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-

2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (44 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (54 мг, 0,1 ммоль) и метил-7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (80 мг, 0,3 ммоль). LCMS: TR=2,221 мин, MS (ES) 726,0 (M+H).

Стадия В. Пример 324.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пирана (5 мг, 0,028 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,217 мин, MS (ES) 809,8 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 0,75H), 7,44 (s, 0,25H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1,5H), 6,68 (s, 0,5H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,76 (s, 0,5H), 3,75 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,33-3,13 (m, 3H), 3,06-2,91 (m, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,14 (s, 0,5H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (s, 1,5H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,93 (s, 1H), 1,90 (s, 0,5H), 1,83 (s, 1,5H), 1,17-1,08 (m, 3H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,93-0,75 (m, 3H).

Пример 325.

(M,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,047 мин, MS (ES) 786,0 (M+H).

Пример 326.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,7 мг, 25%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(бромметил)тетрагидрофурана (10 мг, 0,061 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,105 мин, MS (ES) 781,9 (M+H).

Пример 327.

(P,R)-7-(Бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-(бензилокси)-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,99 мин, MS (ES) 818,0 (M+H) (LC método III).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,22 (m, 7H), 6,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,48-4,26 (m, 5H), 3,97-3,94 (m, 5H), 3,78-3,27 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,20-2,16 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 328.

(M,R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(M,R)-6-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-6-(бензилокси)-4-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры К. LCMS: TR=1,823 мин, MS (ES) 831,8 (M+H) (LC methodII).

Стадия В. Получение метил-(M,R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 77%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 319, с применением метил-(М,Р)-6-(бензилокси)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,060 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 7 мг, 0,0065 ммоль). LCMS: TR=2,067 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

Стадия С. Пример 328.

Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(М,Р)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры К. LCMS: TR=2,029 мин, MS (ES) 786,0 (M+H).

Пример 329.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиримидин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 17%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(хлорметил)пиримидина (20 мг, 0,16 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,026 мин, MS (ES) 790,0 (M+H).

Пример 330.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и гидробромида 3-(бромметил)-1-метилпирролидина (7 мг, 0,028 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,962 мин, MS (ES) 808,9 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,69 (br s, 1H), 7,90-7,73 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 0,5H), 7,09-6,98 (m, 0,5H), 6,71 (s, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,42-4,09 (m, 3H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,30-3,13 (m, 3H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,24 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H), 2,06-2,04 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 1,5H), 1,91 (s, 1,5H), 1,17-1,05 (m, 3H).

Пример 331.

4-((M,R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-6-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,1 мг, 46%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(М,Р)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль) и 3-(бромметил)-1-метилпирролидина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,795 мин, MS (ES) 825,0 (M+H).

Пример 332.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 70%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,25 мл). LCMS: TR=2,017, 2,043 мин, MS (ES) 724,9 (M+H).

Пример 333.

(M,R)-5-(Бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-5-(бензилокси)-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,430, 2,457 мин, MS (ES) 817,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,30 (m, 7H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1,5H), 6,59 (s, 0,5H), 5,07 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 3H), 4,03-3,88 (m, 7H), 3,41-3,29 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22-2,18 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 1H).

Пример 334.

(М,Р)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(М,Р)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,0138 ммоль) и MeI (5 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,034 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02-3,94 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,27-2,17 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 335.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-N-гидрокси-1-метил-1Н-индол-6-карбоксимидамид.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбонитрила (15 мг, 0,02 ммоль) в EtOH (1 мл) при к.т. добавляли NH₂OH·HCl (6 мг, 0,088 ммоль), а затем K₂CO₃ (9 мг, 0,066 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 8 ч, затем концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 75%). LCMS: TR=1,791 мин, MS (ES) 726,0 (M+H).

Пример 336.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,3,5-триметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-1,3,5-триметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (52 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (51 мг, 0,20 ммоль) и MeI (39 мкл, 0,80 ммоль). LCMS: TR=1,783 мин, MS (ES) 296,2 (M+H).

Стадия В. Пример 336.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-1,3,5-триметил-1Н-индол-2-карбоксилата (18 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,137 мин, MS (ES) 739,9 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83-7,68 (m, 1H), 7,48 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,16 (s, 0,5H), 6,94 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,25H), 6,69 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,80 (s, 0,75H), 3,77 (s, 0,75H), 3,76 (0,75H), 3,75 (s, 0,75H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,39 (s, 1,5H), 2,36 (s, 1,5H), 2,22 (s, 6H), 2,10 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,91 (s, 3H), 1,87 (s, 1,5H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 1,5H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 1, 5H).

Пример 337.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение (R)-N'-ацетил-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбогидразида.

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (40 мг, 0,056 ммоль) и ацетогидразид (15 мг, 0,20 ммоль). LCMS: TR=2,098 мин, MS (ES) 768,0 (M+H).

Стадия В. Пример 337.

(R)-N'-Ацетил-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-

карбогидразид (10 мг, 0,013 ммоль) растворяли в POCl_3 (1 мл) и нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в лед/водный NaHCO_3 (50 мл) и затем смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 35-95% MeCN , 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг, 54%). LCMS: TR=2,051 мин, MS (ES) 750,0 (M+H).

Пример 338.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (107 мг, 71%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-3-бром-1Н-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (0,11 мл, 98,5 мг, 0,59 ммоль).

LCMS: TR=1,977 мин, MS (ES) 384,0 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (93 мг, 82%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (78 мг, 0,20 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (60,8 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,393 мин, MS (ES) 842,0 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (110 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли TBAF (1,18 мл, 1,17 ммоль, 1,0 М в THF) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 43%). LCMS: TR=2,077 мин, MS (ES) 711,9 (M+H).

Стадия D. Пример 338.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 81%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль) и гидробромида 2-(бромметил)пиридина (4,2 мг, 0,017 ммоль) с последующим применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,887 мин, MS (ES) 789,0 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (s, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,82 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,74 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,16 (t, J=7,1 Гц, 2H), 6,71 (s, 4H), 5,63 (s, 4H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,77-3,76 (m, 6H), 3,70 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,66 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,23 (s, 12H), 2,11 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,07 (d, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 339.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,3,5-триметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-1,3,5-триметил-1Н-индол-2-карбоксилата (18 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,191 MS (ES) 738,0 (M+H).

Пример 340.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,3 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-

триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата и гидробромида 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (5,4 мг, 0,023 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,824 мин, MS (ES) 769,0 (M+H).

Пример 341.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-7-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Раствор (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и N-изоциано-1,1,1-трифенил-X5-фосфанимина (20 мг, 0,066 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 40°C в течение 7 дней. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали с помощью H₂O (5 мл), высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг, 43%). LCMS: TR=2,083 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 342.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (252 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 319, с применением этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 0,35 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 40 мг, 0,037 ммоль). LCMS: TR=2,093 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

Стадия В. Пример 342.

Указанное в заголовке соединение (13,6 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,026 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,028 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,3 Гц, 0,66H), 7,06 (d, J=2,3 Гц, 0,34H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,63 (s, 1,3H), 6,61 (s, 0,7H), 4,47-4,18 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 7H), 3,91 (s, 0,7H), 3,90 (s, 0,3H), 3,87 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,58 (d, J=12,2 Гц, 0,3H), 3,53 (d, J=12,2 Гц, 0,7H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,22 (d, J=6,6 Гц, 1H).

Пример 343.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (2,8 мг, 26%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 341, с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и N-изоциано-1,1,1-трифенил-X5-фосфанимина (20 мг, 0,066 ммоль). LCMS: TR=2,115 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 344.

(M,R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 71%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(M,R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-7-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и MeI (5 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,044 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,37 (s, 4H), 4,17 (s, 1H), 4,04-3,94 (m, 8H), 3,54 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,46-3,27 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 345.

(P,R)-5-(Бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он и метил-5-(бензилокси)-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,430, 2,457 мин, MS (ES) 817,8 (M+H).

Пример 346.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (2,2 мг, 21%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 341, с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и N-изоциано-1,1,1-трифенил-X5-фосфанимина (20 мг, 0,066 ммоль). LCMS: TR=2,043 мин, MS (ES) 736,0 (M+H).

Пример 347.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-4-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (1,8 мг, 17%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 341, с применением (R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и N-изоциано-1,1,1-трифенил-X5-фосфанимина (20 мг, 0,066 ммоль). LCMS: TR=2,089 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 348.

(P,R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бром-6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,176 мин, MS (ES) 729,9 (M+H).

Пример 349.

(M,R)-8-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-нафтойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-8-бром-2-нафтоата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,233 мин, MS (ES) 708,9 (M+H).

Пример 350.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,03 ммоль) и MeI (4 мкл, 0,05 ммоль) и выделяли в виде первого элюируемого изомера с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 40 до 90% MeCN, 0,1% TFA). LCMS: TR=2,033 мин, MS (ES) 750,0 (M+H).

Пример 351.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1,3-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 94%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (43 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,116 мин, MS (ES) 742,0 (M+H).51.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, выход 53%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и MeI (5 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,766 MS (ES) 756,0 (M+H).

Пример 352.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (115 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-4-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (0,11 мл, 98,5 мг, 0,59 ммоль).

Стадия В. Получение метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (125 мг, 99%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (96 мг, 0,25 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (85 мг, 0,139 ммоль). LCMS: TR=2,466 мин, MS (ES) 842,0 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (125 мг, 0,148 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли TBAF (3,7 мл, 3,7 ммоль, 1,0 М в THF) и реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 10 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в THF (6 мл) и MeOH (0,6 мл), затем добавляли триметилсилилдиазометан (0,114 мл, 0,228 ммоль, 2,0 М в Et₂O). Через 1 ч перемешивания при к.т. реакционную смесь гасили ледяной уксусной кислотой, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) (57 мг, выход 54%, 2 стадии). LCMS: TR=2,090 мин, MS (ES) 712,0 (M+H).

Стадия D. Пример 352.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 53%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,019 ммоль) и гидробромида 2-(бромметил)пиридина (6,2 мг, 0,025 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,869 мин, MS (ES) 788,9 (M+H).

Пример 353.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 75%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,019 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (3 мкл, 4,4 мг, 0,032 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,040 мин, MS (ES) 756,0 (M+H).

Пример 354.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (4,5 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,25 мл). LCMS: TR=2,012 мин, MS (ES) 754,9 (M+H).

Пример 355.

(M,R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бром-6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,74 мин, MS (ES) 730,0 (M+H) (LC método III).

Пример 356.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-5-изопропил-1Н-индол-2-карбоксилата (45 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,295 мин, MS (ES) 754,0 (M+H).

Стадия В. Пример 356.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и MeI (5 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,186 MS (ES) 754,0 (M+H).

Пример 357.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксамид.

К раствору (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (20 мг, 0,028 ммоль) в DCM (1 мл) последовательно добавляли DMF (1 мкл) и оксалилхлорид (3,8 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем концентрировали. Остаток растворяли в сухом DCM (1 мл) и добавляли аммиак (10 мкл, 0,5 М в 1,4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 50% до 100% CH₃CN в течение 5 мин, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 80%). MS (ES) 712,1 (M+H), R_f=0,88.

Пример 358.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 20%) выделяли вместе с примером 350 в виде второго элюируемого изомера. LCMS: TR=2,110 мин, MS (ES) 749,9 (M+H).

Пример 359.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидробромида 2-(бромметил)пиридина (7,6 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,971 MS (ES) 831,0 (M+H).

Пример 360.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, выход 64%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метоксипиридина (10 мг, 0,064 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,105 мин, MS (ES) 819,0 (M+H).

Пример 361.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-N-гидроксид-1-метил-1Н-индол-5-карбоксамид.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (115 мг, 0,16 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли NMM (18 мг, 0,18 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (13 мг, 0,18 ммоль) и DMAP (2 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в

заголовке соединения (49 мг, 42%). LCMS: TR=1,897 мин, MS (ES) 726,9 (M+H).

Пример 362.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-7-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 54%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-7-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,03 ммоль) и метилйодида (4 мкл, 0,05 ммоль) и выделяли в виде первого элюируемого изомера. LCMS: TR=2,074 мин, MS (ES) 750,0 (M+H).

Пример 363.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((5-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метилпиридина (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,885 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 364.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-изопропил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (4,2 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,208 мин, MS (ES) 798,0 (M+H).

Пример 365.

(R)-6-Хлор-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-3-бром-6-хлор-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,81 мин, MS (ES) 745,9 (M+H). (LC método III).

Пример 366.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбогидразид.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли гидрат гидразина (0,5 мл, 2,4 ммоль, 50% раствор) и смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой высушивали (безводн. Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 35 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 89%). LCMS: TR=1,768 мин, MS (ES) 726,0 (M+H).

Пример 367.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 16%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,019 ммоль) и гидрохлорида 4-(2-хлорэтил)морфолина (5,1 мг, 0,027 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,843 мин, MS (ES) 811,0 (M+H).

Пример 368.

(P,R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-нафтоная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-8-бром-2-нафтоата с последующим омылением с

применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,237 мин, MS (ES) 708,9(M+H).

Пример 369.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 20%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,019 ммоль) и гидробромида 1-(2-бромэтил)пирролидина (10,2 мг, 0,039 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,855 мин, MS (ES) 795,0 (M+H).

Пример 370.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-6-(1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,03 ммоль) и MeI (4 мкл, 0,05 ммоль). LCMS: TR=2,125 мин, MS (ES) 750,0 (M+H).

Пример 371.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, выход 60%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,842, 1,862 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 372.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-7-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 30%) выделяли вместе с примером 362 в виде второго элюируемого изомера. LCMS: TR=2,119 мин, MS (ES) 749,9 (M+H).

Пример 373.

3-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметил-2-(пирролидин-1-илметил)пиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 2-((бензилокси)метил)-4,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина.

Смесь 2-((бензилокси)метил)-5-бром-4,6-диметилпиримидина (800 мг, 2,26 ммоль), 4,4,4',4'',5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (864 мг, 3,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (165 мг, 0,23 ммоль) и KOAc (353 мг, 4,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) барботировали в течение 1 мин с помощью газообразного N₂. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический раствор высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 70%).

Стадия В. Получение калиевой соли 2-((бензилокси)метил)-4,6-диметил-5-(трифтор-14-боранил)пиримидина.

К раствору 2-((бензилокси)метил)-4,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (2,2 г, 6,2 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли водный KHF₂ (4,5 М, 15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в горячем ацетоне, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток перекристаллизовывали в горячем ацетоне и Et₂O с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,6 г, 77%).

Стадия С. Получение 2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты.

К раствору калиевой соли 2-((бензилокси)метил)-4,6-диметил-5-(трифтор-14-боранил) пиримидина (1,4 г, 4,2 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли H₂O (13 мкМ, 12,6 ммоль) и TMSCl (1,35 г, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 69%).

Стадия D. Получение этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Смесь этил-7-бром-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (260

мг, 0,52 ммоль), (2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (214 мг, 0,78 ммоль), дициклогексил(2-(фенантрен-9-ил)фенил)фосфана (25 мг, 0,055 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 мг, 0,018 ммоль) и K_2CO_3 (136 мг, 1,0 ммоль) в PhMe (2,0 мл)/THF(2,0 мл)/ H_2O (0,2 мл) дегазировали и нагревали при 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 62%). MS (ES) 646,2 (M+H).

Стадия Е. Получение этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (180 мг, 0,28 ммоль) и 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазинан-3-карбоксилата (150 мг, 0,63 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (200 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/ H_2O (50 мл, 1:1), затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг, 87%). LCMS: TR=1,724 мин, MS (ES) 803,0 (M+H) (LC método II).

Стадия F. Получение 7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она.

К раствору этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (194 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl в диоксанах (4,0 М, 1,0 мл, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли K_2CO_3 (300 мг, 2,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM/ H_2O (40 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, 74%). LCMS: TR=2,219 мин, MS (ES) 657,0 (M+H).

Стадия G. Получение метил-3-(7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (78 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением 7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (115 мг, 0,17 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль). LCMS: TR=2,439 мин, MS (ES) 843,9 (M+H).

Стадия H. Получение метил-3-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-3-(7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (78 мг, 0,092 ммоль) в смеси EtOH/MeOH/EtOAc (2 мл/1 мл/1 мл) добавляли HCl в диоксанах (4,0 М, 0,25 мл, 1,0 ммоль), а затем Pd/C (10 вес.%, 20 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 при к.т. в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью DCM и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 49%). LCMS: TR=2,023 мин, MS (ES) 753,9,0 (M+H).

Стадия I. Пример 373.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 15%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-3-(8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (34 мг, 0,045 ммоль) и пирролидина (15 мг, 0,21 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,778 мин, MS (ES) 793,0 (M+H).

Пример 374.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой I с

применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(бромметил)оксетана (10 мг, 0,066 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,034 мин, MS (ES) 767,9 (M+H).

Пример 375.

(R)-1-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)изохинолин-6-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (4,3 мг, выход 72%) получали в соответствии с общей процедурой L с применением (R)-1-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (6 мг, 0,0085 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,25 мл). LCMS: TR=1,940 мин, MS (ES) 708,9 (M+H).

Пример 376.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (2,4 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (5 мг, 0,0069 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,25 мл). LCMS: TR=2,064 мин, MS (ES) 723,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,19 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,52-7,34 (m, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,64 (s, 1,5H), 6,61 (s, 0,5H), 4,30-4,10 (m, 2H), 4,07-03,93 (m, 4H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,54 (s, 0,75H), 2,52 (s, 2,25H), 2,47 (s, 0,75H), 2,44 (s, 2,25H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,24-2,17 (m, 3H), 1,36-1,20 (m, 3H).

Пример 377.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты и аммиака в MeOH. LCMS: TR=2,004 мин, MS (ES) 711,2 (M+H).

Пример 378.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,8 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и гидрохлоридной соли 2-(хлорметил)-4-метоксипиридина (5 мг, 0,026 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D.

LCMS: TR=1,835, 1,858 мин, MS (ES) 819,0 (M+H).

Пример 379.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,012 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NH₄OH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 20%). LCMS: TR=1,869 мин, MS (ES) 799,9 (M+H).

Пример 380.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 3-(бромметил)-3-метилоксетана (10 мг, 0,061 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,035 мин, MS (ES) 781,9 (M+H).

Пример 381.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,9 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (5 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,850 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 382.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10,2 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и гидрохлоридной соли 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (10 мг, 0,053 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,911 мин, MS (ES) 819,0 (M+H).

Пример 383.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(оксетан-3-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,3 мг, 91%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и 3-(бромметил)оксетана (10 мг, 0,066 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,009 мин, MS (ES) 768,0 (M+H).

Пример 384.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,0069 ммоль) и аммиака в MeOH (7,0 М, 0,25 мл). LCMS: TR=2,018 мин, MS (ES) 708,9 (M+H).

Пример 385.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 17%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 379, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,019 ммоль) и NH₄OH (1 мл). LCMS: TR=1,809, 1,831 мин, MS (ES) 787,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,18 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 0,75H), 7,62 (d, J=7,9 Гц, 0,25H), 7,38 (d, J=8,6 Гц, 0,25H), 7,37 (d, J=8,6 Гц, 0,75H), 7,25-6,95 (m, 3H), 6,64 (s, 1,5H), 6,60 (s, 0,5H), 4,46-4,13 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 3H), 2,51 (s, 0,75H), 2,49 (s, 2,25H), 2,33 (s, 9H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 2,25H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 0,75H).

Пример 386.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,7 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и гидрохлорида 2-(1-хлорэтил)пиридина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,862 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 387.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((3-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,3 мг, 21%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и гидрохлорида 2-(хлорметил)-3-метилпиридина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,850 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 388.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-индола.

К раствору 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (196 мг, 0,76 ммоль) в MeCN (2,5 мл) добавляли 3-бром-1-метил-1Н-пиразол (100 мг, 0,62 ммоль), PdCl₂(dppf)·DCM (25 мг, 0,03 ммоль), K₂CO₃ (745 мкл, 1,86 ммоль, 2,5 М водн. раствор). Реакционную смесь дегазировали с применением Ag, затем перемешивали при 95°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через подушку из целита и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 91%). LCMS: TR=1,237 мин, MS (ES) 212,2 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-индола.

К раствору 1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-индола (120 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5,7 мл) при 0°C добавляли NIS (134 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. И перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой, высушивали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 50%). LCMS: TR=1,491 мин, MS (ES) 337,9 (M+H).

Стадия В. Пример 388.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 66%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,057 мин, MS (ES) 748,9 (M+H).

Пример 389.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (110 мг, 83%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бромпиридина (60 мкл, 0,63 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (200 мг, 0,78 ммоль). LCMS: TR=0,973 мин, MS (ES) 209,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (160 мг, 91%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индола (110 мг, 0,53 ммоль). LCMS: TR=1,146 мин, MS (ES) 334,9 (M+H).

Стадия В. Пример 389.

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индола (36 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,895 мин, MS (ES) 745,0 (M+H).

Пример 390.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(пирролидин-1-илметил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (259 мг, 84%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии Е примера 373, с применением этил-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (250 мг, 0,39 ммоль), 2,2-диоксида трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (150 мг, 0,63 ммоль) и Cs₂CO₃ (250 мг, 0,77 ммоль). LCMS: TR=1,737 мин, MS (ES) 803,0 (M+H).

Стадия В. Получение (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение (143 мг, 68%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии F примера 373, с применением этил-(R)-7-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (259 мг, 0,32 ммоль), HCl в диоксанах (4,0 М, 1,0 мл, 4,0 ммоль) и K₂CO₃ (250 мг, 1,8 ммоль). LCMS: TR=1,270 мин, MS (ES) 657,0 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-3-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (123 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-3-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (143 мг, 0,22 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (120 мг, 0,45 ммоль). LCMS: TR=2,336 мин, MS (ES) 843,9 (M+H).

Стадия D. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-3-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (123 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (5 мл) и EtOAc (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4,0 M, 0,25 мл, 1,0 ммоль), а затем Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0093 ммоль). Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью DCM и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, 84%). LCMS: TR=2,066 мин, MS (ES) 754,0 (M+H).

Стадия E. Пример 390.

Указанное в заголовке соединение (8,2 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (13 мг, 0,017 ммоль) и пирролидина (50 мг, 0,70 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,841 мин, MS (ES) 793,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,7, 4,7 Гц, 2H), 6,64 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,43-4,11 (m, 3H), 4,01 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,67 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,50-3,26 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,28-2,14 (m, 9H), 1,23 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 391.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение (R)-2-(5-бром-1-метил-1H-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (50 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (50 мг, 0,090 ммоль) и 5-бром-3-йод-1-метил-1H-индола (60 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,277 мин, MS (ES) 746,8 (M+H).

Стадия В. Пример 391.

К раствору (R)-2-(5-бром-1-метил-1H-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (35 мг, 0,047 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (20 мг, 0,094 ммоль), PdCl₂(dppf)-DCM (2 мг, 0,002 ммоль), K₂CO₃ (56 мкл, 0,14 ммоль, 2,5 M водн. раствор). Реакционную смесь дегазировали с применением Ag и перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целит, а затем через силикагель и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/MeCN от 30 до 95%, MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 71%). LCMS: TR=2,071 мин, MS (ES) 748,0 (M+H).

Пример 392.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксамид.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (9 мг, 0,0113 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли оксалилхлорид (2,2 мкл, 0,026 ммоль), а затем каталитическое количество DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем концентрировали in vacuo. Остаток повторно растворяли в сухом DCM (1 мл) и добавляли аммиак (10 мкл, 0,5 M в 1-4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 25 до 95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг, 36%). LCMS: TR=0,783 мин (LC método IV), MS (ES) 794,1 (M+H).

Пример 393.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение (R)-N-((3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбонил)окси)ацетимидамида.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (25 мг, 0,035 ммоль) и N-гидроксиацетимидамида (10 мг, 0,135 ммоль). Неочищенный продукт в дальнейшем использовали на стадии В без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,916 мин, MS (ES) 768,0 (M+H).

Стадия В. Пример 393.

К раствору (R)-N-((3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбонил)окси)ацетимидамида из стадии А в EtOH/H₂O (3:1, 4 мл) добавляли ацетат натрия (10 мг, 0,121 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли в DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, 31%). LCMS: TR=2,138 мин, MS (ES) 749,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,56-4,36 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,49 (s, 1,5H), 2,47 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,32 (s, 6H), 2,31 (s, 1,5H), 2,24-2,18 (m, 5H), 1,30-1,23 (m, 3H).

Пример 394.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (61 мг, 58%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бромпиримидина (80 мг, 0,50 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (159 мг, 0,62 ммоль). LCMS: TR=1,103 мин, MS (ES) 210,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (82 мг, 84%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола (61 мг, 0,29 ммоль). LCMS: TR=1,456 мин, MS (ES) 335,9 (M+H).

Стадия С. Пример 394.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,086 мин, MS (ES) 746,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,77 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,76 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,63 (dd, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 8,38 (dt, J=9,0, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,12 (dt, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (ddd, J=16,3, 12,7, 1,5 Гц, 1H), 3,47-3,31 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,24-2,19 (m, 5H), 2,06 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 1,4H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 395.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение (R)-N-((3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбонил)окси)ацетимидамида.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,028 ммоль) и N-гидроксиацетимидамида (10 мг, 0,135 ммоль). Неочищенный продукт в дальнейшем использовали на стадии 2 без очистки. LCMS: TR=1,930 мин, MS (ES) 766,0 (M+H).

Стадия В. Пример 395.

Указанное в заголовке соединение (8,1 мг, 31%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 393, с применением (R)-N-((3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-

6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбонил)окси)ацетимида и ацетата натрия (10 мг, 0,121 ммоль). LCMS: TR=2,187 мин, MS (ES) 747,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,23 (s, 1H), 8,31-8,18 (m, 1H), 8,03 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,42 (dd, J=24,4, 9,9 Гц, 1H), 4,02 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,61 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,52-3,30 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,23 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 396.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9,5 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (18 мг, 0,024 ммоль) и N-метилпиперазина (100 мг, 1,0 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,799 мин, MS (ES) 821,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 6,64 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (dd, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 4,06-3,87 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,81-3,68 (m, 6H), 3,51-3,30 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,25-2,17 (m, 5H), 1,24 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 397.

3-((4R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,5 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (18 мг, 0,024 ммоль) и 3-гидроксипирролидина (100 мг, 1,4 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,787 мин, MS (ES) 808,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,64 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,38-3,89 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,59 (m, 4H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,26-2,17 (m, 7H), 1,24 (d, J=4,4 Гц, 3H).

Пример 398.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 46%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (18 мг, 0,024 ммоль) и морфолина (100 мг, 1,4 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,809, мин, MS (ES) 808,9 (M+H).

Пример 399.

7-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой B с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она и метил-7-бром-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 724,2 (M+H).

Пример 400.

4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для стадий А и В примера 318, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-7-бром-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоксилата. MS (ES) 726,2 (M+H).

Стадия В. Пример 400.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-

метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,5-диметил-1H-индол-2-карбоксилата. LCMS: TR=0,873 мин (LC método IV), MS (ES) 712,6 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,37-4,16 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 401.

5-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-[1,4]диазепино[1,2-а]индол-2(3H)-ил)-3-гидрокси-1,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 1-(трет-бутил)-2-метил-7-бром-5-метил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата.

К раствору 7-бром-5-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 5,9 ммоль) в THF (50 мл) и MeOH (6 мл) добавляли триметилсилилдиазометан (4,4 мл, 8,9 ммоль, 2,0 М в Et₂O) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной уксусной кислотой, затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и Et₃N (2,94 мл, 2,15 г, 21,1 ммоль), DMAP (0,144 г, 1,18 ммоль) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,76 мл, 1,67 г, 7,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 78%, 2 стадии). LCMS: TR=1,900 мин, MS (ES) 390,0 (M+Na);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (d, J=3,2 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,69 (s, 9H).

Стадия В. Получение 1-(трет-бутил)-2-метил-7-бром-5-формил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-7-бром-5-метил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата (1,7 г, 4,6 ммоль) в CCl₄ (46 мл) добавляли AIBN (189 мг, 1,15 ммоль) и NBS (822 мг, 4,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%). Полученную неочищенную смесь продуктов растворяли в MeCN (25 мл), затем NMO (1,77 г, 15,2 ммоль) и добавляли молекулярные сита (4 Å, 6 г). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 29%, 2 стадии). LCMS: TR=1,699 мин, MS (ES) 403,8 (M+Na);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Стадия С. Получение метил-7-бром-1-метил-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-7-бром-5-формил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата (220 мг, 0,58 ммоль) в DCM (3,5 мл) добавляли TFA (0,6 мл, 0,894 г, 7,8 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в DMF (5,5 мл), затем добавляли K₂CO₃ (0,56 г, 4,1 ммоль) и MeI (72 мкл, 163 мг, 1,15 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в DCM (5,6 мл) и Et₃N (1 мл). Добавляли пирролидин (52 мкл, 44 мг, 0,624 ммоль) и Na(OAc)₃BH (220 мг, 1,04 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, 58%, 3 стадии). LCMS: TR=1,246 мин, MS (ES) 351,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,47-2,43 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 4H).

Стадия D. Пример 401.

Указанное в заголовке соединение (1,1 мг, 3%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-7-бром-1-метил-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,057 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,057 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,851 мин, MS (ES) 794,8 (M+H).

Пример 402.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (2,0 мг, 2,5 мкмоль). LCMS: TR=1,782 мин, MS (ES) 810,0 (M+H).

Пример 403.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (48 мг, 43%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (85 мг, 0,525 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (165 мг, 0,65 ммоль) LCMS: TR=1,077 мин, MS (ES) 213,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (46 мг, 61%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (48 мг, 0,23 ммоль). LCMS: TR=1,306 мин, MS (ES) 338,7 (M+H).

Стадия С. Пример 403.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=1,953 мин, MS (ES) 749,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,47 (dt, J=12,6, 3,0 Гц, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,95 (d, J=3,2 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,23-2,16 (m, 5H), 2,04 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 1,5H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 1,5H).

Пример 404.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(циклопропилметокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (225 мг, 0,31 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли BBr₃ (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и гасили с помощью H₂O (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (122 мг, выход 62%), которое применяли в следующих реакциях без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,687 мин, MS (ES) 637,9 (M+H).

Стадия В. Пример 404.

К раствору циклопропилметанола (50 мг, 0,69 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaNH (60 вес.%, 25 мг, 0,625 ммоль) при к.т. и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (15 мг, 0,024 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 мг, 53%). LCMS: TR=1,666 мин, MS (ES) 628,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 4,41 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,28-4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,50 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,37-3,20 (m, 4H), 2,25 (d, J=10,1 Гц, 3H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,28-1,18 (m, 3H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 2H), 0,22-0,16 (m, 2H).

Пример 405.

(R)-3-(7-Хлор-4-метил-1-оксо-10-(3-(м-толилокси)пропил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

К раствору (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 3-гидрокситолуол (20 мг, 0,19 ммоль) и Cs₂CO₃ (30 мг, 0,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч, затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 37%). LCMS: TR=1,822 мин, MS (ES) 664,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,12 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,76-6,66 (m, 3H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,49-3,31 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 8H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 1,28-1,20 (m, 3H).

Пример 406.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-метоксипропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,0 мг, 36%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 404, с применением метанола (50 мг, 1,56 ммоль), NaH (60 вес.%, 25 мг, 0,625 ммоль) и (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль). LCMS: TR=1,525 мин, MS (ES) 588,0 (M+H).

Пример 407.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3-метилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,5 мг, 27%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 405, с применением (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) и 4-хлор-3-метилфенола (20 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=1,909 мин, MS (ES) 697,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64 (dd, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,29 (s, 4,5H), 2,25 (s, 1,5H), 2,20 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,13 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1, 18-1,07 (m, 3H).

Пример 408.

(R)-3-(7-Хлор-4-метил-1-оксо-10-(3-феноксипропил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,3 мг, 28%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 405, с применением (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) и фенола (20 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,765 мин, MS (ES) 649,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 6,96-6,85 (m, 3H), 4,46-4,18 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,56-3,31 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,27 (d, J=5,8 Гц, 1H), 1,24 (d, J=5,1 Гц, 2H).

Пример 409.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлорфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,7 мг, 29%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 405, с применением (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) и 4-хлорфенола (20 мг, 0,16 ммоль). LCMS: TR=1,845 мин, MS (ES) 684,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 4,41 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,50-3,31 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 5H), 2,11 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,25 (d, J=5,2 Гц, 1,5H), 1,22 (d, J=5,2 Гц, 1,5H).

Пример 410.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-фторфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 31%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 405, с применением (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) и 4-фторфенола (20 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=1,776 мин, MS (ES) 667,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,88-6,75 (m, 2H), 4,44-4,19 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,30 (s, 1,5H), 2,27 (s, 1,5H), 2,22 (p, J=6,8 Гц, 2H), 2,13 (s, 1,5H), 2,11 (s, 1,5H), 1,27 (d, J=5,1 Гц, 1,5H), 1,24 (d, J=5,1 Гц, 1,5H).

Пример 411.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1,3-диметил-1H-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1,3-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль). LCMS: TR=1,752 мин, MS (ES) 754,9 (M+H).

Пример 412.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль). LCMS: TR=2,002 мин, MS (ES) 741,0 (M+H).

Пример 413.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Пример А. Получение 3-бром-N'-(циклогексанкарбонил)-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида.

К раствору 3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (100 мг, 0,78 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (120 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем добавляли циклогексанкарбогидразид (50 мг, 0,35 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 2 ч при к.т.

Реакционную смесь разбавляли в DCM/H₂O (20 мл, 1:1) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл) и объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 59%). LCMS: TR=1,361 мин, MS (ES) 379,9 (M+H).

Пример В. Получение 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-циклогексил-1,3,4-оксадиазола.

Раствор 3-бром-N'-(циклогексанкарбонил)-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида (66 мг, 0,17 ммоль) в POCl₃ (2 мл) нагревали до 95°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили посредством выливания в лед/насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 51%). LCMS: TR=1,814 мин, MS (ES) 360,0 (M+H).

Стадия С. Пример 413.

Указанное в заголовке соединение (12,4 мг, 41%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,038 ммоль) и 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-циклогексил-1,3,4-оксадиазола (21 мг, 0,61 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,674, 1,706 мин, MS (ES) 817,9 (M+H) (способ с применением Ultra aqueous).

Пример 414.

(R)-2-(6-(2H-Тетразол-5-ил)хинолин-4-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение (R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-6-карбонитрила.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и 4-бром хинолин-6-карбонитрила (16 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=2,039 мин, MS (ES) 691,0 (M+H).

Стадия В. Пример 414.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 80%) получали в соответствии с процедурой для примера 235 с применением (R)-4-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-6-карбонитрила (30 мг,

0,04 ммоль), азида натрия (14 мг, 0,22 ммоль) и хлорида аммония (12 мг, 0,22 ммоль). LCMS: TR=1,844 мин, MS (ES) 733,9 (M+H).

Пример 415.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (2,9 мг, 29%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 379, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,012 ммоль) и NH₄OH (1 мл). LCMS: TR=1,900, 1,934 мин, MS (ES) 801,9 (M+H).

Пример 416.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (279 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (300 мг, 0,46 ммоль) и метил-7-йод-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 0,952 ммоль). LCMS: TR=2,387 мин, MS (ES) 843,9 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (48 мг, 0,057 ммоль) и MeI (14 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=2,464 мин, MS (ES) 857,9 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 73%, стадии В и С) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (0,057 ммоль). LCMS: TR=2,175, 2,208 мин, MS (ES) 767,9 (M+H).

Стадия D. Пример 416.

Указанное в заголовке соединение (7,6 мг, 44%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (16 мг, 0,021 ммоль) и морфолина (50 мг, 0,57 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,959, 2,022 мин, MS (ES) 822,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79 (d, J=8,6 Гц, 0,25H), 7,78 (d, J=8,6 Гц, 0,75H), 7,38-7,25 (m, 3H), 6,95-6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1,5H), 6,61 (s, 0,5H), 4,64 (d, J=14,7 Гц, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,25-4,03 (m, 4H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,78 (s, 2H), 3,45-3,31 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 2,25H), 2,40 (s, 0,75H), 2,33 (s, 6H), 2,26-2,17 (m, 5H), 1,31-1,14 (m, 3H).

Пример 417.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,2-диметил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-1,2-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,87 мин, MS (ES) 726,2 (M+H) (LC método III).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1,5H), 6,58 (s, 0,5H), 4,51-4,20 (m, 2H), 3,99-3,81 (m, 6H), 3,71-3,32 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,21-2,17 (m, 5H), 2,07-2,03 (m, 3H), 1,25 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,13 (d, J=6,0 Гц, 1H).

Пример 418.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (110 мг, 95%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бром-4-метилпиримидина (90 мг, 0,52 ммоль). LCMS: TR=0,901 мин, MS (ES) 224,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (110 мг, 64%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола (110 мг, 0,49 ммоль). LCMS: TR=1,489 мин, MS (ES) 349,9 (M+H).

Стадия С. Пример 418.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола (31 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,060 мин, MS (ES) 760,9 (M+H).

Пример 418.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, 39%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бром-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазола (120 мг, 0,64 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (203 мг, 0,79 ммоль). LCMS: TR=0,925 мин, MS (ES) 238,2 (M+H).

Стадия В. Получение 5-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (75 мг, 82%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)-1-метил-1Н-индола (60 мг, 0,25 ммоль). LCMS: TR=1,240 мин, MS (ES) 363,9 (M+H).

Стадия С. Пример 419.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 56%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 5-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола (32 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=1,932 мин, MS (ES) 774,9 (M+H).

Пример 420.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (80 мг, 39%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазола (170 мг, 0,73 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (245 мг, 0,95 ммоль). LCMS: TR=1,339 мин, MS (ES) 283,0 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 72%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (80 мг, 0,28 ммоль). LCMS: TR=1,561 мин, MS (ES) 408,9 (M+H).

Стадия С. Получение (4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (35 мг, 0,065 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (51 мг, 0,13 ммоль). LCMS: TR=2,104 мин, MS (ES) 818,9 (M+H).

Стадия С. Пример 420.

К раствору (4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,020 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью

DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-2%) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 95%). LCMS: TR=1,906 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 421.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоновая кислота.

Пример А. Получение N'-бензоил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида.

Указанное в заголовке соединение (49 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания Е с применением 3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (100 мг, 0,78 ммоль), НАТУ (120 мг, 0,32 ммоль) и бензогидразида (50 мг, 0,37 ммоль). LCMS: TR=1,278 мин, MS (ES) 373,9 (M+H).

Пример В. Получение 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 47%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 413, с применением N'-бензоил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида (49 мг, 0,13 ммоль). LCMS: TR=1,742 мин, MS (ES) 353,9 (M+H).

Стадия С. Пример 421.

Указанное в заголовке соединение (17,8 мг, выход 59%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,038 ммоль) и 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола (22 мг, 0,062 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,470, 2,503 мин, MS (ES) 811,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,40-8,32 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 8,03 (ddd, J=8,7, 4,9, 1,5 Гц, 2H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,39-7,27 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,61-4,45 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,52-3,31 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 9H), 2,29-2,13 (m, 5H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 422.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-изопропил-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-изопропил-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль). LCMS: TR=2,111 мин, MS (ES) 753,0 (M+H).

Пример 423.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение N'-(циклопропанкарбонил)-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида.

Указанное в заголовке соединение (41 мг, 43%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 413, с применением 1-метил-1H-индол-5-карбогидразида (70 мг, 0,37 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорида (110 мг, 1,06 ммоль). LCMS: TR=0,907 мин, MS (ES) 258,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-циклопропил-5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-1,3,4-оксадиазола.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, выход 28%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 413, с применением N'-(циклопропанкарбонил)-1-метил-1H-индол-5-карбогидразида (41 мг, 0,16 ммоль). LCMS: TR=1,341 мин, MS (ES) 240,1 (M+H).

Стадия С. Получение 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазола.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, выход 82%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 2-циклопропил-5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-1,3,4-оксадиазола (11 мг, 0,046 ммоль). LCMS: TR=1,538 мин, MS (ES) 318,0 (M+H).

Стадия D. Пример 423.

Указанное в заголовке соединение (11,2 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,037 ммоль) и 2-(3-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазола (12 мг, 0,038 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры В. LCMS: TR=2,314, 2,342 мин, MS (ES) 775,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26-8,16 (m, 1H), 7,89 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,50-3,29 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 9H), 2,27-2,12 (m, 5H), 1,25 (m, 8H).

Пример 424.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиридазин-3-ил)-1H-

индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(пиридазин-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (143 мг, 91%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 3-бромпиридазина (120 мг, 0,76 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (239 мг, 0,93 ммоль). LCMS: TR=1,005 мин, MS (ES) 210,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(пиридазин-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (160 мг, 80%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(пиридазин-3-ил)-1Н-индола (143 мг, 0,60 ммоль). LCMS: TR=1,251 мин, MS (ES) 335,8 (M+H).

Стадия С. Пример 424.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиридазин-3-ил)-1Н-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=1,938 мин, MS (ES) 746,8 (M+H).

Пример 425.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)хинолин-4-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой N общей процедурой G с применением (R)-2-(6-(2Н-тетразол-5-ил)хинолин-4-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,03 ммоль) и метилйодида (4 мкл, 0,05 ммоль). LCMS: TR=1,909 мин, MS (ES) 747,9 (M+H).

Пример 426.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12,7 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (16 мг, 0,021 ммоль) и N-метилпиперазина (50 мг, 0,20 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,841, 1,871 мин, MS (ES) 835,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,37-7,20 (m, 3H), 6,92-6,76 (m, 1H), 6,62 (s, 1,5H), 6,60 (s, 0,5H), 4,62 (d, J=15,5 Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,03-3,61 (m, 13H), 3,34 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,92 (s, 2,25H), 2,89 (s, 0,75H), 2,44 (s, 2,25H), 2,42 (s, 0,75H), 2,41 (s, 2,25H), 2,39 (s, 0,75H), 2,28-2,16 (m, 5H), 1,23 (d, J=6,4 Гц, 2,25H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 0,75H).

Пример 427.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-N'-фенил-1Н-индол-5-карбогидразид.

Указанное в заголовке соединение (7,6 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль) и гидрохлорида фенилгидразина (4 мг, 0,026 ммоль). LCMS: TR=2,079 мин, MS (ES) 802,0 (M+H).

Пример 428.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидрооксазола.

К раствору 1-метил-1Н-индол-5-карбонитрила (100 мг, 0,64 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли аминоэтанол (193 мкл, 3,20 ммоль) и ZnCl₂ (6 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 135°C в течение 4 дней. Реакционный раствор охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 23%). LCMS: TR=0,775 мин, MS (ES) 201,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидрооксазола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидрооксазола (15 мг, 0,070 ммоль). Неочищенное соединение (25 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,142 мин, MS (ES) 326,9 (M+H).

Стадия С. Пример 428.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидрооксазола (24 мг, 0,074 ммоль). LCMS: TR=1,883 мин, MS (ES) 737,8 (M+H).

Пример 429.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-метил-3-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазола.

К раствору 1-метил-1Н-индол-5-карбонитрила (200 мг, 1,28 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (116 мг, 1,66 ммоль) и K₃PO₄ (408 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, затем добавляли ацетилхлорид (137 мкл, 1,92 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали при 105°C в течение дополнительных 36 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-3%) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 64%). LCMS: TR=1,304 мин, MS (ES) 214,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-метил-3-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазола (21 мг, 0,10 ммоль). Неочищенное соединение (55 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,594 мин, MS (ES) 339,9 (M+H).

Стадия С. Пример 429.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (25 мг, 0,074 ммоль). LCMS: TR=2,121 мин, MS (ES) 750,8 (M+H).

Пример 430.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиразин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(пиразин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (90 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бромпиразина (70 мг, 0,44 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (170 мг, 0,66 ммоль). LCMS: TR=1,296 мин, MS (ES) 210,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(пиразин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(пиразин-2-ил)-1Н-индола (90 мг, 0,43 ммоль).

Неочищенное соединение (120 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,530 мин, MS (ES) 335,8 (M+H).

Стадия С. Пример 430.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиразин-2-ил)-1Н-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,096 мин, MS (ES) 746,9 (M+H).

Пример 431.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота (отделенный атропоизомер 1, абсолютная стереохимия неизвестна).

Стадия А. Отделение 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она.

Рацемическую смесь атропоизомерного 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она разделяли с помощью препаративной нормально-фазовой HPLC с применением хиральной колонки AD. Выделяли оптически чистые атропоизомеры, и абсолютные конфигурации не определяли. $[\alpha]_D^{25}$ 1-го элюируемого изомера=+9,9°, $[\alpha]_D^{25}$ 2-го элюируемого изомера=+6,1°.

Стадия В. Пример 431.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (1-го элюируемого изомера) и 6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоновой кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS:

TR=2,163 мин, MS (ES) 711,9 (M+H).

Пример 432.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,2 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 1-метилпиперазин-2-она (10 мг, 0,088 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,782 мин, MS (ES) 835,9 (M+H).

Пример 433.

(R)-3-(6-(2-((4-Ацетилпиперазин-1-ил)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(пиперазин-1-илметил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (8 мг, 0,0098 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (5 мг, 0,038 ммоль), а затем ацетилхлорид (3 мг, 0,038 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем гасили с помощью MeOH. Погашенную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали с помощью H₂O (5 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 25%). LCMS: TR=1,789 мин, MS (ES) 849,9 (M+H).

Пример 434.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,3',4,4'-тетрагидро-1H-[2,6'-бипиразино[1,2-а]индол-1,1'(2'H)-дион.

Стадия А. Получение этил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,021 ммоль) и 2,2-диоксида трет-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (10 мг, 0,045 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (15 мг, 0,0416 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Слои разделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS: TR=2,289 мин, MS (ES) 890,9 (M+Na).

Стадия В. Пример 434.

К раствору неочищенного этил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при к.т., затем концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли K₂CO₃ (10 мг, 0,072 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Слои разделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг, 35%). LCMS: TR=2,116, 2,153 мин, MS (ES) 723,0 (M+H).

Пример 435.

(R)-4-Хлор-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,212, 2,254 мин, MS (ES) 745,8 (M+H).

Пример 436.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением

(R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,182, 2,217 мин, MS (ES) 741,9 (M+H).

Пример 437.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)пиримидин-3-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,9 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-амин (20 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,762 мин, MS (ES) 835,9 (M+H).

Пример 438.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-фтор-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-4-фтор-1Н-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,70, 2,73 мин, MS (ES) 716,2 (M+H) (LC método III).

Пример 439.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 77%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (40 мг, 0,28 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,850 мин, MS (ES) 865,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,64 (s, 2H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,30 (dd, J=13,5, 3,8 Гц, 1H), 4,01 (dt, J=6,2, 3,0 Гц, 2H), 3,91-3,71 (m, 14H), 3,44-3,29 (m, 8H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,29-2,19 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 440.

6-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-2(3Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоновая кислота (отделенный атропоизомер 2, абсолютная стереохимия неизвестна).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой A с применением 8-хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazеино[1,2-а]индол-1-она (2-го элюируемого изомера) и 6-бром-1-метил-1Н-индол-4-карбоновой кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,163 мин, MS (ES) 711,9 (M+H).

Пример 441.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,039 ммоль) и пиперазина (50 мг, 0,58 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,727 мин, MS (ES) 807,9 (M+H).

Пример 442.

(R)-3-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он.

К раствору метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (30 мг, 0,04 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ацетат натрия (14 мг, 0,16 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (11 мг, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток растворяли в THF (1 мл) и добавляли 1, 1'-карбонилдидиимдазол (17

мг, 0,08 ммоль) и DBU (18 мкл, 12 ммоль). Смесь облучали в микроволновом реакторе Biotage при 120°C в течение 20 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 мг, 26%). LCMS: TR=2,033 мин, MS (ES) 751,8 (M+H).

Пример 443.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10,6 мг, 89%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 4-(пиперидин-4-ил)морфолина (50 мг, 0,29 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,848 мин, MS (ES) 891,9 (M+H).

Пример 444.

(R)-5-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбогидрида (15 мг, 0,02 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (7 мг, 0,04 ммоль), а затем Et₃N (6 мкл, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, 40%). LCMS: TR=1,982 мин, MS (ES) 751,8 (M+H).

Пример 445.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и 7-бром-4-метокси-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,76, 2,81 мин, MS (ES) 742,2 (M+H) (LC método III).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,98-3,87 (m, 5H), 3,71-3,32 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,21-2,15 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 3H).

Пример 446.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(4-фтор-1Н-индол-7-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и 7-бром-4-фтор-1Н-индола с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=3,04 мин, MS (ES) 672,0 (M+H) (LC método III).

Пример 447.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-фтор-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и 7-бром-4-фтор-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,77 мин, MS (ES) 730,1 (M+H) (LC método III).

Пример 448.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(((2-диметиламино)этил)(метил)амино)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,3 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиперазино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-диамина (30 мг, 0,29 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,788 мин, MS (ES) 823,9

(M+H).

Пример 449.

(R)-5-Хлор-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-5-хлор-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,284 мин, MS (ES) 745,8 (M+H).

Пример 450.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 78%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 2-бром-5-метилпиримидина (70 мг, 0,44 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (156 мг, 0,61 ммоль). LCMS: TR=1,156 мин, MS (ES) 224,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола (70 мг, 0,31 ммоль). Неочищенное соединение (100 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,507 мин, MS (ES) 350,8 (M+H).

Стадия С. Пример 450.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-индола (31 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,132 мин, MS (ES) 760,9 (M+H).

Пример 451.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-((диметиламино)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,9 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и гидрохлоридной соли диметиламина (20 мг, 0,25 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,811 мин, MS (ES) 766,9 (M+H).

Пример 452.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 318, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата и 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пирана. LCMS: TR=1,63 мин, MS (ES) 810,7 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,76 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,80 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95-1,95 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,17-1,03 (m, 4H).

Пример 453.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль), PPh₃ (10 мг, 0,038 ммоль) и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-ола (8 мг, 0,055 ммоль) в THF (1 мл) при к.т. добавляли ди-трет-бутил-(Е)-диацен-1,2-дикарбоксилат (10 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т., затем нагревали до 60°C в течение дополнительных 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой вы-

сушивали и концентрировали. Неочищенный продукт омыляли в соответствии с общей процедурой D. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 19%). LCMS: TR=1,779 мин, MS (ES) 853,9 (M+H).

Пример 454.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 3-йод-1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

К раствору 3-йод-1-метил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (150 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C добавляли 2н. HCl (2 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, гасили с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,211 мин, MS (ES) 324,9 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(1-изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола.

К раствору 3-йод-1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (40 мг, 0,12 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль). Через 10 мин медленно добавляли 1-бром-2-метилпропан (16,1 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 74%). LCMS: TR=1,564 мин, MS (ES) 380,8 (M+H).

Стадия С. Пример 454.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 91%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-5-(1-изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола (34 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,132 мин, MS (ES) 791,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (d, J=24,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 7H), 2,22-2,18 (m, 5H), 2,06 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 1,5H), 1,23 (d, J=6,9 Гц, 1,5H), 0,97 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 455.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,6 мг, 24%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 453, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 2-(диметиламино)этан-1-ола (5 мг, 0,056 ммоль). LCMS: TR=1,810 мин, MS (ES) 798,9 (M+H).

Пример 456.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (50 мг, 0,09 ммоль) и метил-7-бром-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (58 мг, 0,19 ммоль). LCMS: TR=2,16 мин, MS (ES) 726 (M+H).

Стадия В. Пример 456.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-3-карбоксилата (60 мг, 0,08 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (29 мг, 0,17 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,38 мин, MS (ES) 817 (M+H).

Пример 457.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение пентил-7-йод-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К смеси метил-7-бром-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль) после добавления CuI (7 мг, 0,04 ммоль) и NaI (224 мг, 1,5 ммоль) добавляли раствор (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (11 мг, 0,07 ммоль) в 1-пентаноле (1 мл). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью 30% NH₄OH (5 мл) в воде (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с применением флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 74%). LCMS: TR=2,04 мин, MS (ES) 372 (M+H).

Стадия В. Получение пентил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (80 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (75 мг, 0,14 ммоль) и пентил-7-йод-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (103 мг, 0,28 ммоль). LCMS: TR=2,42 мин, MS (ES) 782 (M+H).

Стадия С. Пример 457.

Указанное в заголовке соединение (45 мг, 68%) в виде его TFA-соли получали в соответствии с общей процедурой I с применением пентил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (80 мг, 0,10 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (36 мг, 0,26 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,40 мин, MS (ES) 817 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (s, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,11-6,24 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 1,5H), 2,06 (s, 1,5H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,85 (s, 1,5H), 1,75 (s, 1,5H), 1,03 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 458.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-морфолиноэтокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,7 мг, 42%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 453, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 2-морфолиноэтан-1-ола (8 мг, 0,061 ммоль). LCMS: TR=1,794 мин, MS (ES) 840,9 (M+H).

Пример 459.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(оксетан-3-илметокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,7 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 3-(бромметил)оксетана (5 мг, 0,033 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,990 мин, MS (ES) 797,8 (M+H).

Пример 460.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 19%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 453, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ола (8 мг, 0,069 ммоль). LCMS: TR=1,799 мин, MS (ES) 824,9 (M+H).

Пример 461.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 50%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (5 мг, 0,036 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,009 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 462.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 75%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 454, с применением 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (40 мг, 0,12 ммоль) и (бромметил) циклопропана (14,4 мкл, 0,15 ммоль). LCMS: TR=1,498 мин, MS (ES) 378,9 (M+H).

Стадия В. Пример 462.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, 87%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 5-(1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола (34 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,034 мин, MS (ES) 789,0 (M+H).

Пример 463.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 318, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1,5-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата и 1-(2-бромэтил)пирролидина. LCMS: TR=1,37 мин, MS (ES) 809,7 (M+H);

¹Н ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,05 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 4H).

Пример 464.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола
2-Хлор-4-метоксипиримидин (80 мг, 0,55 ммоль), Pd[P(t-Bu)₃]₂ (28 мг, 0,060 ммоль), Cs₂CO₃ (270 мг, 0,83 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (185 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (2,2 мл). Реакционную смесь дегазировали с применением Ar.

Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч, гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 14%). LCMS: TR=0,163 мин, MS (ES) 240,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола (19 мг, 0,080 ммоль). Неочищенное соединение (30 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,248 мин, MS (ES) 365,8 (M+H).

Стадия С. Пример 464.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола (30 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,106 мин, MS (ES) 776,8 (M+H).

Пример 465.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (63 мг, 48%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 464, с применением 2-хлор-5-метоксипиримидина (80 мг, 0,55 ммоль) и 1-метил-5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (185 мг, 0,72 ммоль). LCMS: TR=1,086 мин, MS (ES) 240,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола (63 мг, 0,26 ммоль).

Неочищенное соединение (85 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,601 мин, MS (ES) 365,8 (M+H).

Стадия С. Пример 465.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,056 ммоль) и 3-йод-5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-индола (32 мг, 0,089 ммоль). LCMS: TR=2,106 мин, MS (ES) 776,8 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,47 (dd, J=6,6, 1,4 Гц, 1H), 8,26 (ddd, J=8,7, 3,6, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,48 (td, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 6H), 3,83-3,73 (m, 4H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,25-2,18 (m, 5H), 2,09 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 1,5H), 1,22 (d, J=6,6 Гц, 1,5H).

Пример 466.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой Г с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидробромида 2-(бромметил)пиридина (7,6 мг, 0,03 ммоль) с последующим образованием первичного карбоксамида с применением общей процедуры Е. LCMS: TR=1,859 MS (ES) 817,9 (M+H).

Пример 467.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-1Н-индол-3-карбоксилата (39 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=2,070 мин, MS (ES) 711,9 (M+H).

Стадия В. Пример 467.

Указанное в заголовке соединение (10,1 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидрохлорида 3-(хлорметил)пиридина (7 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,806 MS (ES) 788,8 (M+H);

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47-8,39 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,74 (s, 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,07 (s, 1,5H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,90 (s, 1,5H), 1,80 (s, 1,5H), 1,06-1,00 (m, 3H).

Пример 468.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,7 мг, 55%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидробромида 2-(бромметил)пиридина (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,923 MS (ES) 788,8 (M+H);

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,50-6,42 (m, 1H), 5,71-

5,58 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,84 (s, 1,5H), 1,74 (s, 1,5H), 1,06-0,94 (m, 3H).

Пример 469.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(трифторметокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 57%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (75 мг, 0,14 ммоль) и этил-7-бром-5-(трифторметокси)-1Н-индол-2-карбоксилата (98 мг, 0,28 ммоль) с последующим омылением в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=2,07 мин, MS (ES) 782 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 1,5H), 3,76 (s, 1,5H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,18-3,36 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,03-2,12 (m, 5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 470.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (70 мг, 0,10 ммоль) и 2-бромэтилметилового эфира (20 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,06 мин, MS (ES) 770 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,96 (s, 0,5H), 6,94 (s, 0,5H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,79 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,71 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (s, 1,5H), 2,95 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,36 (s, 1,5H), 2,24 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 5H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 1,5H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 1,5H).

Пример 471.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (310 мг, 77%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 3-бром-1-метил-1Н-1,2,4-триазола (200 мг, 1,23 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола (567 мг, 1,52 ммоль). LCMS: TR=1,488 мин, MS (ES) 329,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (380 мг, 89%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола (310 мг, 0,94 ммоль). LCMS: TR=1,740 мин, MS (ES) 454,9 (M+H).

Стадия С. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение (150 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (150 мг, 0,28 ммоль) и 3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола (202 мг, 0,45 ммоль). LCMS: TR=2,209 мин, MS (ES) 865,9 (M+H).

Стадия D. Пример 471.

К раствору (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (150 мг, 0,17 ммоль) в THF (1,7 мл) добавляли TBAF (2 мл, 1 М раствор в THF). Реакционную смесь облучали микроволнами при 70°C в течение 30 мин (3 раза). К реакционной смеси добавляли дополнительное количество TBAF (1 мл), затем облучали микроволнами при 75°C в течение 1 ч (3 раза). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM

(3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-3%) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 75%). LCMS: TR=1,864 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 472.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12,6 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидробромида 4-(бромметил)пиридина (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,751 MS (ES) 788,8 (M+H);

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55-8,47 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,96 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,75-5,61 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,08 (s, 1,5H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,87 (s, 1,5H), 1,75 (s, 1,5H), 1,05-0,96 (m, 3H).

Пример 473.

2-(4-(8-Хлор-11-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-оксо-2-(хиолин-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]дiazепино[1,2-а]индол-7-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (60 мг, 0,111 ммоль) и метил-3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (40 мг, 0,156 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=0,858 мин (LC método IV), MS (ES) 699,5 (M+H);

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, J=10,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 474.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-5-(трифторметокси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(трифторметокси)-1Н-индол-2-карбоксилата (34 мг, 0,04 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (22 мг, 0,13 ммоль) в DMF (0,7 мл) добавляли Cs₂CO₃ (68 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере Ar при 80°C в течение ночи, затем добавляли дополнительное количество 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (22 мг, 0,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Ar при 100°C в течение 24 ч. Указанное в заголовке соединение (21 мг, 50%) в виде TFA-соли выделяли в соответствии с протоколами обработки и очистки, описанными в общей процедуре сочетания А, с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,00 мин, MS (ES) 887 (M+H).

Пример 475.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 32%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 454, с применением 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (100 мг, 0,31 ммоль) и 3-(хлорметил) оксетана (30 мкл, 0,090 ммоль). LCMS: TR=1,339 мин, MS (ES) 395,8 (M+H). LCMS: TR=1,498 мин, MS (ES) 378,9 (M+H).

Стадия В. Пример 475.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 59%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (25 мг, 0,046 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (37 мг, 0,093 ммоль). LCMS: TR=1,963 мин, MS (ES) 805,9 (M+H).

Пример 476.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и HCl-соли 2-(хлорметил)-4-метоксипиридина (10 мг, 0,052 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,883 мин, MS (ES) 846,8 (M+H).

Пример 477.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,5 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (10 мг, 0,071 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,895 мин, MS (ES) 830,8 (M+H).

Пример 478.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-((5-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и HCl-соли 2-(хлорметил)-5-метилпиридина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,909 мин, MS (ES) 830,8 (M+H).

Пример 479.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата (45 мг, 0,06 ммоль) и MeI (16 мг, 0,11 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,12 мин, MS (ES) 796 (M+H).

Пример 480.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (2-ой элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (7 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 40-90% MeCN, 0,1% TFA) в виде 2-го элюируемого стереоизомера. LCMS: TR=1,888 мин, MS (ES) 802,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (d, J=5,6 Гц, 0,5H), 8,38 (d, J=5,6 Гц, 0,5H), 8,28 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 0,5H), 7,84 (s, 0,5H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 1H), 3,98 (s, 1,5H), 3,97 (s, 1,5H), 3,94-3,75 (m, 3H), 3,58-3,49 (m, 0,5H), 3,47-3,39 (m, 0,5H), 3,20-2,86 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 1,5H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 1,5H).

Пример 481.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(пиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и HBr-соли 2-(бромметил)пиридина (10 мг, 0,040 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,859 мин, MS (ES) 818,8 (M+H).

Пример 482.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-((диметиламино)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-йод-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор метил-4-(бензилокси)-7-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,71 ммоль), CuI (10 мг, 0,052 ммоль), (транс)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (15 мг, 0,11 ммоль) и NaI (250 мг, 1,67 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) барботировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем герметизировали и нагревали до 110°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Органический раствор промывали 10% водн. NH₄OH (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг, 84%). LCMS: TR=1,433 мин, MS (ES) 331,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (156 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (200 мг, 0,30 ммоль) и метил-7-йод-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (196 мг, 0,59 ммоль). LCMS: TR=2,293 мин, MS (ES) 859,8 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,058 ммоль) и HBr-соли 2-(бромметил)пиридина (40 мг, 0,16 ммоль). LCMS: TR=2,175 мин, MS (ES) 950,8 (M+H).

Стадия D. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (26 мг, 0,027 ммоль) и в дальнейшем использовали без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,864 мин, MS (ES) 860,8 (M+H) (LC método II).

Стадия Е. Пример 482.

Указанное в заголовке соединение (4,0 мг, 33%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (12 мг, 0,014 ммоль) и HCl-соли диметиламина (25 мг, 0,31 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,754 мин, MS (ES) 873,9 (M+H).

Пример 483.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-((диметиламино)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 19%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,058 ммоль) и MeI (25 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,386 мин, MS (ES) 873,9 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Неочищенное указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,013 ммоль). LCMS: TR=2,101 мин, MS (ES) 783,9 (M+H).

Стадия С. Пример 483.

Указанное в заголовке соединение (3,0 мг, 29%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиетил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и HCl-соли диметиламина (25 мг, 0,31 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,860 мин, MS (ES) 796,9 (M+H).

Пример 484.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (1-й элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (5,6 мг, 35%) выделяли в виде 1-го элюируемого стереоизомера вместе с примером 480 LCMS: TR=1,870 мин, MS (ES) 802,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,42 (m, 0,75H), 8,40-8,35 (m, 0,25H), 8,33-8,21 (m, 1H), 7,90 (s, 0,25H), 7,84 (s, 0,75H), 7,72-7,57 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,84-5,66 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,25-2,87 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,31 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,28-1,16 (m, 1H), 1,23-1,04 (m, 2H).

Пример 485.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,3 мг, 71%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и (бромметил)циклопропана (8 мг, 0,059 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,337, 2,378 мин, MS (ES) 781,9 (M+H).

Пример 486.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 1-(7-бром-5-нитро-1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она.

К раствору 7-бром-5-нитро-1H-индола (1 г, 4,1 ммоль) в DMF (12 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (3,3 мл, 16,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи, затем выливали в солевой раствор и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 94%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,98 (d, 1H, J=4 Гц), 8,7 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J=4 Гц),

¹⁹F ЯМР -75,2 (s).

Стадия В. Получение 7-бром-5-нитро-1H-индол-3-карбоновой кислоты

1-(7-Бром-5-нитро-1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он (1,30 г, 3,9 ммоль) в водн. растворе NaOH (30 мл, 20%) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и нейтрализовали с помощью конц. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 98%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,90 (d, 1H, J=4 Гц), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=4 Гц).

Стадия С. Получение метил-7-бром-5-нитро-1H-индол-3-карбоксилата.

К суспензии 7-бром-5-нитро-1H-индол-3-карбоновой кислоты (0,9 г, 3,8 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли H₂SO₄ (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 84%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,82 (d, 1H, J=4 Гц), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4 Гц), 3,85 (s, 3H).

Стадия D. Получение метил-7-бром-1-метил-5-нитро-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (0,75 г, 89%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-7-бром-5-нитро-1H-индол-3-карбоксилата (0,8 г, 2,7 моль) в DMF (10 мл) и MeI (340 мкл, 5,4 ммоль).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,87 (d, 1H, J=4 Гц), 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=4 Гц), 4,24 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Стадия Е. Получение метил-5-амино-7-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата.

К раствору метил-7-бром-1-метил-5-нитро-1H-индол-3-карбоксилата (0,75 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли водн. раствор HCl (30 мл, 1,2н.), а затем хлорид олова (2,7 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до к.т., нейтрализовали с помощью NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали, концентрирова-

ли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, 82%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,96 (d, 1H, J=4 Гц), 7,22 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J=4 Гц), 5,0 (br sncho, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Стадия F. Получение метил-7-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата.

К раствору метил-5-амино-7-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (0,55 г, 2,0 ммоль) в THF (5 мл) добавляли водн. 1,2н. водн. раствор NaOH (5 мл, 6,0 мМ) и (Boc)₂O (920 мг, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем гасили с помощью MeOH и воды (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенный органический слой высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент hex/EtO=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 81%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,42 (br sncho, 1H), 8,23 (d, 1H, J=4 Гц), 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=4 Гц), 4,11 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Стадия G. Получение метил-(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (400 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания A с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (330 мг, 0,6 ммоль) и метил-7-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (350 мг, 0,9 ммоль). MS (ES) 841,2 (M+H).

Стадия H. Пример 486.

К раствору метил-(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (40 мг, 0,047 моль) в DMF (2 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли NaNH (60%, 3,8 мг, 0,094 моль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 1-(2-бромэтил)пирролидин (14,5 мг, 0,080 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%). Очищенное промежуточное соединение растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси 1,4-диоксана и MeOH (4 мл, 1:1) и добавляли водн. раствор NaOH (2 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т., затем нейтрализовали с помощью водн. HCl (1,2 М). Смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 50% до 95% CH₃CN в течение 4 мин, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ES) 824,2 (M+H).

Пример 487.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(пиридин-3-илметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 66%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и HCl-соли 3-(хлорметил)пиридина (8 мг, 0,049 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,913, 1,944 мин, MS (ES) 818,8 (M+H).

Пример 488.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-он.

Стадия A. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Этил-7-бром-6-хлор-3-(3-((4-хлор-3,5-диметилгекса-2,4-диен-1-ил)окси)пропил)-1H-индол-2-карбоксилат (1,6 г, 3,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (550 г, 0,6 ммоль), Sphos (0,62 г, 1,5 ммоль), K₂CO₃ (1,24 г, 9 ммоль) и (4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)бороновую кислоту (1,26 г, 6,0 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Смесь барботировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем облучали микроволнами в течение 1 ч при 110°C в Biotage Initiator. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc/воды (80 мл, 1:1). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент hex/EtOAc=0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 85%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J=8 Гц), 7,24 (d, 1H, J=8 Гц), 6,91 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,55

(s, 1H), 5,27 (s, 2H) 5,27 (q, 2H, $J_1=12$ Гц, $J_2=8$ Гц), 4,01 (tr, 1H, $J=8$ Гц), 3,58 (s, 3H), 3,29 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 1,98 (s, 6H), 1,41 (tr, 3H, $J=8$ Гц).

Стадия В. Получение этил-(R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-1H-индол-2-карбоксилата (1,45 г, 0,0025 моль) в MeCN (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,2 г, 0,0037 моль) и 2,2-диоксид трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (0,88 г, 0,0037 моль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество Cs_2CO_3 (0,5 экв.) и 2,2-диоксида трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (0,5 экв.) и перемешивали в течение дополнительных 6 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрировали до половины ее исходного объема, затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл). Раствор промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Его применяли на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,59 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J=8$ Гц), 6,92 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,27 (s, 2H) 4,41 (q, 2H, $J_1=12$ Гц, $J_2=8$ Гц), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,01 (tr, 1H, $J=8$ Гц), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,16 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,19 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 1,46 (tr, 3H, $J=8$ Гц), 1,38 (s, 9H), 1,20 (d, 3H, $J=8$ Гц).

Стадия С. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Этил-(R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-1H-индол-2-карбоксилат растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и TFA (1,9 мл, 0,025 моль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 74% за 2 стадии).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,66 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J=8$ Гц), 6,90 (d, 1H, $J=4$ Гц), 6,86 (d, 1H, $J=4$ Гц), 6,65 (s, 2H), 5,84 (br sncho, 1H) 5,25 (s, 2H), 3,79 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, $J_1=2$ Гц, $J_2=12$ Гц), 3,56 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,34-3,11 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,23 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, $J=8$ Гц).

Стадия D. Пример 488.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и 4н. HCl в 1,4-диоксане (20 мкл) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 50% до 95% CH_3CN в течение 4 мин, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J=8$ Гц), 6,73 (d, 1H, $J=4$ Гц), 6,69 (d, 1H, $J=4$ Гц), 6,68 (d, 1H, $J=4$ Гц) 6,65 (s, 2H), 5,79 (br sncho, 1H), 4,04 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, $J_1=2$ Гц, $J_2=12$ Гц), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,23 (tr, 2H, $J=4$ Гц), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, $J=8$ Гц); MS (ES) 551,3 (M+H).

Пример 489.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (72 мг, 95%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (46 мг, 0,28 ммоль) и MeI (53 мкл, 0,85 ммоль). LCMS: TR=1,704 мин, MS (ES) 268,3 (M+H).

Стадия В. Пример 489.

Указанное в заголовке соединение (18 мг, 50%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (16,1 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,894 MS (ES) 712,9 (M+H);

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,51 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,11 (s, 1,5H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 1,5H), 1,96 (s, 1,5H), 1,87 (s, 1,5H), 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 1,5H), 1,12 (d, $J=6,3$ Гц, 1,5H).

Пример 490.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору 7-бром-5-метил-1Н-индола (100 мг, 0,45 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (435 мг, 3,15 ммоль) и MeI (60 мкл, 135 мг, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (0,4 мл) и добавляли этилхлорформат (46 мкл, 52,3 мг, 0,48 ммоль) и Me_2AlCl (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1,0 М раствор в гексанах). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 93%, 2 стадии). LCMS: TR=1,770 мин, MS (ES) 295,9 (M+H).

Стадия В. Получение этил-7-бром-5-(бромметил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-1,5-диметил-1Н-индол-3-карбоксилата (110 мг, 0,37 ммоль) в CCl_4 (4 мл) при 60°C добавляли AIBN (15,2 мг, 0,093 ммоль) и NBS (66 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 90%). LCMS: TR=1,772 мин, MS (ES) 375,9 (M+H).

Стадия С. Получение этил-5-(ацетоксиметил)-7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-5-(бромметил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (31 мг, 0,083 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли NaOAc (13,6 мг, 0,166 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 85%). LCMS: TR=1,620 мин, MS (ES) 375,9 (M+Na);

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия D. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, выход 32%) получали в соответствии с общей процедурой А с применением этил-5-(ацетоксиметил)-7-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (12 мг, 0,033 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (18,3 мг, 0,033 ммоль). LCMS: TR=2,031, 2,055 мин, MS (ES) 769,9 (M+H).

Стадия Е. Пример 490.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (20 мг, 0,026 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавляли молекулярные сита с размером пор 4 Å (50 мг) и PCC (12 мг, 0,052 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в DCM (0,2 мл) и Et_3N (0,03 мл), затем добавляли N-метилпиперазин (2 мкл, 1,7 мг, 0,017 ммоль) и $Na(OAc)_3BH$ (5,9 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Последующее омыление проводили в соответствии с общей процедурой D. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 10%, 3 стадии). LCMS: TR=1,809 мин, MS (ES) 823,9 (M+H).

Пример 491.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота (2-ой элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (6,8 мг, 42%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (6 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H_2O/CH_3CN 40-90% MeCN, 0,1% TFA) в виде 2-го элюируемого стереоизомера. LCMS: TR=1,917 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 492.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-

(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,7 мг, 34%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой J с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,015 ммоль) и N-метилпиперазина (30 мг, 0,30 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,771 мин, MS (ES) 928,8 (M+H).

Пример 493.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,3 мг, 52%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (5 мг, 0,036 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,048 мин, MS (ES) 783,8 (M+H).

Пример 494.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (1-й элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (4,2 мг, 26%) выделяли вместе с примером 491 в виде отделенного атропоизомера (1-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=1,888 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 495.

(R)-7-Бром-5-((7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)метил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 10%, 2 стадии) выделяли вместе с этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилатом на стадии D примера в виде побочного продукта с последующим омылением в соответствии с общей процедурой D. LCMS: TR=2,173, 2,227 мин, MS (ES) 805,7 (M+H).

Пример 496.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (160 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (120 мг, 2,0 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (110 мг, 4,0 ммоль). MS (ES) 782,4 (M+H).

Стадия В. Пример 496.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 86%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примеры 488, с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,026 ммоль) с последующим омылением в соответствии с общей процедурой D.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,45 (br sncho, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=8 Гц), 7,75 (d, 1H, J=8 Гц), 7,55 (d, 1H, J=8 Гц), 7,50 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J=8 Гц), 6,72 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J=8 Гц), 4,38 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,97 (tr, 2H, J=4 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,06 (tr, 2H, J=4 Гц), 1,96 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, J=8 Гц); MS (ES) 724,2 (M+H).

Пример 497.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2,6-диметил-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-3а,7а-дигидро-1H-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (140 мг, 93%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 488, с применением метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-

диметилфенокси)пропил)-6-(4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-3а,7а-дигидро-1H-индол-5-карбоксилата (160 мг, 0,2 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=8 Гц), 7,67 (d, 1H, J=8 Гц), 7,37 (d, 1H, J=8 Гц), 6,73 (d, 1H, J=4 Гц), 6,69 (d, 1H, J=4 Гц), 6,63 (s, 2H), 4,34 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 4,00 (tr, 2H, J=4 Гц), 3,79 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,23 (tr, 2H, J=4 Гц), 2,09 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, J=8 Гц).

Стадия В. Пример 497.

К раствору метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-3а,7а-дигидро-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) в безводном DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли NaNH (60%, 3,8 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 2-(бромметил)пиридин (7,9 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток растворяли в смеси 1,4-диоксана и MeOH (4 мл, 1:1) и добавляли водн. раствор NaOH (2M, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т., затем нейтрализовали с помощью водн. HCl (1,2 M). Смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 45-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=2 Гц), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8 Гц), 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J=8 Гц), 7,51 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J=8 Гц), 7,29 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 4,03 (tr, 2H, J=4 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,07 (tr, 2H, J=4 Гц), 1,89 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J=8 Гц); MS (ES) 815,3 (M+H).

Пример 498.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-((2-(диметиламино)этил)амино)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии H примера 486, с применением метил-(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (40 мг, 0,047 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилаэтан-1-амина (12,3 мг, 0,080 ммоль). MS (ES) 798,2 (M+H).

Пример 499.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (167 мг, 91%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (150 мг, 0,20 ммоль) и 2-бром-6-(бромметил)пиридина (102 мг, 0,41 ммоль). LCMS: TR=2,37 мин, MS (ES) 909 (M+H).

Стадия В. Пример 499.

Раствор этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,03 ммоль) в морфолине (0,5 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток омыляли в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 56%) в виде TFA-соли. LCMS: TR=2,05 мин, MS (ES) 888 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,13-3,26 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,77-1,94 (m, 5H), 1,02 (m, 3H).

Пример 500.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-морфолинопиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (104 мг, 85%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (150 мг, 0,20 ммоль) и 4-бром-2-(хлорметил)пиридина. LCMS: TR=2,33 мин, MS (ES) 909 (M+H).

Стадия В. Пример 500.

Указанное в заголовке соединение (18 мг, 66%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 499, с применением этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,03 ммоль). LCMS: TR=1,96 мин, MS (ES) 888 (M+H).

Пример 501.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((5-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота (1-й элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (5,9 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиридина (3,5 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 40-90% MeCN, 0,1% TFA) в виде 1-го элюируемого стереоизомера. LCMS: TR=2,047 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 502.

2-[(4R)-7-хлор-10-[3-(4-хлор-3,5-диметил-фенокси)пропил]-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2-ил]-1-метил-индол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (60 мг, 0,090 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (62 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=2,166 мин, MS (ES) 867,9 (M+H).

Стадия В. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

К раствору (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (60 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (4,6 мл) добавляли раствор HCl (1 мл), а затем Pd/C (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное указанное в заголовке соединение (45 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,961 мин, MS (ES) 777,9 (M+H).

Стадия С. Получение (R)-(5-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-6-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-ил)метилметансульфоната.

К раствору (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (45 мг, 0,060 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (13,1 мкл, 0,080 ммоль) и MsCl (5,4 мкл, 0,070 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенное соединение (40 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=2,079 мин, MS (ES) 855,8 (M+H).

Стадия D. Пример 502.

К раствору (R)-(5-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-6-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-ил)метилметансульфоната (20 мг, 0,020 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-метилпиперазин (15,6 мкл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, гасили водой, затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, гради-

ент H₂O/MeCN 42-95% MeCN, 0,1% TFA). Выделенную TFA-соль нейтрализовали с применением насыщ. водн. NaHCO₃ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 35%). LCMS: TR=1,814 мин, MS (ES) 859,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,40 (dd, J=12,5, 3,3 Гц, 1H), 4,00-3,97 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,66 (m, 3H), 3,51-3,30 (m, 6H), 3,12-2,97 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 503.

(R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 61%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 502, с применением морфолина (12,1 мкл, 0,14 ммоль) и (R)-(5-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-6-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-ил)метилметансульфоната (20 мг, 0,020 ммоль). LCMS: TR=1,878 мин, MS (ES) 846,8 (M+H).

Пример 504.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 55%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 499, с применением этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,03 ммоль) и пиперидина (0,5 мл). LCMS: TR=2,08 мин, MS (ES) 886 (M+H).

Пример 505.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 78%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 517, с применением этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,03 ммоль) и пиперидина (0,5 мл). LCMS: TR=2,09 мин, MS (ES) 886 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,50 (br s, 1H), 6,19-6,22 (br s, 1H), 5,30-5,48 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,39 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,16-1,25 (m, 6H), 1,03 (m, 3H).

Пример 506.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 25%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (6,2 мг, 0,008 ммоль). LCMS: TR=2,041, 2,066 мин, MS (ES) 741,9 (M+H).

Пример 507.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((5-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (2-ой элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, выход 39%) выделяли вместе с примером 501 в виде отделенного атропоизомера (2-я фракция, абсолютная стереохимия не определена). LCMS: TR=2,155 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 508.

(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2,6-диметил-4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 497, с применением метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-3а,7а-

дигидро-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,027 моль) и 1-(2-бромэтил)пирролидина (8,5 мг, 0,046 ммоль).

¹H ЯМР (MeOH-d₄) δ 8,23 (d, 1H, J=1 Гц), 7,94 (dd, 1H, J=1,5 Гц, J=10 Гц), 7,75 (d, 1H, J=8 Гц), 7,50 (d, 1H, J=8 Гц), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J=8 Гц), 6,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,41 (tr, 2H, J=4 Гц), 4,39 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,99-3,67 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,69 (tr, 2H, J=4 Гц), 3,58 (dd, 1H, J₁=2 Гц, J₂=12 Гц), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,21 (tr, 2H, J=4 Гц), 2,20-2,18 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=8 Гц); MS (ES) 821,3 (M+H),

Пример 509.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 497, с применением метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-3a,7a-дигидро-1H-индол-5-карбоксилата (20 мг, 0,027 моль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (7,0 мг, 0,046 ммоль). MS (ES) 795,5 (M+H).

Пример 510.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 33%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) и гидробромида 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (7 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,844 мин, MS (ES) 768,9 (M+H).

Пример 511.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) и гидробромида 1-(2-бромэтил)пирролидина (7 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,899 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 512.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11,9 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (3 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,234 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

Пример 513.

2,2,2-Трифторацетат 3-((2-карбокси-7-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-5-ил)окси)-1,1-диметилпирролидин-1-ия.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,026 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (25 мг, 0,77 ммоль) и трет-бутил-3-бромпирролидин-1-карбоксилат (15 мг, 0,060 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрировали. LCMS: TR=2,373 мин, MS (ES) 946,8 (M+Na). Неочищенный продукт реакции растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т., затем концентрировали. LCMS: TR=2,017, 2,088 мин, MS (ES) 824,8 (M+H). Остаток растворяли в MeCN (2 мл) и последовательно добавляли K₂CO₃ (20 мг, 0,14 ммоль) и MeI (8 мг, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали и концентрировали. LCMS: TR=2,062, 2,116 мин, MS (ES) 952,9 (M). Остаток омыляли в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке со-

единения (3 мг, выход 14%). LCMS: TR=1,868 мин, MS (ES) 824,8 (M).

Пример 514.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((4-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Раствор этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,06 ммоль), Pd(OAc)₂ (1 мг, 0,005 ммоль), тетрафторбората трициклогексилфосфина (4 мг, 0,011 ммоль), K₃PO₄ (23 мг, 0,11 ммоль), сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,011 мл, 0,07 ммоль) в смеси DME/вода 5:1 (1 мл) продували с помощью Ar и перемешивали при 80°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с последующим омылением в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 78%) в виде TFA-соли. LCMS: TR=2,09 мин, MS (ES) 829 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (m, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,57 (br s, 1H), 6,40-6,50 (m, 1H), 6,08-6,27 (m, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 5,45-5,60 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,70-1,97 (m, 5H), 1,02 (m, 3H).

Пример 515.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 54%, TFA-соль) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 499, с применением этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (32 мг, 0,04 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,5 мл, 4,6 ммоль). LCMS: TR=1,75 мин, MS (ES) 901 (M+H).

Пример 516.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (18 мг, 55%, TFA-соль) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 499, с применением этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,03 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,5 мл, 4,6 ммоль). LCMS: TR=2,02 мин, MS (ES) 901 (M+H).

Пример 517.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 49%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 514, с применением этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=2,24 мин, MS (ES) 829 (M+H).

Пример 518.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиримидин-4-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,8 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиримидин-4-илметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,025 ммоль) и пиримидин-4-илметилметансульфоната (15 мг, 0,080 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,021 мин, MS (ES) 789,8 (M+H).

Пример 519.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-

2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль), трифенилфосфина (10 мг, 0,038 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-ола (20 мг, 0,17 ммоль) в THF (1 мл) при к.т. добавляли ди-трет-бутил-(Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (10 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т., затем нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью DCM/H₂O (10 мл, 1:1) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт омыляли в соответствии с общей процедурой D и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 мг, 42%). LCMS: TR=1,839 мин, MS (ES) 824,8 (M+H).

Пример 520.

(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 83%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и HCl-соли 2-(хлорметил)-4-метилпиридина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,022 мин, MS (ES) 830,8 (M+H).

Пример 521.

7-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,6 мг, 41%) выделяли вместе с примером 513 в соответствии с процедурой, описанной в примере 513. LCMS: TR=1,897, 1,929 мин, MS (ES) 810,9 (M+H).

Пример 522.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(пиридин-2-илокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 14%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 2-фторпиридина (8 мг, 0,082 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,207, 2,246 мин, MS (ES) 804,9 (M+H).

Пример 523.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((пиридин-2-илметил)амино)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии H примера 486, с применением метил-(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоксилата (40 мг, 0,047 моль) и 2-(бромметил)пиридина (13,8 мг, 0,080 ммоль). MS (ES) 818,2 (M+H),

Пример 524.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-метоксиэтил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

К раствору 5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (35 мг, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли NaH (8,5 мг, 0,35 ммоль). Через 30 мин. медленно добавляли 2-бромэтилметилэфир (22 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой, высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (34 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,172 мин, MS (ES) 257,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

К раствору 1-(2-метоксиэтил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (34 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1,3 мл) при 0°C добавляли NIS (30 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (50 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,241 мин, MS (ES) 383,8 (M+H).

Стадия С. Пример 524.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой В с

применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,060 ммоль) и 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (50 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,167 мин, MS (ES) 793,9 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,36 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,98 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, J=4,8 Гц, 3H), 3,70 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,22 (s, 5H), 2,12-2,03 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 525.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-морфолино-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-она.

К раствору 2-(5-бром-1H-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (460 мг, 1,42 ммоль) в толуоле (2,9 мл) в атмосфере Ar добавляли бис-(пинаколато)дйбор (434 мг, 1,71 ммоль), KOAc (419 мг, 4,27 ммоль) и PdCl₂(dppf)·DCM (58 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, затем фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-1%) с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, колич.). LCMS: TR=1,527 мин, MS (ES) 371,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она.

К раствору 1-морфолино-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-она (149 мг, 0,40 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли 3-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазол (50 мг, 0,31 ммоль), PdCl₂(dppf)·DCM (13 мг, 0,020 ммоль), K₂CO₃ (370 мкл, 0,93 ммоль, 2,5 М водн. раствор). Реакционную смесь дегазировали с применением Ar и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-3%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, колич.). LCMS: TR=1,155 мин, MS (ES) 323,1 (M+H).

Стадия С. Получение 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (65 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 524, с применением 2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (55 мг, 0,17 ммоль). LCMS: TR=1,245 мин, MS (ES) 451,8 (M+H).

Стадия D. Пример 543.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,060 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (50 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,008 мин, MS (ES) 862,9 (M+H).

Пример 526.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (270 мг, 82%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 525, с применением 3-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (150 мг, 0,93 ммоль) и 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (483 мг, 1,20 ммоль). LCMS: TR=1,858 мин, MS (ES) 357,1 (M+H).

Стадия В. Получение 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 27%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 524, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (270 мг, 0,76 ммоль). LCMS: TR=2,077 мин, MS (ES) 483,0 (M+H).

Стадия С. Получение (R)-2-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (67 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (60 мг, 0,11 ммоль) и 1-(2-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (99 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,683 мин, MS (ES) 893,0 (M+H).

Стадия D. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

К раствору (R)-2-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (67 мг, 0,070 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли TBAF (75 мкл, 0,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-2%) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 59%). LCMS: TR=2,005 мин, MS (ES) 779,9 (M+H).

Стадия E. Получение (R)-2-(3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этилметансульфоната.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (37 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии C примера 502, с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (34 мг, 0,060 ммоль), DIPEA (9,9 мкл, 0,060 ммоль) и MsCl (4,1 мкл, 0,050 ммоль). LCMS: TR=2,056 мин, MS (ES) 857,9 (M+H).

Стадия F. Пример 526.

К раствору (R)-2-(3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этилметансульфоната (37 мг, 0,040 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-метилпиперазин (29 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 дней. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/MeCN 45-95% MeCN, 0,1% TFA) с последующей нейтрализацией с применением насыщ. водн. NaHCO₃ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 24%). LCMS: TR=1,827 мин, MS (ES) 861,9 (M+H).

Пример 527.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия A. Получение 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору метил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)ацетата (700 мг, 2,22 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (8,9 мл, 4:1:1) при 0°C добавляли LiOH (2,22 мл, 4,44 ммоль, 2 М раствор). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой и подкисляли с помощью 2н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (630 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,473 мин, MS (ES) 302,1 (M+H).

Стадия B. Получение 1-(пирролидин-1-ил)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она.

К раствору 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (250 мг, 0,83 ммоль) в DMF (5,5 мл) добавляли BOP (441 мг, 1,00 ммоль), пирролидин (273 мкл, 3,32 ммоль) и N-метилморфолин (456 мкл, 4,15 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc.

Объединенный органический слой промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-2%) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 51%). LCMS: TR=1,606 мин, MS (ES) 355,0 (M+H).

Стадия C. Получение 2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, выход 44%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии B примера 525, с применением 3-бром-1-метил-1Н-1,2,4-триазола (45 мг, 0,28 ммоль) и 1-(пирролидин-1-ил)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она (157 мг, 0,44 ммоль). LCMS: TR=1,087 мин, MS (ES) 310,0 (M+H).

Стадия D. Получение 2-(3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (45 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 524, с применением 2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (38 мг, 0,12 ммоль). LCMS: TR=0,177 мин, MS (ES) 435,9 (M+H).

Стадия Е. Пример 527.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, выход 32%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,060 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (48 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,081 мин, MS (ES) 846,9 (M+H).

Пример 528.

(R)-1-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,05 ммоль) и пиперазина (24 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (0,5 мл) перемешивали в герметизированном сосуде при 110°C в течение ночи. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический раствор промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-8%, с 1% конц. NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 60%). LCMS: TR=2,20 мин, MS (ES) 915 (M+H).

Стадия В. Пример 528.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,03 ммоль) и Et₃N (0,01 мл, 0,08 ммоль) в DCM (0,50 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли по каплям раствор ацетилхлорида (5 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,2 мл). Через 15 мин. ледяную баню убирали и раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и метанола и концентрировали. Остаток омыляли в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 44%) в виде TFA-соли. LCMS: TR=2,11 мин, MS (ES) 929 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,12-4,45 (br m, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 2,95-3,35 (m, 5H), 2,89 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,04-2,19 (m, 3H), 1,72-1,94 (m, 6H), 1,04 (m, 3H).

Пример 529.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-хлорэтил)-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, выход 15%) выделяли в виде побочного продукта реакции на стадии Е примера 526. LCMS: TR=2,209 мин, MS (ES) 797,8 (M+H).

Пример 530.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 3-йод-5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (75 мг, 53%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 524, с применением 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола

(120 мг, 0,37 ммоль), NaN (18 мг, 0,74 ммоль) и 2-бромэтилметилового эфира (45 мкл, 0,48 ммоль). LCMS: TR=1,527 мин, MS (ES) 382,9 (M+H).

Стадия В. Пример 530.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 45%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,060 ммоль) и 3-йод-5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола (43 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,211 мин, MS (ES) 793,9 (M+H).

Пример 531.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-морфолино-2-(5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, колич.) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 525, с применением 2-бромпиридина (50 мг, 0,31 ммоль) и 1-морфолино-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она (151 мг, 0,41 ммоль). LCMS: TR=1,155 мин, MS (ES) 323,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (100 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 524, с применением 1-морфолино-2-(5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она (100 мг, 0,31 ммоль). LCMS: TR=1,439 мин, MS (ES) 448,8 (M+H).

Стадия В. Пример 531.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,060 ммоль) и 2-(3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (50 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,184 мин, MS (ES) 860,8 (M+H).

Пример 532.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(тиазол-4-илметил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) и 4-(хлорметил)тиазола HCl (5 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,085 мин, MS (ES) 794,8 (M+H).

Пример 533.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-(пиперидин-1-ил)ацетида)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

К раствору 2-(пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (8,6 мг, 0,06 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 0°C добавляли HATU (23 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (11 мкл, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 0°C добавляли метил-(R)-5-амино-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилат (30 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток омыляли в смеси 1,4-диоксана и MeOH (4 мл, 1:1) с применением NaOH (2 М, 1 мл). Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN от 45% до 95% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (MeOH-d₄) δ 8,35 и 8,29 (два d, всего 1H, J=8 Гц), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=8 Гц), 7,63 и 7,61 (два d, всего 1H, J=8 Гц), 7,73 (d, 1H, J=8 Гц), 6,64 и 6,62 (два s, всего 2H), 4,70-7,60 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,98-3,72 (множество s, всего 6H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 2,16-1,96 (множество s и tr, всего 8H), 1,90-1,87 (множество m, всего 4H), 1,60 (m, 2H), 1,30 и 1,19 (множество d, всего 3H); MS (ES) 852,2 (M+H).

Пример 534.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) и гидробромида 3-(бромметил)-1-метилпирролидина (7 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,817 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 535.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (391 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (500 мг, 0,93 ммоль) и метил-5-(бензилокси)-7-йод-1Н-индол-2-карбоксилата (600 мг, 1,43 ммоль). LCMS: TR=1,764 мин, MS (ES) 815,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (164 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (180 мг, 0,22 ммоль) и метилйодида (75 мг, 0,53 ммоль). LCMS: TR=1,959 мин (LC método II), MS (ES) 829,8 (M+H) (способ с применением Ultra Aqueous).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (164 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 0,5 мл), а затем Pd/C (10 вес.%, 20 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч в атмосфере H₂, фильтровали через целит, промывали с помощью DCM и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (141 мг, 96%). LCMS: TR=1,335 мин (LC método II), MS (ES) 739,9 (M+H).

Стадия D. Пример 535.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,212 мин, MS (ES) 739,9 (M+H).

Пример 536.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (320 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (400 мг, 0,74 ммоль) и метил-5-(бензилокси)-7-йод-1H-индол-2-карбоксилата (400 мг, 0,98 ммоль). LCMS: TR=1,722 мин, MS (ES) 817,9 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (72 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль) и хлористоводородной соли 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (75 мг, 0,53 ммоль). LCMS: TR=1,375 мин (LC método II), MS (ES) 922,9 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (59 мг, 91%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 535, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (72 мг, 0,078 ммоль). LCMS: TR=0,930 мин (LC método II), MS (ES) 832,8 (M+H).

Стадия D. Пример 536.

Указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и MeI (5 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,959, 1,990 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 537.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (88 мг, 41%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,24 ммоль) и бромистоводородной соли 2-(бромметил)пиридина (200 мг, 0,80 ммоль). LCMS: TR=1,384 мин (LC método II), MS (ES) 908,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (74 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 535, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (88 мг, 0,090 ммоль). LCMS: TR=0,926 мин (LC método II), MS (ES) 818,8 (M+H).

Стадия С. Пример 537.

Указанное в заголовке соединение (7,5 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (5 мг, 0,036 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,953 мин, MS (ES) 862,9 (M+H).

Пример 538.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 44%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и MeI (5 мг, 0,035 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,972 мин, MS (ES) 818,8 (M+H).

Пример 539.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,181 мин, MS (ES) 783,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,18 (d, J=2,2 Гц, 0,7H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, J=2,2 Гц, 0,3H), 6,71 (s, 1,5H), 6,67 (s, 1,5H), 4,69-4,63 (m, 0,5H), 4,36-4,30 (m, 0,5H), 4,08 (quart, J=5,6 Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,72-3,59 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,08 (d, J=6,5 Гц, 1H).

Пример 540.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,4 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (5 мг, 0,036 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,944 мин, MS (ES) 876,9 (M+H).

Пример 541.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(3-(диметиламино)пропанамидо)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 533, с применением метил-(R)-5-амино-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-

оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (30 мг, 0,04 ммоль) и 3-(диметиламино)пропановой кислоты (7,0 мг, 0,06 ммоль). MS (ES) 826,2 (M+H).

Пример 542.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-(диметиламино)ацетамидо)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 533, с применением метил-(R)-5-амино-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (30 мг, 0,04 ммоль) и диметилглицина (6,2 мг, 0,06 ммоль). MS (ES) 812,2 (M+H).

Пример 543.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) и гидробромида 1-(2-бромэтил)пиперидина (8 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,909 мин, MS (ES) 808,9 (M+H).

Пример 544.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-7-бром-5-формил-1Н-индол-1,2-дикарбоксилата (295 мг, 0,77 ммоль) в DCM (7,3 мл) добавляли TFA (0,71 мл, 1,06 г, 9,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в MeOH (6 мл)/THF (0,9 мл) и при к.т. добавляли NaBH₄ (42 мг, 1,2 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в DCM (4 мл) и последовательно добавляли MOMCl (92 мкл, 98 мг, 1,22 ммоль) и iPr₂EtN (0,56 мл, 414 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 32%, 3 стадии). LCMS: TR=1,512 мин, MS (ES) 327,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением метил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,061 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (32 мг, 0,061 ммоль). MS (ES) 786,2 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата. MS (ES) 800,2 (M+H).

Стадия D. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата в THF (1 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли конц. HCl (0,3 мл) при к.т. Ре-

акционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к.т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия Е. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Неочищенный метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат растворяли в DCM (0,15 мл) и добавляли перйодат Десса-Мартин (5 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 20%, 4 стадии). LCMS: TR=2,445 мин, MS (ES) 753,9 (M+H).

Стадия F. Пример 544.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (9 мг, 0,012 ммоль) в DCM (0,15 мл) и Et_3N (0,03 мл) при к.т. добавляли N-метилпиперазин (2 мкл, 1,7 мг, 0,017 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (5,9 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили в соответствии с общей процедурой D, затем очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 21%, 2 стадии). LCMS: TR=1,762 мин, MS (ES) 823,9 (M+H).

Пример 545.

(R)-3-(7-Хлор-4-метил-10-(3-(нафталин-1-илокси)пропил)-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

К раствору (R)-3-(10-(3-бромпропил)-7-хлор-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,024 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-нафтол (20 мг, 0,14 ммоль) и Cs_2CO_3 (30 мг, 0,092 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/ H_2O (10 мл, 1:1). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (11,6 мг, 69%). LCMS: TR=2,066 мин, MS (ES) 699,9 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,98 (dt, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 6H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 3H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,44 (m, 3H), 2,40 (quint, J=6,6 Гц, 2H), 2,27 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 2,11 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,20 (d, J=5,0 Гц, 1,5H), 1,16 (d, J=5,0 Гц, 1,5H).

Пример 546.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она.

К раствору 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-ИНДОЛ-1-ил)уксусной кислоты (300 мг, 1,00 ммоль) в DMF (6,6 мл) добавляли реагент BOP (529 мг, 1,20 ммоль), 1-метилпиперазин (442 мкл, 3,98 ммоль) и N-метилморфолин (548 мкл, 4,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-2%) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 63%). LCMS: TR=1,128 мин, MS (ES) 384,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке соединение (68 мг, 65%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-она (154 мг, 0,40 ммоль) и 3-бром-1-метил-1Н-1,2,4-триазола

(50 мг, 0,31 ммоль). LCMS: TR=0,885 мин, MS (ES) 339,1 (M+H).

Стадия С. Получение 2-(3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (44 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 2-(5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (68 мг, 0,20 ммоль). LCMS: TR=0,224 мин, MS (ES) 464,8 (M+H).

Стадия D. Пример 546.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, 10%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (44 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=1,794 мин, MS (ES) 874,9 (M+H).

Пример 547.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-5-(бромметил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (292 мг, 0,78 ммоль) в MeCN (14 мл) добавляли NMO (44 мг, 0,38 ммоль) и молекулярные сита с размером пор 4 Å (250 мг) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-60%) с получением этил-7-бром-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата. Указанное в заголовке соединение (120 мг, 43%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 544, с применением этил-7-бром-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата. LCMS: TR=1,850 мин, MS (ES) 377,9 (M+Na).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением этил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (57 мг, 0,161 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (86 мг, 0,161 ммоль).

Стадия С. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (из стадии В) в THF (3 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли конц. HCl (0,9 мл) и перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт повторно растворяли в DCM (1,6 мл). Добавляли перйодат Десса-Мартина (68 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора Na₂S₂O₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 47%, 3 стадии). LCMS: TR=2,386, 2,406, 2,449 мин, MS (ES) 767,8 (M+H).

Стадия D. Пример 547.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (19 мг, 0,025 ммоль) в DCM (0,25 мл) и Et₃N (0,05 мл) добавляли 4-(4-хлорфенокси)пиперидин (2,6 мг, 0,030 ммоль), а затем Na(OAc)₃BH (10,6 мг, 0,050 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 4 ч. реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили в соответствии с общей процедурой D с применением 2 М NaOH. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) и концентри-

ровали с получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг, 21%, 2 стадии). LCMS: TR=2,078, 2,104 мин, MS (ES) 934,8 (M+H).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,95 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,18 (d, J=9,6 Гц, 0,5H), 6,98-6,95 (m, 2,5H), 6,70 (d, J=14,5 Гц, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,79-3,77 (m, 2,2H), 3,75-3,73 (m, 2,6H), 3,68 (d, J=13,0 Гц, 0,6H), 3,64 (d, J=13,0 Гц, 0,4H), 3,62-3,56 (m, 1,7H), 3,54-3,48 (m, 0,4H), 3,30-3,27 (m, 0,7H), 3,27-3,15 (m, 1,4H), 2,69 (br s, 2H), 2,29-2,22 (m, 7,6H), 2,12-2,11 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 4H), 1,96 (s, 1H), 1,94-1,89 (m, 2,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H), 1,06 (dd, J=6,6, 2,2 Гц, 1H).

Пример 548.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-метоксиэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 90%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (172 мг, 0,57 ммоль) и 2-бромпиридина (70 мг, 0,44 ммоль). LCMS: TR=1,329 мин, MS (ES) 254,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (133 мг, 89%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-(2-метоксиэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола (100 мг, 0,39 ммоль). LCMS: TR=1,658 мин, MS (ES) 379,9 (M+H).

Стадия С. Пример 548.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 82%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола (42 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=2,243 мин, MS (ES) 790,9 (M+H).

Пример 549.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(морфолинометил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (4,3 мг, 21%, 2 стадии) в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 547, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (19 мг, 0,025 ммоль) и морфолина (2,6 мг, 2,6 мкл, 0,030 ммоль). LCMS: TR=1,886, 1,922 мин, MS (ES) 810,9 (M+H).

Пример 550.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (4,0 мг, 20%, 2 стадии) в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 547, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-формил-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (19 мг, 0,025 ммоль) и пирролидина (2,1 мг, 0,030 ммоль). LCMS: TR=1,907, 1,943 мин, MS (ES) 794,8 (M+H).

Пример 551.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамидо)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (60%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 533, с применением метил-(R)-5-амино-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты. MS (ES) 881,2 (M+H).

Пример 552.

(R)-1-((4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (222 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-

карбоксилата (250 мг, 0,34 ммоль) и 4-бром-2-(хлорметил)пиридина (174 мг, 0,84 ммоль). LCMS: TR=2,43 мин, MS (ES) 909 (M+H).

Стадия В. Получение пентил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (85 мг, 0,09 моль) в пентаноле (0,5 мл) добавляли пиперазин (40 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 125°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/метанол=0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 74%). LCMS: TR=1,92 мин, MS (ES) 957 (M+H).

Стадия С. Получение пентил-(R)-1-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору пентил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (66 мг, 0,07 моль) в DCM (1,0 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли Et₃N (17 мг, 0,17 ммоль), а затем ацетилхлорид (11 мг, 0,14 ммоль), затем разбавляли с помощью DCM (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (69 мг, 100%). LCMS: TR=2,06 мин, MS (ES) 999 (M+H).

Стадия D. Пример 552.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 62%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой D с применением пентил-(R)-1-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (69 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=1,87 мин, MS (ES) 929 (M+H).

Пример 553.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-((4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в виде побочного продукта на стадии D примера 552. LCMS: TR=1,71 мин, MS (ES) 887 (M+H).

Пример 554.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (62%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 533, с применением метил-(R)-5-амино-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты. MS (ES) 867,2 (M+H).

Пример 555.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9,6 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 4-(бромметил)пиридина HBr (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,811 мин, MS (ES) 788,80 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J=5,7 Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,53 (t, J=3,4 Гц, 0,5H), 4,50 (t, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,28-4,11 (m, 1H), 3,99 (dt, J=6,2 & 2,2 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 556.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-

пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (102 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (18 мг, 0,16 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, герметизировали и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/метанол=0-2,5%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 77%). LCMS: TR=1,65 мин, MS (ES) 856 (M+H).

Стадия В. Пример 556.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (74 мг, 0,09 ммоль). LCMS: TR=2,25 мин, MS (ES) 828 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J=5,0 Гц, 0,5H), 8,42 (d, J=5,0 Гц, 0,5H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,02 (m, 1H), 5,62-5,88 (br m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87-3,95 (br m, 3H), 3,74 (s, 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,39 (m, 1H), 3,03-3,21 (br m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99-2,08 (br m, 4H), 1,86 (s, 1,5H), 1,74 (s, 1,5H), 1,01 (m, 3H).

Пример 557.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (293 мг, 95%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (250 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-6-(бромметил)-пиридина (119 мг, 0,47 ммоль). LCMS: TR=2,44 мин, MS (ES) 909 (M+H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (53 мг, 84%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 556, с применением этил-(R)-1-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (67 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=1,62 мин, MS (ES) 856 (M+H).

Стадия С. Пример 557.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (53 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=2,23 мин, MS (ES) 828 (M+H).

Пример 558.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(2-морфолиноэтокс)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) и 4-(2-хлорэтил) морфолина HCl (10 мг, 0,054 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,853 мин, MS (ES) 838,9 (M+H).

Пример 559.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-

ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. (R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (94 мг, 95%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (115 мг, 0,175 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 20 мг, 0,019 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl (4,0 M в диоксанах, 0,5 мл) в течение 6 ч при 40°C. LCMS: TR=0,946 мин (способ B), MS (ES) 566,9 (M+H).

Стадия В. (R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (55 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (50 мг, 0,088 ммоль), MsCl (30 мг, 0,26 ммоль) и N-метилпиперазина (50 мг, 0,50 ммоль). Неочищенный продукт реакции в дальнейшем использовали без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,658 мин, MS (ES) 648,9 (M+H).

Стадия С. Пример 559.

Указанное в заголовке соединение получали (2,4 мг, 9%) в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,031 ммоль) и метил-3-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (25 мг, 0,081 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,769 мин, MS (ES) 865,9 (M+H).

Пример 560.

(R)-2-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамид.

Стадия А. Получение N,N-диметил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (120 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (152 мг, 0,46 ммоль) и 3-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (50 мг, 0,31 ммоль). LCMS: TR=0,169 мин, MS (ES) 284,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 40%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (120 мг, 0,42 ммоль). LCMS: TR=1,118 мин, MS (ES) 409,9 (M+H).

Стадия С. Пример 560.

Указанное в заголовке соединение (9,5 мг, 21%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида (46 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,971 мин, MS (ES) 819,9 (M+H).

Пример 561.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 99%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(бромметил)пиридина HBr (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,913 мин (способ B), MS (ES) 788,80 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,98 (dt, J=6,0 & 2,7 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,09 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 562.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2',4-диметил-1,1'-диоксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1',2',3',4',4'-гексагидро-1H-[2,6'-бипиразино[1,2-а]индол]-10'-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 1,2-бис-(2-бромфенил)гидразина.

К раствору 1-бром-2-нитробензола (0,97 г, 4,8 ммоль) в 50% водн. NaOH (0,3 мл) маленькими порциями добавляли Zn пыль (0,9 г, 13,9 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже 80°C. Смесь разбавляли водой (6 мл) и 20% водн. NaOH (12 мл), затем одной порцией добавляли цинковую пыль (1,2 г, 18,7 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до к.т. и при 0°C медленно приливали к 10% серной кислоте (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-80%) с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, 20%). LCMS: TR=1,818 мин, MS (ES) 340,8 (M+H).

Стадия В. Получение диметил-7-бром-1H-индол-2,3-дикарбоксилата.

К раствору 1,2-бис-(2-бромфенил)гидразина (165 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли диметилбут-2-индиоат (41 мкл, 92 мг, 0,65 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-80%) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,34 (br s, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,17 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

Стадия С. Получение метил-6-бром-2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-10-карбоксилата.

К раствору диметил-7-бром-1H-индол-2,3-дикарбоксилата (30 мг, 0,10 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (78,2 мг, 0,24 ммоль), а затем 2,2-диоксид трет-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (26,8 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч, затем гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в DCM (0,6 мл), добавляли TFA (138 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в CH₃CN (1,6 мл). Добавляли Cs₂CO₃ (78 мг, 0,24 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в DMF (1 мл). Добавляли NaNH (12 мг, 0,3 ммоль), а затем MeI (63 мкл, 142 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 20%, 4 стадии). LCMS: TR=1,337 мин, MS (ES) 337,0 (M+H).

Стадия D. Пример 562.

Указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 10%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением метил-6-бром-2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-10-карбоксилата (7 мг, 0,02 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-она (11 мг, 0,02 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,154, 2,186 мин, MS (ES) 780,9 (M+H).

Пример 563.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 3-(бромметил)пиридина HBr (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,804 мин (способ В), MS (ES) 788,80 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72-8,65 (m, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,50 (t, J=3,5 Гц, 0,5H), 4,47 (t, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,98 (dt, J=6,3 & 2,2 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 564.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метил(пиридин-2-илметил)амино)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

К раствору метил-7-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (450 мг, 117 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли NaN (95 мг, 2,4 ммоль), перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли MeI (2,0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 94%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,0 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

Стадия В. Получение метил-(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (78%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением метил-7-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она. MS (ES) 855,3 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилат растворяли в DCM/TFA (5/1) и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (95%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D. Пример 564.

Указанное в заголовке соединение (65%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата и 2-(бромметил)пиридина с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 832,1 (M+H).

Пример 565.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (84 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (80 мг, 0,098 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (30 мг, 0,17 ммоль). LCMS: TR=1,299 мин (способ В), MS (ES) 920,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (73 мг, 96%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (84 мг, 0,092 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0092 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl в течение 5 ч при к.т. LCMS: TR=0,839, 0,864 мин (способ В), MS (ES) 830,8 (M+H).

Стадия С. Пример 565.

Указанное в заголовке соединение (5,9 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,979 мин, MS (ES) 830,8 (M+H).

Пример 566.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (86 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (80 мг, 0,098 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (30 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,319, 1,354 мин (способ B), MS (ES) 920,8 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидроксид-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (51 мг, 66%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (86 мг, 0,093 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0092 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl в течение 5 ч при к.т. LCMS: TR=0,888 мин (способ B), MS (ES) 830,8 (M+H).

Стадия 3.

Пример 566.

Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидроксид-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,020 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (10 мг, 0,043 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=0,476 мин (способ B), MS (ES) 887,8 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 9,18 (s, 0,34H), 9,14 (s, 0,66H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,87-6,65 (m, 3H), 6,58 (s, 1,34H), 6,54 (s, 0,66H), 6,24-6,11 (m, 1,34H), 5,88-5,65 (m, 0,66H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,43 (dd, J=13,0, 4,0 Гц, 0,66H), 4,28-4,22 (m, 1,34H), 3,92-3,56 (m, 4H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,25 (s, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,45 (d, J=5,8 Гц, 1H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 567.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(пиримидин-2-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (220 мг, 66%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (492 мг, 1,23 ммоль) и 2-бромпиримидина (150 мг, 0,94 ммоль). LCMS: TR=2,077 мин, MS (ES) 354,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола.

Указанное в заголовке соединение (140 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 420, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индола (220 мг, 0,62 ммоль). LCMS: TR=1,122 мин, MS (ES) 240,1 (M+H).

Стадия С. Получение 5-(пиримидин-2-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (78 мг, 85%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (140 мг, 0,59 ммоль) и пирролидина (233 мкл, 2,84 ммоль). LCMS: TR=0,167 мин, MS (ES) 293,1 (M+H).

Стадия D. Получение 3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 33%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(пиримидин-2-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола (78 мг, 0,27 ммоль). LCMS: TR=1,282 мин, MS (ES) 418,9 (M+H).

Стадия Е. Пример 567.

Указанное в заголовке соединение (16,5 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (35 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола (37 мг, 0,09 ммоль). LCMS: TR=1,959 мин, MS (ES) 828,9 (M+H).

Пример 568.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 23%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (35 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-5-(пиримидин-2-ил)-1Н-индола (44 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=1,870 мин, MS (ES) 858,0 (M+H).

Пример 569.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10,4 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и дигидробромида 1-(2-бромэтил)-4-метилпиперазина (15 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,745 мин, MS (ES) 823,90 (M+H).

Пример 570.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,021 ммоль) и

4-(бромметил)-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (10 мг, 0,039 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,165, 2,138 мин, MS (ES) 792,8 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 7,72-7,66 (m, 2H), 7,50 (s, 0,34H), 7,49 (s, 0,66H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 0,34), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 0,66H), 7,23-7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 1,34H), 6,58 (s, 0,66H), 6,21 (d, J=16,6 Гц, 1H), 6,17 (d, J=16,6 Гц, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,48-4,19 (m, 2H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,89 (s, 4H), 3,88-3,83 (m, 1,5H), 3,72-3,64 (m, 0,5H), 3,46-3,24 (m, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,23-2,10 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 1H), 1,19 (d, J=6,5 Гц, 2H).

Пример 571.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9,8 мг, 55%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,020 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,959 мин, MS (ES) 874,8 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 9,11 (s, 0,66H), 9,10 (s, 0,34H), 7,81 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,41 (s, 0,34H), 7,36 (s, 0,66H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J=2,2 Гц, 0,34H), 6,86 (d, J=2,2 Гц, 0,66H), 6,78-6,69 (m, 0,66H), 6,65-6,60 (m, 0,33H), 6,57 (s, 1,3H), 6,56 (s, 0,66H), 6,26-5,82 (m, 2H), 4,39-4,08 (m, 3H), 3,83-3,64 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 3,37-3,21 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,35-2,28 (m, 9H), 2,22 (s, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,21 (d, J=6, 4 Гц, 2H), 1,09-0,98 (m, 1H).

Пример 572.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,3 мг, 49%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,020 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,984 мин, MS (ES) 830,8 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 9,14 (s, 0,66H), 9,13 (s, 0,34H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 0,34H), 7,17 (d, J=7,8 Гц, 0,66H), 7,10 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Гц, 0,34H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 0,66H), 6,78-6,64 (m, 1H), 6,57 (s, 1,34H), 6,55 (s,

0,66H), 6,26-6,21 (m, 1,34H), 5,93 (d, J=17,8 Гц, 0,66H), 4,49 (d, J=12,4 Гц, 0,66H), 4,34 (dd, J=13,0, 3,9 Гц, 0,34H), 3,86 (s, 3H), 3,82-3,68 (m, 3H), 3,41 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,58-2,54 (m, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,25 (s, 1H), 1,8-1,72 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,18-1,11 (m, 1H).

Пример 573.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,7 мг, 42%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидроксид-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,954 мин, MS (ES) 874,9 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 9,11 (s, 1H), 8,39 (d, J=5,8 Гц, 0,34H), 8,31 (d, J=5, 8 Гц, 0,66H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 0,34H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 0,66H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J=2,2 Гц, 0,66H), 7,13 (d, J=2,2 Гц, 0,34H), 6,91 (d, J=2,2 Гц, 0,34H), 6,88 (d, J=2,2 Гц, 0,66H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,84 (d, J=16,9 Гц, 1H), 4,32-4,10 (m, 3H), 3,86-3,66 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,35-2,31 (m, 8H), 2,29 (s, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,09-1,04 (m, 1H).

Пример 574.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 77%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (38 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,098 мин, MS (ES) 746,8 (M+H).

Пример 575.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (88,6 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (46 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль) и MeI (53 мкл, 0,85 ммоль). LCMS: TR=1,712 мин, MS (ES) 269,0 (M+H).

Стадия В. Пример 575.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и 3-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (22 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS TR=2,063 мин. (способ В), MS (ES) 712,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,06 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 576.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (145 мг, 54%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (200 мг, 0,37 ммоль) и метил-7-бром-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,746 ммоль). LCMS: TR=1,581 мин, MS (ES) 723,9 (M+H).

Стадия В. Пример 576.

Указанное в заголовке соединение (13,3 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,034 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (10 мг, 0,071 ммоль) с последующим омылением с

применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,023 мин, MS (ES) 814,8 (M+H).

Пример 577.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,2 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,034 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HCl (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,012 мин, MS (ES) 814,8 (M+H).

Пример 578.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-изопропоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 2-(2-бромэтоксипропана (28 мг, 0,17 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,32 мин, MS (ES) 798 (M+H).

Пример 579.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-этоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 2-бромэтилэтилового эфира (18 мг, 0,12 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,28 мин, MS (ES) 784 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 0,5H), 7,75 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,94 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,71 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,07-3,26 (br m, 4H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,15 (d, J=6,5 Гц, 1,5H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 1,5H), 0,74 (m, 3H).

Пример 580.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-3-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (74 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением метил-3-бром-1H-индол-5-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин HBr (180 мг, 0,77 ммоль). LCMS: TR=1,154 мин, MS (ES) 324,9 (M+H).

Стадия В. Пример 580.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, выход 23%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (20 мг, 0,031 ммоль) и метил-3-бром-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индол-5-карбоксилата

(20 мг, 0,062 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=0,476 мин, MS (ES) 887,8 (M+H).

Пример 581.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (480 мг, 57%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (934 мг, 3,10 ммоль) и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазола (600 мг, 2,59 ммоль). LCMS: TR=1,408 мин, MS (ES) 327,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (650 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-

триазол-3-ил)-1H-индола (480 мг, 1,47 ммоль). LCMS: TR=1,674 мин, MS (ES) 452,8 (M+H).

Стадия С. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

К раствору 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (650 мг, 1,44 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли 2н. HCl (3 мл). Через 5 ч. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, iPrOH и насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°C. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (500 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,188 мин, MS (ES) 368,8 (M+H).

Стадия D. Получение йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (73 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (60 мг, 0,160 ммоль) и 3-(хлорметил)оксетана (17,4 мкл, 0,18 ммоль). LCMS: TR=1,336 мин, MS (ES) 438,9 (M+H).

Стадия E. Пример 581.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (49 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,077 мин, MS (ES) 848,8 (M+H).

Пример 582.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия A. Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (69 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (180 мг, 0,33 ммоль) и метил-7-йод-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,60 ммоль). LCMS: TR=1,386, 1,422 мин, (способ B) MS (ES) 741,9 (M+H).

Стадия B. Пример 582.

Указанное в заголовке соединение (12,5 мг, 44%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (23 мг, 0,031 ммоль) и гидрохлорида 2-(хлорметил)-4-метилпиридина (10 мг, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,952, 1,982 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 583.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия A. Получение 4-(2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)морфолина.

Указанное в заголовке соединение (42 мг, 41%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (105 мг, 0,33 ммоль) и морфолина (283 мкл, 3,28 ммоль). LCMS: TR=0,163 мин, MS (ES) 312,1 (M+H).

Стадия B. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)морфолина.

Указанное в заголовке соединение (55 мг, 93%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии B примера 388, с применением 4-(2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)морфолина (42 мг, 0,13 ммоль). LCMS: TR=0,168 мин, MS (ES) 437,8 (M+H).

Стадия C. Пример 583.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 64%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)морфолина (49 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,825 мин, MS (ES) 847,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,62 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (d, J=4,8 Гц, 3H), 3,70 (dd, J=11,6, 7,4 Гц, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,12-2,04 (m, 5H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,12-1,10 (m, 3H).

Пример 584.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и гидробромида 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амина (10 мг, 0,043 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,660 мин, MS (ES) 887,8 (M+H).

Пример 585.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-5-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (65,1 мг, 85%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата (49 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль) и MeI (53 мкл, 0,85 ммоль). LCMS: TR=1,165 мин, MS (ES) 269,9 (M+H).

Стадия В. Пример 585.

Указанное в заголовке соединение (19,5 мг, 55%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-5-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата (22 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,154 мин (способ В), MS (ES) 713,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 0,5H), 8,45 (s, 0,5H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,61-4,52 (m, 0,5H), 4,50-4,44 (m, 0,5H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,99 (d, J=5, 8 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (t, J=6,9 Гц, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 586.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (54 мг, 56%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (105 мг, 0,33 ммоль) и пирролидина (161 мкл, 1,97 ммоль). LCMS: TR=0,158 мин, MS (ES) 296,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 52%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола (54 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=1,122 мин, MS (ES) 421,9(M+H).

Стадия С. Пример 586.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 87%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индола (40 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=1,855 мин, MS (ES) 831,9 (M+H).

Пример 587.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,8 мг, 57%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (23 мг, 0,031 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,165, 2,196 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 588.

(R)-5-(Бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-

а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 94%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и этил-5-(бензилокси)-7-бром-1H-индол-3-карбоксилата (22 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=1,619 мин, MS (ES) 831,9 (M+H).

Стадия В. Пример 588.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (39 мг, 0,02 ммоль) и 2-(бромметил) пиридина HBr (19 мг, 0,074 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,502 мин, MS (ES) 895,9 (M+H).

Пример 589.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 5-(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (65 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (60 мг, 0,16 ммоль) и (бромметил)циклопропана (19 мкл, 0,20 ммоль). LCMS: TR=1,605 мин, MS (ES) 422,9 (M+H).

Стадия В. Пример 589.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 60%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 5-(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола (47 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,182 мин, MS (ES) 832,9 (M+H).

Пример 590.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2 мг, 12%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,019 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин HBr (15 мг, 0,064 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,717 мин, MS (ES) 875,8 (M+H).

Пример 591.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-5-формил-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-2-этил-7-бром-5-формил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата (585 мг, 1,47 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли TFA (1,13 мл, 14,7 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в DMF (8 мл). Добавляли K₂CO₃ (1,22 г, 8,82 ммоль) и MeI (275 мкл, 626 мг, 4,41 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 79%, 2 стадии). LCMS: TR=1,886 мин, MS (ES) 309,9 (M+H).

Стадия В. Получение этил-7-бром-5-(метоксиметокси)метил-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору этил-7-бром-5-формил-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (356 мг, 1,15 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (65 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в DCM. Добавляли MOMCl (262 мкл, 278 мг, 3,45 ммоль), а затем iPr₂EtN (1 мл, 742 мг, 5,75 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (336 мг, 82%, 2 стадии). LCMS: TR=1,971 мин, MS (ES) 355,9 (M+H).

Стадия С. Этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат.

Реакцию сочетания проводили в соответствии с общей процедурой А с применением этил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (336 мг, 0,94 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (509 мг, 0,94 ммоль). К раствору полученного этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата в THF

(10 мл) и MeOH (5 мл) добавляли конц. HCl (2,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Осаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (289 мг, 40%, 2 стадии). LCMS: TR=2,274, 2,302, 2,324 мин, MS (ES) 769,9 (M+H).

Стадия D. Пример 591.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (7,6 мг, 0,01 ммоль) в ацетоне (0,12 мл) при 0°C добавляли воду (15 мкл) и конц. H₂SO₄ (5 мкл). К реакционной смеси добавляли CrO₃ (3 мг, 0,03 ммоль), медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили с помощью iPrOH (1 мл), фильтровали через подушку из целита и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Указанное в заголовке соединение (1,6 мг, 20%, 3 стадии) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением неочищенной (R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-2-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты и морфолина (50 мкл, 50 мг, 0,58 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,006, 2,035, 2,088 мин, MS (ES) 824,8 (M+H).

Пример 592.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,8 мг, 10%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,019 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (15 мг, 0,064 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,685 мин, MS (ES) 889,8 (M+H).

Пример 593.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,3 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (23 мг, 0,031 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,985, 1,953 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 594.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13,2 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,034 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,072 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,288, 2,302 мин, MS (ES) 767,8 (M+H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (ppm) 9,10 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 0,34H), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 0,66H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 0,34H), 7,41 (d, J=8,6 Гц, 0,66H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 2H), 6,73 (s, 1,34H), 6,69 (s, 0,66H), 4,71-4,64 (m, 0, 34H), 4,35 (dd, J=13,4, 3,4 Гц, 0,66H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,99 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,75-3,59 (m, 4H), 3,39-3,17 (m, 5H), 2,32 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,07 (quint, J=6,7 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,6 Гц, 1H).

Пример 595.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) в DMF (0,1 мл) при 0°C добавляли NaNH (0,8 мг, 0,021 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан

(2 мкл, 2,9 мг, 0,021 ммоль), нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение (8,0 мг, 71%, 2 стадии) получали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA). LCMS: TR=2,147, 2,180, 2,234 мин, MS (ES) 799,9 (M+H).

Пример 596.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 55%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамида (10 мг, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,21 мин, MS (ES) 797 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5H), 7,32 (m, 0,5H), 7,30 (m, 10,5H), 7,26 (s, 0,5H), 7,23 (s, 0,5H), 6,86 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 3,51 (m, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,89 (m, 1,5H), 1,84 (s, 1,5H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 597.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 70%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолина HCl (25 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,03 мин, MS (ES) 825 (M+H).

Пример 598.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 4-(хлорацетил)морфолина (13 мг, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,17 мин, MS (ES) 839 (M+H).

Пример 599.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 2-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина (26 мг, 0,17 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS:

TR=2,05 мин, MS (ES) 831 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (m, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,09 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,24-3,33 (br m, 2H), 3,02-3,10 (br m, 2H), 2,39 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04-2,10 (br m, 5H), 1,94-2,00 (br m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,03 (m, 3H).

Пример 600.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 42%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пирозол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (40 мг, 0,05 ммоль) и 2-(2-(хлорметил)пиридин-4-ил)-4,5-дигидрооксазола (27 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,14 мин, MS (ES) 872 (M+H).

Пример 601.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метанола К раствору 4,6-диметилпиримидина (7,17 г, 66,3 ммоль) в MeOH (18 мл), H₂O (66 мл) и H₂SO₄ (5,0 мл, конц.) при к.т. добавляли персульфат аммония (32,2 г, 141,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH, подщелачивали с помощью водн. K₂CO₃, экстрагировали с помощью DCM, а затем 10% i-PrOH в CHCl₃. Объединенные органические фракции высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное указанное в заголовке соединение (8,69 г, 95%) получали в виде желтого твердого вещества и в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц в CDCl₃) δ 6,96 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,51 (s, 6H);

LCMS: TR=0,096 мин, MS (ES) 139,17 (M+H).

Стадия В. Получение (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метилметансульфоната.

К раствору (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метанола (3,0 г, 21,7 ммоль) в DCM (72 мл) при 0°C добавляли Et₃N (6,06 мл, 43,4 ммоль), а затем MsCl (2,86 мл, 36,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т., гасили с помощью насыщ. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-90%) с получением указанного в заголовке соединения (4,32 г, 92%).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 167,3, 162,4, 119,4, 71,2, 38,8, 23,8;

LCMS: TR=0,344 мин, MS (ES) 217,3 (M+H).

Стадия С. Получение 5-бром-2-(бромметил)-4,6-диметилпиримидина.

К раствору (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метилметансульфоната (4,68 г, 21,7 ммоль) в EtOH (108 мл) при 0°C добавляли бром (3,34 мл, 65,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли in vacuo. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водным Na₂S₂O₃ и объединенный органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц в CDCl₃) δ 4,47 (s, 2H), 2,63 (6H);

LCMS: TR=0,754 мин, MS (ES) 278,9 (M+H).

Стадия D. Получение 5-бром-2,4,6-триметилпиримидина.

К раствору 5-бром-2-(бромметил)-4,6-диметилпиримидина (4,5 г, 16,4 ммоль) в THF (160 мл) добавляли никель Ренея (30 г). Реакционную смесь энергично перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли с помощью DCM, затем фильтровали через подушку из целита. Фильтрат высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества, которое в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 2,55 (s, 6H), 2,51 (s, 3H);

LCMS: TR=0,746 мин, MS (ES) 201,07 (M+H).

Стадия Е. Получение (2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты.

К смеси 5-бром-2,4,6-триметилпиримидина (1,0 г, 4,97 ммоль) и триизопропоксибората (2,52 мл, 10,94 ммоль) в THF (4,97 мл)/толуол (15,0 мл) при -40°C добавляли n-BuLi (6,83 мл, 10,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до -20°C, гасили раствором HCl (1н., 10 мл), разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 3,58 (s, OH), 2,46 (s, 6H), 2,42 (s, 3H);

LCMS: TR=0,085 мин, MS (ES) 166,09 (M+H).

Стадия F. Получение этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор этил-3-(3-(11-оксиданил)пропил)-7-бром-6-хлор-1Н-индол-2-карбоксилата (124 мг, 0,25

ммоль), (2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (83 мг, 0,5 ммоль), Sphos (51 мг, 0,125 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37 мг, 0,04 ммоль) и K₃PO₄ (186 мг, 0,875 ммоль) в THF (1,5 мл)/толуол (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-80%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 30%). LCMS: TR=1,004 мин, MS (ES) 540,21 (M+H).

Стадия Г. Получение (R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Раствор этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (156 г, 0,29 ммоль), 2,2-диоксида трет-бутил-(S)-5-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (96 мг, 0,41 ммоль) и Cs₂CO₃ (151 мг, 0,46 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc (10 мл)/вода

(10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, 95%). LCMS: TR=1,231 мин, MS (ES) 697,31 (M+H).

Стадия Н. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке соединение (81 мг, 50%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии Г примера 1, с применением (R)-1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (192 мг, 0,27 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,48-4,69 (m, 1H), 3,97 (dt, J=6,0, 1,6 Гц, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H);

LCMS: TR=0,857 мин, > 98% чистота при 215 и 254 нм; MS (ES) 551,20 (M+H).

Стадия I. Пример 601.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и метил-3-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата с последующим омылением (29 мг, 0,07 ммоль) с применением общей процедуры D.

¹H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 8,25 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,43 (dd, J=12,8, 3,6 Гц, 1H), 3,99 (dt, J=6,0, 2,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,67 (dd, J=12,8, 1,2 Гц, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H);

LCMS: TR=0,766 мин, > 98% чистота при 215 и 254 нм; MS (ES) 724,24 (M+H).

Пример 602.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 5-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (200 мг) получали в соответствии с общей процедурой Г с применением 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (150 мг, 0,41 ммоль) и (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилана (105 мкл, 0,49 ммоль). LCMS: TR=0,196 мин, MS (ES) 412,9 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ола.

Указанное в заголовке соединение (110 мг, 70%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 420, с применением 5-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола (200 мг, 0,38 ммоль). LCMS: TR=1,317 мин, MS (ES) 412,9 (M+H).

Стадия С. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (46 мг) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ола (110 мг, 0,27 ммоль) и 1-метилпиперазина (82 мкл, 0,73 ммоль). LCMS: TR=0,166 мин, MS (ES) 494,8 (M+H).

Стадия D. Пример 602.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 54%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (45 мг, 0,09 ммоль). LCMS: TR=1,879 мин, MS (ES) 904,9 (M+H).

Пример 603.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)этил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (210 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 2-(5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (160 мг, 0,66 ммоль). LCMS: TR=1,217 мин, MS (ES) 368,8 (M+H).

Стадия В. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)пиперазин-2-она.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (210 мг, 0,57 ммоль) и пиперазин-2-она (54 мг, 0,54 ммоль). LCMS: TR=1,099 мин, MS (ES) 450,9 (M+H).

Стадия С. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-1-метилпиперазин-2-она.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (200 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)пиперазин-2-она (23 мг, 0,05 ммоль) и MeI (4 мкл, 0,06 ммоль). LCMS: TR=1,123 мин, MS (ES) 464,8 (M+H).

Стадия D. Пример 603.

Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 5%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,05 ммоль) и 4-(2-(3-йод-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-1-метилпиперазин-2-она (24 мг, 0,05 ммоль). LCMS: TR=1,855 мин, MS (ES) 874,9 (M+H).

Пример 604.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (68%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1H-индол-3-карбоксилата и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D.

¹H ЯМР (MeOH-d₄), δ 8,16 и 8,12 (s, всего 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=12 Гц), 7,34 (d, 1H, J=12 Гц), 7,25 и 7,09 (два s, всего 1H), 6,64 и 6,63 (два s, всего 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,87-3,76 (множество s, всего 5H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 2,24-2,23 (множество s, всего 3H), 2,18 и 2,15 (множество d, всего 4H, J=4 Гц), 2,02 (m, 2H), 2,01 и 2,99 (множество d, всего 4H, J=8 Гц), 1,29-1,21 (множество d, всего 3H, J=8 Гц); MS (ES) 881,2 (M+H).

Пример 605.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 99%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (39 мг, 0,02 ммоль) и 2-(бромметил) пиридина HBr (19 мг, 0,074 ммоль). LCMS: TR=2,443 MS (ES) 922,90 (M+H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-3-карбоксилата.

К раствору этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-3-карбоксилата (37 мг, 0,04 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли Pd/C (18,5 мг, 10%) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из силикагеля и элюировали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-

хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 90%). LCMS RT=1,988 мин, MS (ES) 833,8 (M+H).

Стадия С. Пример 605.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 67%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и MeI (5 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,122 мин (способ В), MS (ES) 818,0 (M+H).

Пример 606.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-изопропоксиэтокси)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-4-метилпентана (12 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,153 мин, MS (ES) 890,80 (M+H).

Пример 607.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(метоксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (140 мг, 77%, 2 стадии) в соответствии с процедурой, описанной для примера 595, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (185 мг, 0,24 ммоль) и MeI (22 мкл, 51 мг, 0,36 ммоль). LCMS: TR=2,159, 2,193, 2,245 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 0,6H), 7,61 (s, 0,3H), 7,35-7,27 (m, 2,4H), 7,08-7,05 (m, 0,6H), 6,74-6,67 (m, 2H), 4,73-4,65 (m, 0,4H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,37 (dd, J=13,2, 3,6 Гц, 0,6H), 4,29-4,14 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 4H), 3,82-3,75 (m, 3,2H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,14 (m, 1,4H), 2,23 (br s, 6H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 4,6H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,07 (d, J=6,1 Гц, 1,2 H).

Пример 608.

7-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((S)-2-(диметиламино)-N-метилпропанамидо)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (70%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата и диметил-L-аланина с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 840,3 (M+H).

Пример 609.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (8 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,052 мин, MS (ES) 862,8 (M+H).

Пример 610.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-этоксиэтокси)-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, выход 63%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-этоксиэтана (9 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,126 мин, MS (ES) 876,9 (M+H).

Пример 611.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-(диметиламино)-N-метилацетамидо)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (47%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата и диметилглицина с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 826,2 (M+H).

Пример 612.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(N-метил-2-(пиперидин-1-ил)ацетамидо)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (75%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата и 2-(пиперидин-1-ил)уксусной кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D.

¹H ЯМР (MeOH-d₄), δ 8,18 и 8,13 (s, всего 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=12 Гц), 7,32 (d, 1H, J=12 Гц), 7,14 и 7,13 (два s, всего 1H), 6,64 и 6,63 (два s, всего 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,99-3,82 (множество s, всего 6H), 3,50-3,39 (m, 4H), 3,39 (множество s, всего 3H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,24-2,08 (множество s, всего 3H), 2,02 (m, 2H), 2,08-2,00 (два s, всего 3H), 1,84-1,78 (m, 6H), 1,29-1,21 (множество d, всего 3H, J=8 Гц); MS (ES) 865,3 (M+H).

Пример 613.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(N-метил-2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (82%) получали в соответствии с общей процедурой Е с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-3-карбоксилата и 2-(пирролидин-1-ил)уксусной кислоты с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 852,3 (M+H).

Пример 614.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-((2-(диметиламино)этокси)метил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,2 мг, 11%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 595, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин HCl (4,9 мг, 0,021 ммоль). LCMS: TR=1,900, 1,931 мин, MS (ES) 812,8 (M+H).

Пример 615.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 4-(2-(3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этил)морфолина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (50 мг) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(3-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ола (110 мг, 0,27 ммоль) и морфолина (35 мкл, 0,41 ммоль). LCMS: TR=0,184 мин, MS (ES) 481,9 (M+H).

Стадия В. Пример 615.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 4-(2-(3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этил)морфолина (50 мг, 0,10 ммоль).

LCMS: TR=1,920 мин, MS (ES) 891,9 (M+H).

Пример 616.

((R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 42%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-

триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 3-(бромметил)-3-метилоксетана (5 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,111 мин, MS (ES) 781,80 (M+H).

Пример 617.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 91%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(бромметил) пиридина HBr (10 мг, 0,04 ммоль). LCMS: TR=2,132 мин, MS (ES) 818,8(M+H).

Пример 618.

(R)-2-(5-(1-((1-Ацетилазетидин-3-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение трет-бутил-3-((3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (100 мг, 0,27 ммоль) и 1-Вос-3-(бромметил)азетидина (136 мг, 0,54 ммоль). LCMS: TR=1,772 мин, MS (ES) 481,8 (M+H).

Стадия В. Получение 5-(1-(азетидин-3-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индола.

К раствору трет-бутил-3-((3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C добавляли TFA (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали и разбавляли с помощью DCM. Раствор промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (75 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=1,258 мин, MS (ES) 437,8 (M+H).

Стадия С. Получение 1-(3-((3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

К раствору 5-(1-(азетидин-3-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индола (75 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (19 мкл, 0,26 ммоль) и DIPEA (48 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-3%) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 60%). LCMS: TR=1,407 мин, MS (ES) 479,8 (M+H).

Стадия D. Пример 618.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 44%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 1-(3-((3-(3-йод-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-ил)этан-1-она (49 мг, 0,10 ммоль). LCMS: TR=2,033 мин, MS (ES) 889,9 (M+H).

Пример 619.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,8 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина (10 мг, 0,04 ммоль). LCMS: TR=2,036 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 620.

(R)-1-(2-Амино-2-оксоэтил)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,2 мг, 54%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-бромацетонитрила (5 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,951 мин, MS (ES) 755,80 (M+H).

Пример 621.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота (2-ой элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (6,7 мг, 40%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-метилпиридина (10 мг, 0,04 ммоль) в виде 2-го элюируемого изомера при обращенно-фазовой HPLC. LCMS: TR=2,034 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 622.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота (1-й элюируемый атропоизомер, абсолютная конфигурация не определена).

Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 11%) выделяли вместе с примером 621 в виде 1-го элюируемого изомера при обращенно-фазовой HPLC. LCMS: TR=1,998 мин, MS (ES) 832,8(M+H).

Пример 623.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(морфолинометил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (135 мг, 0,175 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли iPr_2EtN (47 мкл, 34 мг, 0,263 ммоль), а затем $MsCl$ (13,3 мкл, 20 мг, 0,175 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли морфолин (46 мкл, 46 мг, 0,53 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 70%, 2 стадии). LCMS: TR=1,913, 1,963 мин, MS (ES) 810,9 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,79-7,73 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 0,9H), 7,34-7,28 (m, 1,1H), 7,16-7,12 (m, 0,3H), 7,02 (br s, 0,7H), 6,97-6,90 (m, 0,7H), 6,74-6,67 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 0,3H), 4,36-4,29 (m, 0,7H), 4,26-4,14 (m, 1,1H), 4,11 (s, 0,9H), 4,01 (s, 1,7H), 4,00-3,94 (m, 2,2H), 3,81-3,77 (m, 2,4H),

3,76 (br s, 0,9H), 3,73-3,60 (m, 1,2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,53-3,45 (m, 2,2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1,2H), 2,27-2,19 (m, 6H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2,8H), 2,01 (s, 0,8H), 1,97 (s, 0,8H), 1,92 (s, 0,7H), 1,89 (s, 1,3H), 1,75-1,66 (m, 0,3H), 1,63-1,44 (m, 0,7H), 1,20-1,15 (m, 2,1H), 1,09-1,03 (m, 1,3 H).

Пример 624.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(1-(2-метоксиэтил)-5-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (150 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (120 мг, 0,33 ммоль) и 4-бромметилтетрагидропирана (117 мкл, 0,65 ммоль). LCMS: TR=1,517 мин, MS (ES) 466,9 (M+H).

Стадия В. Пример 624.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-(2-метоксиэтил)-5-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (52 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,167 мин, MS (ES) 876,9 (M+H).

Пример 625.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 89%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1Н-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (10 мг, 0,04 ммоль). LCMS: TR=2,029 мин, MS (ES) 785,8(M+H).

Пример 626.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение было (6,0 мг, 40%, 3 стадии) в соответствии с процедурой, описанной стадии D примера 591, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,018 ммоль) и N-метилпиперазина (50 мкл, 45 мг, 0,45 ммоль). LCMS: TR=1,852, 1,879 мин, MS (ES) 837,9 (M+H).

Пример 627.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-этилпиридин-2-ил)метил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-этилпиридина (21 мг, 0,14 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,07 мин, MS (ES) 831 (M+H).

Пример 628.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,011 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли реагент, представляющий собой периодат Десса-Мартина (5 мг, 0,011 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт повторно растворяли в DCM (0,2 мл) и Et_3N (0,04 мл). К реакционной смеси добавляли 1-метилпиперазин-2-он (2,6 мкл, 2,6 мг, 0,026 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (4,7 мг, 0,022 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (1,5 мг, 17%, 3 стадии). LCMS: TR=1,856, 1,895 мин, MS (ES) 837,9 (M+H).

Пример 629.

(R)-5-(4-Ацетилпиперазин-1-карбонил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (1,8 мг, 12%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии D примера 591, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,018 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она (50 мкл, 0,39 ммоль). LCMS: TR=1,941, 1,966 мин, MS (ES) 865,8 (M+H).

Пример 630.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 14%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для стадии D примера 591, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,018 ммоль) и 1-метилпиперазин-2-она (50 мкл, 0,44 ммоль). LCMS: TR=1,966 мин, MS (ES) 851,8 (M+H).

Пример 631.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,2 мг, 13%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (10 мг, 0,054 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,181 мин, MS (ES) 827,8 (M+H).

Пример 632.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-(R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (105 мг, 35%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (200 мг, 0,37 ммоль) и метил-4-(бензилокси)-7-йод-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 0,74 ммоль). LCMS: TR=1,596, 1,627 мин, MS (ES) 817,8 (M+H).

Стадия В. Метил-(R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата

(35 мг, 0,043 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиридина HBr (15 мг, 0,085 ммоль). LCMS: TR=1,314, 1,343, 1,403 мин, MS (ES) 922,8 (M+H).

Стадия С. Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (16,2 мг, 58%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-4-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (31 мг, 0,034 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0093 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=0,902, 0,860 мин (способ В), MS (ES) 832,9 (M+H).

Стадия D. Пример 632.

Указанное в заголовке соединение (10,8 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-гидрокси-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,013 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (5 мг, 0,036 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,977, 2,005 мин, MS (ES) 876,9 (M+H).

Пример 633.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (9,6 мг, 58%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (10 мг, 0,054 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,132, 2,161 мин, MS (ES) 876,9 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) (7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 0,66H), 6,74-6,70 (m, 0,34H), 6,60 (s, 1,34H), 6,58 (s, 0,66H), 4,45-4,07 (m, 8H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 1H).

Пример 634.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10,2 мг, 46%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (10 мг, 0,054 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,182, 2,210 мин, MS (ES) 799,9 (M+H).

Пример 635.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-

1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (15 мг, 0,021 ммоль) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (10 мг, 0,054 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,292, 2,316 мин, MS (ES) 811,8 (M+H).

Пример 636.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 18%) получали в соответствии с общей процедурой C с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,267 мин, MS (ES) 710,8 (M+H).

Пример 637.

(R)-2-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамид.

Стадия А. Получение N,N-диметил-2-(5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида.

Указанное в заголовке соединение (135 мг, 96%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (248 мг, 0,75 ммоль) и 2-бромпиридина (80 мг, 0,50 ммоль). LCMS: TR=1,181 мин, MS (ES) 281,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (150 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (135 мг, 0,48 ммоль). LCMS: TR=1,384 мин, MS (ES) 406,8 (M+H).

Стадия С. Пример 637.

Указанное в заголовке соединение (16 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида (45 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,123 мин, MS (ES) 816,9 (M+H).

Пример 638.

(R)-2-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамид.

Стадия А. Получение N,N-диметил-2-(5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида.

Указанное в заголовке соединение (66 мг, 49%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (185 мг, 0,56 ммоль) и 2-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилпиридина (90 мг, 0,38 ммоль). LCMS: TR=0,167 мин, MS (ES) 361,0 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (100 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (66 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=0,199 мин, MS (ES) 486,9 (M+H).

Стадия С. Пример 638.

Указанное в заголовке соединение (14 мг, 27%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида (54 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,943 мин, MS (ES) 896,8 (M+H).

Пример 639.

(R)-2-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамид.

Стадия А. Получение N,N-диметил-2-(5-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида.

1H-индол-1-ил)ацетамида.

Указанное в заголовке соединение (130 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (175 мг, 0,53 ммоль) и 2-((3-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-6-метилпиридина (90 мг, 0,36 ммоль). LCMS: TR=1,069 мин, MS (ES) 375,0 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-5-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 58%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением N,N-диметил-2-(5-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (130 мг, 0,35 ммоль). LCMS: TR=1,231 мин, MS (ES) 500,8 (M+H).

Стадия С. Пример 639.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 69%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-5-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида (56 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,895 мин, MS (ES) 910,9 (M+H).

Пример 640.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксилата (49 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль) и MeI (21 мкл, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,083 мин, MS (ES) 268,9 (M+H).

Стадия В. Пример 640.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,131 мин, MS (ES) 710,8 (M+H).

Пример 641.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-1-((4-бромпиридин-2-ил)метил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (110 мг, 0,12 моль) в смеси диоксан/вода (4:1) (1,5 мл) добавляли сложный пинаколовый эфир 2-изопропенилбороновой кислоты (41 мг, 0,25 ммоль), и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,01 ммоль), и K₂CO₃ (34 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Ar при 90°C в течение 5 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент CH₂Cl₂/метанол=0-3%) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 71%). LCMS: TR=1,41 мин, MS (ES) 857 (M+H).

Стадия В. Пример 641.

Указанное в заголовке соединение (63 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1-((4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (75 мг, 0,09 ммоль). LCMS: TR=2,11 мин, MS (ES) 843 (M+H).

Пример 642.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индола (37 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,301 мин, MS (ES) 743,8 (M+H).

Пример 643.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (150 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (176 мг, 0,68 ммоль) и 3-бром-1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазола (100 мг, 0,57 ммоль). LCMS: TR=1,153 мин, MS (ES) 227,1 (M+H).

Стадия В. Получение 5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (190 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола (150 мг, 0,66 ммоль). LCMS: TR=1,189 мин, MS (ES) 352,9 (M+H).

Стадия С. Пример 643.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 66%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-йод-1-метил-1Н-индола (39 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,016 мин, MS (ES) 762,9 (M+H).

Пример 644.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бром-5-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,200 мин, MS (ES) 711,9 (M+H).

Пример 645.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(3,4-дифторбензил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензола (5 мг, 0,03 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,109 мин (способ В), MS (ES) 823,8 (M+H).

Пример 646.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидина.

К раствору 5-бром-1Н-1,2,4-триазола (1,00 г, 6,76 ммоль) в DMF (13,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,40 г, 13,5 ммоль), CuI (257 мг, 1,35 ммоль) и 2-бромпиримидин (1,40 г, 8,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-70%) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 22%). LCMS: TR=0,194 мин, MS (ES) 226,0 (M+H).

Стадия В. Получение 1-метил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (53 мг, 43%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (137 мг, 0,53 ммоль) и 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) пиримидина (100 мг, 0,44 ммоль). LCMS: TR=1,373 мин, MS (ES) 227,0 (M+H).

Стадия С. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (35 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (53 мг, 0,19 ммоль). LCMS: TR=1,614 мин, MS (ES) 402,9 (M+H).

Стадия D. Пример 646.

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (34 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,205 мин, MS (ES) 812,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,25 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,82 (dd, J=4,8, 2,5 Гц, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,67 (dd, J=8,6, 2,7 Гц 1H), 7,43 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,99 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (t, J=11,8 Гц, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,24-2,17 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 3H).

Пример 647.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, 14%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 646, с применением 1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (300 мг, 1,51 ммоль) и 2-бромпиридина (144 мкл, 1,51 ммоль). LCMS: TR=2,205 мин, MS (ES) 812,8 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, 69%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (58 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,854 мин, MS (ES) 401,8 (M+H).

Стадия С. Пример 647.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, выход 67%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (67 мг, 0,17 ммоль). LCMS: TR=2,357 мин, MS (ES) 811,8 (M+H).

Пример 648.

(R)-2-(5-([1,2,4]Триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 2-(1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, 96%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (78 мг, 0,30 ммоль) и 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (50 мг, 0,25 ммоль). LCMS: TR=1,262 мин, MS (ES) 249,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (56 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 2-(1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (60 мг, 0,24 ммоль). LCMS : TR=1,605 мин, MS (ES) 374,8 (M+H).

Стадия С. Пример 648.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 92%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (52 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,182 мин, MS (ES) 784,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,14 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (d, J=4,5 Гц, 3H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,83-3,22 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,13-2,04 (m, 5H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,13-1,11 (m, 3H).

Пример 649.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-5-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 46%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для примера 628, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 4-метоксипиперидина (20 мкл, 18,6 мг, 0,16 ммоль). LCMS: TR=1,961, 1,988 мин MS (ES) 838,9 (M+H).

Пример 650.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-2(1H)-ил)-5-((4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, 57%, 3 стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для примера 628, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-

а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и 4-(2-метоксиэтокси)пиперидина (20 мкл, ~20 мг, 0,13). LCMS: TR=1,953, 2,012 мин, MS (ES) 882,9 (M+H).

Пример 651.

(R)-3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-3-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (61 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой F с применением метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (49 мг, 0,28 ммоль), NBS (51 мг, 0,28 ммоль) и MeI (53 мкл, 0,85 ммоль). LCMS: TR=1,077 мин, MS (ES) 268,9 (M+H).

Стадия В. Пример 651.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и 3-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,051 мин, MS (ES) 710,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 652.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил)-5-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8,8 мг, 49%) получали в соответствии с общей процедурой I из этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль), гидрохлорида 2-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина (19 мг, 0,10 ммоль) с последующей процедурой гидрогенизации, описанной в стадии В примера 605. Неочищенный материал подвергали общей процедуре Н с применением 1-бром-2-метоксиэтана (8 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,965 мин, MS (ES) 890,8 (M+H).

Пример 653.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 95%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (129 мг, 0,50 ммоль) и 5-бромпиримидина (80 мг, 0,50 ммоль). LCMS: TR=1,391 мин, MS (ES) 210,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (140 мг, 88%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индола (100 мг, 0,48 ммоль). LCMS: TR=1,618 мин, MS (ES) 335,8 (M+H).

Стадия С. Пример 653.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индола (22 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,231 мин, MS (ES) 745,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 7,88 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (d, J=6,2 Гц, 4H), 3,37-3,18 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,11-2,03 (m, 5H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,12 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 654.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 40%) получали в соответствии с общей процедурой I из этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль), MeI (6 мкл, 0,10 ммоль) с последующей процедурой гидрогенизации, описанной в стадии В примера 605. Неочищенный материал подвергали общей процедуре Н с применением 1-бром-2-

метоксиэтана (8 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,172 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 655.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение (4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (70 мг) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (28 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,320 мин, MS (ES) 816,8 (M+H).

Стадия В. Пример 655.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 49%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 581, с применением (4R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (70 мг, 0,09 ммоль). LCMS: TR=2,046 мин, MS (ES) 732,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,88 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,46 (dd, J=13,1, 3,5 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,7 Гц, 5H), 3,83 (s, 6H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 656.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 94%) получали в соответствии с общей процедурой I из этил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (8 мкл, 0,08 ммоль) с последующей процедурой гидрогенизации, описанной в стадии В примера 605. LCMS: TR=2,131 мин, MS (ES) 799,7 (M+H).

Стадия В. Пример 656.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой Н из этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоксилата (15 мг, 0,018 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (8 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,178 мин, MS (ES) 829,8 (M+H).

Пример 657.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-(R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 95%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (24 мг, 0,033 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (20 мг, 0,084 ммоль). LCMS: TR=2,199, 2,232 мин (способ В), MS (ES) 883,9 (M+H).

Стадия В. Пример 657.

К раствору метил-(R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (28 мг, 0,032 ммоль) в THF (3 мл) при к.т. добавляли TBAF (1,0 М, 200 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли LiOH (10 мг, 0,42 ммоль), а затем MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью DCM/H₂O (20 мл, 1:1). Слои разделяли и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический экстракт высушивали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью

обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 30-95% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (12,9 мг, 47%). LCMS: TR=2,196, 2,228 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

Пример 658.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-6-метилхинолин-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 63%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-8-бром-6-метилхинолин-3-карбоксилата (16,8 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,232 мин, MS (ES) 723,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (dd, J=4,6 & 1,9 Гц, 1H), 8,98 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,69-4,49 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,96 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,76 (s, 1,5H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,19 (d, J=5,9 Гц, 3H).

Пример 659.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 53%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 646, с применением 1Н-1,2,3-триазола (71,4 мкл, 1,23 ммоль) и 5-бром-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (200 мг, 0,95 ммоль). LCMS: TR=1,183 мин, MS (ES) 200,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (106 мг, 65%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (100 мг, 0,50 ммоль). LCMS: TR=1,512 мин, MS (ES) 325,9 (M+H).

Стадия С. Пример 659.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (27 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,297 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (d, J=8,6 Гц, 3H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,12-2,03 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,16 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 660.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (72 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (100 мг, 0,19 ммоль) и метил-5-(бензилокси)-7-йод-1Н-индол-2-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль). LCMS: TR=1,834 мин, MS (ES) 815,8 (M+H).

Стадия В. Метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 88%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (75 мг, 0,092 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (30 мг, 0,22 ммоль). LCMS: TR=1,932, 1,959 мин (способ В), MS (ES) 873,8 (M+H).

Стадия С. Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, 92%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-

диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-карбоксилата (70 мг, 0,12 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 20 мг, 0,019 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=1,515, 1,550 мин, MS (ES) 783,9 (M+H).

Стадия D. Пример 660.

Указанное в заголовке соединение (9,4 мг, 47%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,026 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,491 мин, MS (ES) 783,9 (M+H).

Пример 661.

(R)-8-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)хинолин-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-8-бромхинолин-4-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: RT=2,184 MS (ES) 709,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, J=4,8 Гц, 1H), 8,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02-7,90 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H),

7,76 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,69-4,45 (m, 1H), 4,31-4,10 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,6 Гц, 2H),

3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,19 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 662.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (50 мг, 18%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 646, с применением 1H-1,2,3-триазола (108 мкл, 1,86 ммоль) и 5-бром-1-метил-1H-индола (300 мг, 1,43 ммоль). LCMS: TR=1,516 мин, MS (ES) 199,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (80 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1H-индола (50 мг, 0,25 ммоль). LCMS: TR=1,830 мин, MS (ES) 324,9 (M+H).

Стадия С. Пример 662.

Указанное в заголовке соединение (31 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1H-индола (27 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,345 мин, MS (ES) 734,8 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04-8,02 (m, 3H), 7,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (d, J=5,2 Гц, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,12-2,03 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 663.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (96 мг, 74%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (100 мг, 0,15 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (70 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,616 мин, MS (ES) 866,8 (M+H).

Стадия В. (R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Указанное в заголовке соединение (80 мг, 93%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-

хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (96 мг, 0,11 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 15 мг, 0,014 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl (4,0 М в диоксанах, 0,5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=1,155 мин, MS (ES) 776,8 (M+H).

Стадия С. Пример 663.

Указанное в заголовке соединение (8,4 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (20 мг, 0,026 ммоль) и 1-метилпиперазин-2-она (15 мг, 0,13 ммоль). LCMS: TR=0,962 мин, MS (ES) 872,8 (M+H).

Пример 664.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (100 мг) выделяли на стадии А примера 659. LCMS: TR=0,195 мин, MS (ES) 200,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (175 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (100 мг, 0,50 ммоль). LCMS: TR=1,272 мин, MS (ES) 325,9 (M+H).

Стадия С. Пример 664.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 56%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (27 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,295 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 665.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (49 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (53 мг, 0,065 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (25 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=1,829, 1,858 мин (способ В), MS (ES) 875,8 (M+H).

Стадия В. Метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (43 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата (49 мг, 0,056 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0093 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl (4,0 М в диоксанах, 0,5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=1,461, 1,485 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Стадия С. Пример 665.

Указанное в заголовке соединение (7,8 мг, 39%) получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1Н-индол-2-карбоксилата (20 мг, 0,025 ммоль) и MeI (10 мг, 0,070 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,262 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 666.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 48%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-7-бромхинолин-2-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,223 MS (ES) 709,9 (M+H).

Пример 667.

(R)-2-((5-Карбокси-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-1-ил)метил)-1,1-диметилпирролидин-1-ий.

Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(((R)-пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,013 ммоль) и MeI (4 мкл, 0,056 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,913 мин, MS (ES) 808,9 (M+H).

Пример 668.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (75 мг, 27%) выделяли на стадии А примера 662. LCMS: TR=1,335 мин, MS (ES) 199,2 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, 54%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-индола (75 мг, 0,38 ммоль). LCMS: TR=1,509 мин, MS (ES) 324,9 (M+H).

Стадия С. Пример 668.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-индола (27 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,212 мин, MS (ES) 734,8 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, J=5,3 Гц, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,11-2,02 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 669.

(R)-4-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)хинолин-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 79%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (27 мг, 0,05 ммоль) и метил-4-бромхинолин-2-карбоксилата (16 мг, 0,06 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,489 мин (способ В), MS (ES) 709,9 (M+H).

Пример 670.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-4-метилпиримидина.

Указанное в заголовке соединение (234 мг, 28%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 646, с применением 2-бромметилпиримидина (775 мг, 4,48 ммоль) и 5-бром-1Н-1,2,4-триазола (510 мг, 3,45 ммоль). LCMS: TR=1,125 мин, MS (ES) 240,0 (M+H).

Стадия В. Получение 1-метил-5-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 69%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (192 мг, 0,75 ммоль) и 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-4-метилпиримидина (120 мг, 0,50 ммоль). LCMS: TR=1,409 мин, MS (ES) 291,1 (M+H).

Стадия С. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (135 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (100 мг, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,709 мин, MS (ES) 416,8 (M+H).

Стадия D. Пример 670.

Указанное в заголовке соединение (36 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (35 мг, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,294 мин, MS (ES) 826,8 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,76 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (d, J=4,3 Гц, 1H),

8,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (d, J=4,7 Гц, 3H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 5H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,13-1,11 (m, 3H).

Пример 671.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,7 мг, 22%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и гидробромида 2-бром-N,N-диметилэтан-1-амин (9,3 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,969 мин, MS (ES) 842,9 (M+H).

Пример 672.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 38%) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 673, из этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль), MeI (6 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли путем очистки с помощью обращенно-фазовой HPLC в виде второго элюируемого изомера. LCMS: TR=2,239 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 673.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (5 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой Н из этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль), метилйодида (6 мкл, 0,08 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. Указанное в заголовке соединение выделяли путем очистки с помощью обращенно-фазовой HPLC в виде первого элюируемого изомера. LCMS: TR=2,206 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 674.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, 17%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (105 мг, 0,41 ммоль) и 3-бром-5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазола (70 мг, 0,34 ммоль). LCMS: TR=1,363 мин, MS (ES) 257,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, колич.) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола (15 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=1,517 мин, MS (ES) 382,9 (M+H).

Стадия С. Пример 674.

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола (22 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=2,212 мин, MS (ES) 792,9 (M+H).

Пример 675.

(R)-2-(5-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 3-(1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (83 мг, 95%) получали в соответствии с процедурой, описанной

для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (109 мг, 0,42 ммоль) и 3-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 0,35 ммоль). LCMS: TR=0,210 мин, MS (ES) 249,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (75 мг, 60%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 3-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (83 мг, 0,33 ммоль). LCMS: TR=1,133 мин, MS (ES) 374,8 (M+H).

Стадия С. Пример 675.

Указанное в заголовке соединение (50 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (40 мг, 0,07 ммоль) и 3-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (36 мг, 0,10 ммоль). LCMS:

TR=2,081 мин, MS (ES) 784,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62-8,57 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,75 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,10-2,01 (m, 5H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,08 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 676.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1Н-индол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 61%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-3-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль) и дигидробромида 1-(2-бромэтил)-4-метилпиперазина (15 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,887 мин, MS (ES) 897,9 (M+H).

Пример 677.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-(метоксиметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-5-формил-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-2-этил-7-бром-5-формил-1Н-индол-1,2-дикарбоксилата (67 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (129 мкл, 194 мг, 1,7 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. К раствору неочищенного продукта в DMF (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (366 мг, 1,08 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (78 мкл, 114 мг, 0,82 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 49%, 2 стадии). LCMS: TR=1,893 мин, MS (ES) 353,9 (M+H).

Стадия В. Получение этил-7-бром-1-(2-метоксиэтил)-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 68%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурами восстановления с помощью NaBH₄ и защиты OH с помощью MOMCl, описанными для стадии А примера 544, с применением этил-7-бром-5-формил-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата (29 мг, 0,082 ммоль). LCMS: TR=2,010 мин, MS (ES) 399,9 (M+H).

Стадия С. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 24%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 591, с применением этил-7-бром-1-(2-метоксиэтил)-5-((метоксиметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,075 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (40 мг, 0,075 ммоль). LCMS: TR=1,574, 1,595, 1,643 мин, (способ В) MS (ES) 813,9 (M+H).

Стадия D. Пример 677.

Указанное в заголовке соединение (2,2 мг, 27%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 595, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,01 ммоль) и MeI (3,0 мг, 0,021 ммоль). LCMS: TR=2,245, 2,272, 2,318 мин, MS (ES) 799,9 (M+H).

Пример 678.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (27 мг, 0,037 ммоль) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (30 мг, 0,16 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,517, 1,552 мин, MS (ES) 813,9 (M+H).

Пример 679.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

К раствору 5-бром-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (196 мг, 0,93 ммоль) в DMF (1,4 мл) добавляли 5-метил-1Н-тетразол (60 мг, 0,71 ммоль), CuI (68 мг, 0,36 ммоль), K₂CO₃ (308 мг, 2,23 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (79 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 дней в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. К фильтрату добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-2%) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 59%). LCMS: TR=0,205 мин, MS (ES) 215,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (90 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (90 мг, 0,42 ммоль). LCMS: TR=1,411 мин, MS (ES) 340,9 (M+H).

Стадия С. Пример 679.

Указанное в заголовке соединение (38 мг, 64%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (40 мг, 0,07 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (38 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,315 мин, MS (ES) 750,9 (M+H).

Пример 680.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(N-метилацетидамо)фенил)-2-метилгидразино)пропаноата.

К раствору метил-(Е)-2-(2-(4-ацетидамо-2-бромфенил)гидразино)пропаноата (500 мг, 1,53 ммоль) в сухом DMF (2 мл) при 0°C добавляли NaNH (245 мг, 6,12 ммоль), а затем MeI (285 мкл, 4,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. И перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путем выливания в солевой раствор и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 80%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,70 (s, 1H).

Стадия В. Получение метил-7-бром-1-метил-5-(N-метилацетидамо)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(N-метилацетидамо)фенил)-2-метилгидразино)пропаноата (150 мг, 0,42 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (8 мл) и PPA (0,5 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 70%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Стадия С. Получение метил-7-бром-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-7-бром-1-метил-5-(N-метилацетидамо)-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,30 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (2 мл, 4М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 95%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES) 297/299 (M+H).

Стадия D. Получение метил-7-бром-5-(этил(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-7-бром-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-2-карбоксилата (40 мг, 0,134 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли ацетальдегид (0,2 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. К реакцион-

ной смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,27 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь удаляли, концентрировали и в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ES) 325,3/327,3 (M+H).

Стадия Е. Пример 680.

Указанное в заголовке соединение (28%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-5-(этил(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 769,2 (M+H).

Пример 681.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (43 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индола (31 мг, 0,16 ммоль). LCMS: TR=1,469 мин, MS (ES) 324,9 (M+H).

Стадия В. Пример 681.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 73%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индола (23 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,263 мин, MS (ES) 734,8 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (d, J=5,3 Гц, 3H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,12-2,03 (m, 5H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 682.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение метил-7-бром-5-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 680, с применением метил-7-бром-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-2-карбоксилата и 2-метоксиацетальдегида. MS (ES) 355,3/357,3 (M+H).

Стадия Е. Пример 682.

Указанное в заголовке соединение (36%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-5-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D.

^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$) δ 8,02 (s, 0,6 H), 7,91 (s, 0,4H), 7,80 (d, 1H, J=12Т4), 7,58 (s, 0,4), 749 (d, 1H, J=12 Гц), 7,35-7,32 (два s, 2H), 6,63 и 6,61 (2 s, всего 2H), 4,46-4,23 (m, 1H), 4,23 и 4,22 (два s, всего 1H), 4,09 (два s, всего 2H), 4,00 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,76-3,61 (m, 6H), 3,40 (два s, всего 3H), 2,67 (2 s, 6H), 2,25 (s, 6H), 2,18-2,15 (два s, всего 3H), 2,02 (m, 2H), 2,00 (два s, всего 3H), 1,31 (d, 2H, J=8Гц), 1,19 (d, 1H, J=8 Гц); MS (ES) 799,2 (M+H).

Пример 683.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(диметиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-7-бром-5-(диметиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 680, с применением метил-7-бром-1-метил-5-(метиламино)-1Н-индол-2-карбоксилата и формальдегида. MS (ES) 311,3/313,3 (M+H).

Стадия Е. Пример 683.

Указанное в заголовке соединение (23%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-7-бром-5-(диметиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата с последующим омылением с применением общей процедуры D. MS (ES) 755,3 (M+H).

Пример 684.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метил-2Н-тетразол-

2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, выход 19%) получали вместе с примером 679 на стадии С. LCMS: TR=2,380 мин, MS (ES) 772,8 (M+Na).

Пример 685.

(R)-6-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-8-метил-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]индол-1-он.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (75 мг, 0,10 ммоль) и 1-бром-2-(трифторметокси)этана (49 мг, 0,25 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,55 мин, MS (ES) 738 (M+H).

Пример 686.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(3-метоксипропил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (75 мг, 0,10 ммоль) и 1-бром-3-метоксипропана (39 мг, 0,25 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,55 мин, MS (ES) 784 (M+H).

Пример 687.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2Н-тетразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, 93%) получали в соответствии с общей процедурой E с применением (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (14 мг, 0,02 ммоль) и аммиака (100 мкл, 2М в метаноле). LCMS: TR=1,873 мин, MS (ES) 711,8 (M+H).

Стадия В. Получение (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбонитрила.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксамида (13 мг, 0,018 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (7 мкл, 0,04 ммоль), триэтиламин (6 мкл, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси и добавляли воду (10 мл) и экстрагировали в DCM. Органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 78%). LCMS: TR=1,604 мин (способ В), MS (ES) 693,90 (M+H).

Стадия С. Пример 687.

К раствору (R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбонитрила (10 мг, 0,014 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли азид натрия (6,5 мг, 0,11 ммоль), хлорид аммония (5,5 мг, 0,11 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь экстрагировали в DCM, высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 68%). LCMS: TR=1,342 мин (способ В), MS (ES) 736,9 (M+H).

Пример 688.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-((тиазол-4-илметокси)метил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (5,0 мг, 43%, 2 стадии) в соответствии с процедурами, описанными для примера 607, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) и гидрохлорида 4-(хлорметил)тиазола (5 мг, 0,021 ммоль).

LCMS: TR=2,145, 2,172, 2,224 мин, MS (ES) 838,8 (M+H).

Пример 689.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2Н-тетразол-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-метил-5-(2Н-тетразол-2-ил)-1Н-индола.

Тетрафторборат 1-метил-1Н-индол-5-диазония (200 мг, 0,82 ммоль) и AgNO₃ (208 мг, 1,22 ммоль) суспендировали в THF (4 мл) в атмосфере Ar и охлаждали при -78°C. Добавляли по каплям Et₃N (171 мкл, 1,22 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли TMSCHN₂ (408 мкл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и нагревали до к.т. Добавляли раствор CsF (124 мг, 0,82 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Добавляли EtOAc и солевой раствор и органическую фазу отделяли, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 30%). LCMS: TR=1,493 мин, MS (ES) 200,1 (M+H).

Стадия В. Получение 3-йод-1-метил-5-(2Н-тетразол-2-ил)-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (45 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-метил-5-(2Н-тетразол-2-ил)-1Н-индола (50 мг, 0,25 ммоль). LCMS: TR=1,752 мин, MS (ES) 325,9 (M+H).

Пример 689.

Указанное в заголовке соединение (35 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(2Н-тетразол-2-ил)-1Н-индола (24 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,279 мин, MS (ES) 735,9 (M+H).

Пример 690.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение трет-бутил-(S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (201 мг, 1,0 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли Et₃N (279 мкл, 2,0 ммоль), а затем MsCl (117 мкл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, Hex 100%) с получением указанного в заголовке соединения (166 мг, 59%). LCMS RT=1,589 мин, MS (ES) 224,1 (M+H-56).

Стадия В. Получение метил-1-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метил)-3-((S)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (12 мг, 96%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (15 мг, 0,02 ммоль) и метил-трет-бутил-(S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (8 мг, 0,03 ммоль). LCMS: TR=1,864 мин (способ В), MS (ES) 894,90 (M+H).

Стадия С. Получение метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(((S)-пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата.

К раствору метил-1-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метил)-3-((S)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (12 мг, 0,013 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (200 мкл, 2,61 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 90%). LCMS RT=1,892 мин, MS (ES) 794,8 (M+H).

Стадия D. Пример 690.

К раствору метил-3-((R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(((S)-пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,012 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли Et₃N (4 мкл, 0,028 ммоль) и формальдегид (1 мг, 0,028 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем промывали водой (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали, концентрировали и омыляли с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 69%). LCMS: TR=1,918 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 691.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(метоксиметил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (52 мг, 47%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 544, с применением 1-(трет-бутил)-2-этил-7-бром-5-формил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата (127 мг, 0,32 ммоль). LCMS: TR=1,796 мин, MS (ES) 341,9 (M+H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 13%, 2 стадии) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением этил-7-бром-5-((метоксиметокси)метил)-1H-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,088 ммоль) и (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (47 мг, 0,088 ммоль) с последующим алкилированием NH с помощью 2-(бромметил)пиридина HBr (19 мг, 0,075 ммоль) с применением общей процедуры I путем замены Cs₂CO₃ на K₂CO₃ (31 мг, 0,225 ммоль) LCMS: TR=2,277, 2,333 мин, MS (ES) 890,9 (M+H).

Стадия С. Пример 691.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-((метоксиметокси)метил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата (9 мг, 0,041 ммоль) в THF (0,25 мл) и MeOH (0,15 мл) добавляли конц. HCl (0,02 мл). После перемешивания при к.т. в течение 16 ч. реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (0,5 мл) и при 0°C добавляли NaNH (3,0 мг, 0,061 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин добавляли MeI (3,8 мкл, 8,7 мг, 0,061 ммоль), затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Последующее омыление проводили в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 30%, 2 стадии). LCMS: TR=2,035, 2,057 мин, MS (ES) 832,8 (M+H).

Пример 692.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((оксетан-3-илметокси)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали (4,0 мг, 33%, 2 стадии) в соответствии с процедурами, описанными для примера 607, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) и 3-(хлорметил)оксетана (5 мг, 0,021 ммоль). LCMS: TR=2,129, 2,157, 2,207 мин, MS (ES) 811,9 (M+H).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,75 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 0,6H), 7,63-7,59 (m, 0,4H), 7,33-7,26 (m, 2,3H), 7,09-7,05 (m, 0,7H), 6,71 (s, 1,2H), 6,68 (s, 0,8H), 4,71-4,63 (m, 0,6H), 4,62-4,56 (m, 1,2H), 4,55-4,47 (m, 1,2H), 4,45-4,40 (m, 0,6H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,29 (dt, J=6,0, 3,0 Гц, 1,2H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 0,6H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1,6H), 3,94 (s, 2H), 3,79-3,77 (m, 1,2H), 3,75 (s, 0,6H), 3,74-3,72 (m, 0,4H), 3,72-3,66 (m, 0,6H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1,6H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 0,6H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 6,5H), 2,14-2,10 (m, 1,8H), 2,06-2,01 (m, 3,2H), 2,00-1,99 (m, 0,7H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 0,7H), 1,89 (s, 1,3H), 1,19-1,15 (m, 2,2H), 1,06 (d, J=6,6 Гц, 1,1 H).

Пример 693.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-((2-морфолиноэтокси)метил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4,0 мг, 35%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза примера 607, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (11 мг, 0,014 ммоль) и HCl-соли 4-(2-хлорэтил)морфолина (3,8 мг, 0,021 ммоль). LCMS: TR=1,960, 1,989 мин, MS (ES) 854,9 (M+H).

Пример 694.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение трет-бутил-(R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (174 мг, 62%) получали в соответствии со способом, описанным для стадии А примера 690, с применением трет-бутил-(R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата

(201 мг, 1,0 ммоль). LCMS RT=1,522 мин, MS (ES) 224,1 (M+H-56).

Стадия В. Пример 694.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 54%) получали в соответствии со стадиями В-D примера 690 с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и трет-бутил-(R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (8 мг, 0,028 ммоль). LCMS: TR=1,911 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 695.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

К раствору 2-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (100 мг, 0,47 ммоль) в CCl₄ (5 мл) добавляли AIBN (23 мг, 0,14 ммоль) и NBS (92 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере Ar в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, DCM 100%) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 41%). LCMS: TR=1,121 мин, MS (ES) 289,7 (M+H).

Стадия В. Получение 2-бром-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

К раствору 2-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (56 мг, 0,19 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли смесь MeOH (15,6 мл, 0,38 ммоль) и NaH (9,3 мг, 0,38 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Неочищенное соединение (50 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,205 мин, MS (ES) 241,9 (M+H).

Стадия С. Получение 8-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, колич.) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (64 мг, 0,25 ммоль) и 2-бром-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (50 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,531 мин, MS (ES) 293,1 (M+H).

Стадия D. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (61 мг, 71%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 8-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (60 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,778 мин, MS (ES) 418,9 (M+H).

Стадия Е. Пример 695.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 86%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (28 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,290 мин, MS (ES) 828,9 (M+H).

Пример 696.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 5-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (180 мг, 97%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (218 мг, 0,85 ммоль) и 2-бром-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,71 ммоль). LCMS: TR=1,654 мин, MS (ES) 263,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (64 мг, 24%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (180 мг, 0,69 ммоль). LCMS: TR=1,679 мин, MS (ES) 388,9 (M+H).

Стадия С. Пример 696.

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 90%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (26 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,208 мин, MS (ES) 798,9 (M+H).

Пример 697.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2,5-дикарбоновая кислота.

Стадия А. Получение 3-бром-4-гидразинилбензойной кислоты.

К раствору метил-4-амино-3-бромбензоата (1,41 г, 6,52 ммоль) при к.т. добавляли раствор NaNO_2 (0,675 г, 9,78 ммоль) в воде (6,52 мл) и перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли SnCl_2 (3,83 г, 20 ммоль) в конц. HCl (12,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой (30 мл). Осадок фильтровали и промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,994 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 8,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H);

LCMS: TR=0,135 мин, MS (ES) 230,9 (M+H).

Стадия В. Получение (Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)гидразинил)бензойной кислоты.

К раствору 3-бром-4-гидразинилбензойной кислоты (1,14 г, 4,91 ммоль) в EtOH (25 мл) при 0°C добавляли метилпируват (0,54 мл, 5,89 ммоль), затем перемешивали в течение 20 мин. Осадок фильтровали и промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 68%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 8,15 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (s, NH), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,23 (s, 3H);

LCMS: TR=0,884 мин, MS (ES) 314,9 (M+H).

Стадия С. Получение аллил-(Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)гидразинил)бензоата.

К раствору (Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)гидразинил)бензойной кислоты (0,4 г, 1,27 ммоль) в DMF (6,4 мл) добавляли K_2CO_3 (0,70 г, 5,1 ммоль), а затем аллилбромид (0,55 мл, 6,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент $\text{Hex/EtOAc}=0-30\%$) с получением указанного в заголовке соединения (0,39 г, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц в CDCl_3) δ 12,5 (s, NH), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,80 (dt, $J=5,6$, 1,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H);

LCMS: TR=1,215 мин, MS (ES) 355,12 (M+H).

Стадия D. Получение аллил-(Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)-1-метилгидразинил)бензоата.

К раствору аллил-(Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)гидразинил)бензоата (132 мг, 0,372 ммоль) в MeCN (3,0 мл)/ DMF (1,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (182 мг, 0,56 ммоль), а затем MeI (69 мг, 0,484 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенный органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент $\text{Hex/EtOAc}=0-30\%$) с получением указанного в заголовке соединения (134 мг, 97%). LCMS: TR=1,167 мин, MS (ES) 369,04 (M+H).

Стадия Е. Получение 5-аллил-2-метил-7-бром-1-метил-1H-индол-2,5-дикарбоксилата.

Раствор аллил-(Е)-3-бром-4-(2-(1-метокси-1-оксопропан-2-илиден)-1-метилгидразинил)бензоата (134 мг, 0,364 ммоль) в AcOH (3 мл) нагревали до 90°C и добавляли PPA (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C, затем избыток органического растворителя удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент $\text{Hex/EtOAc}=0-50\%$) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 25%).

^1H ЯМР (400 МГц в CDCl_3) δ 8,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,42 (dd, $J=17,2$, 1,2 Гц, 1H), 5,31 (dd, $J=10,4$, 1,2 Гц, 1H), 4,83 (dt, $J=5,6$, 1,2 Гц, 2H), 4,48 (s, 3H), 3,92 (s, 3H);

LCMS: TR=1,311 мин, MS (ES) 352,02 (M+H).

Стадия F. Пример 697.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она и 5-аллил-2-метил-7-бром-1-метил-1H-индол-2,5-дикарбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,4$ Гц, 3H);

LCMS: TR=0,856 мин, MS (ES) 756,23 (M+H).

Пример 698.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия А. Получение 8-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (180 мг, 97%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (218 мг, 0,85 ммоль) и 2-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,71 ммоль). LCMS: TR=1,404 мин, MS (ES) 263,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (82 мг, 31%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 8-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (180 мг, 0,69 ммоль). LCMS: TR=1,702 мин, MS (ES) 388,9 (M+H).

Стадия С. Пример 698.

Указанное в заголовке соединение (34 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (26 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,231 мин, MS (ES) 798,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,99 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,41-3,21 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,12-2,04 (m, 5H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 699.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(8-((2-метоксиэтокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбальдегида.

К раствору 2-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (330 мг, 1,13 ммоль) в THF (5 мл) добавляли N-оксид 4-метилморфолина (531 мг, 4,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенное указанное в заголовке соединение (250 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,977 мин, MS (ES) 226,0 (M+H).

Стадия В. Получение (2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола.

К раствору 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбальдегида (410 мг, 1,81 ммоль) в THF/MeOH (12 мл, 10:1) при 0°C добавляли NaNH (140,5 мг, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенное указанное в заголовке соединение (420 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=0,974 мин, MS (ES) 228,0 (M+H).

Стадия С. Получение 2-бром-8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

К раствору (2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (420 мг, 1,84 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (833 мг, 5,53 ммоль), 4-DMAP (22,5 мг, 0,180 ммоль) и Et₃N (770 мкл, 5,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 43%). LCMS: TR=2,099 мин, MS (ES) 341,9 (M+H).

Стадия D. Получение 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (45 мг, 15%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (243 мг, 0,95 ммоль) и 2-бром-8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (270 мг, 0,79 ммоль). LCMS: TR=2,176 мин, MS (ES) 393,1 (M+H).

Стадия Е. Получение 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (58 мг, колич.) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (45 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,382 мин, MS (ES) 518,8 (M+H).

Стадия F. Получение (2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола.

Указанное в заголовке соединение (50 мг, колич.) получали в соответствии с процедурой, описан-

ной для стадии С примера 420, с применением 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (58 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=1,558 мин, MS (ES) 404,8 (M+H).

Стадия G. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-((2-метоксиэтокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (31 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением (2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (50 мг, 0,12 ммоль) и 2-бромэтилметилового эфира (15,1 мкл, 0,16 ммоль). LCMS: TR=1,763 мин, MS (ES) 462,9 (M+H).

Стадия H. Пример 699.

Указанное в заголовке соединение (19 мг, 46%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (25 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-8-((2-метоксиэтокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (26 мг, 0,06 ммоль). LCMS: TR=2,248 мин, MS (ES) 872,8 (M+H).

Пример 700.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

Стадия A. Получение 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-метилпиримидина.

Указанное в заголовке соединение (220 мг, 45%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии A примера 646, с применением 2-бром-5-метилпиримидина (421 мг, 2,43 ммоль). LCMS: TR=1,146 мин, MS (ES) 240,0 (M+H).

Стадия B. Получение 1-метил-5-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (250 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии A примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (283 мг, 1,10 ммоль) и 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-метилпиримидина (220 мг, 0,92 ммоль). LCMS: TR=1,528 мин, MS (ES) 291,1 (M+H).

Стадия C. Получение 3-йод-1-метил-5-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (45 мг, выход 13%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии B примера 388, с применением 1-метил-5-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (250 мг, 0,86 ммоль). LCMS: TR=1,748 мин, MS (ES) 416,8 (M+H).

Стадия D. Пример 700.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 38%) получали в соответствии с общей процедурой B с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (40 мг, 0,07 ммоль) и 3-йод-1-метил-5-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (45 мг, 0,11 ммоль). LCMS: TR=2,269 мин, MS (ES) 826,9 (M+H).

Пример 701.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия A. Получение трет-бутил-(R)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (121 мг, 43%) получали в соответствии со способом, описанным для стадии A примера 690, с применением трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (201 мг, 1,0 ммоль). LCMS: TR=1,441 мин (способ B), MS (ES) 224,1 (M+H-56).

Стадия B. Пример 701.

Указанное в заголовке соединение (5,6 мг, 50%) получали в соответствии со стадиями B-D примера 690 с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и трет-бутил-(R)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (8 мг, 0,028 ммоль). LCMS: TR=2,004 мин, MS (ES) 794,9 (M+H).

Пример 702.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Стадия A. Получение трет-бутил-(S)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (178 мг, 64%) получали в соответствии со способом, описанным для стадии A примера 690, с применением трет-бутил-(S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (201 мг, 1,0 ммоль). LCMS: TR=1,426 мин, MS (ES) 224,1 (M+H-56).

Стадия В. Пример 702.

Указанное в заголовке соединение (10 мг, 90%) получали в соответствии со стадиями В-D примера 690 с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и трет-бутил-(S)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (8 мг, 0,028 ммоль). LCMS: TR=1,849 мин, MS (ES) 792,9 (M+H).

Пример 703.

(R)-3-(3-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)-4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он.

Указанное в заголовке соединение (16,2 мг, 78%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением (R)-3-(3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (20 мг, 0,027 ммоль) и MeI (6 мкл, 0,08 ммоль). LCMS: TR=2,249 мин, MS (ES) 765,8 (M+H).

Пример 704.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-метоксипиримидина.

Указанное в заголовке соединение (310 мг, 83%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 646, с применением 2-бром-5-метоксипиримидина (460 мг, 2,43 ммоль). LCMS: TR=0,222 мин, MS (ES) 255,9 (M+H).

Стадия В. Получение 5-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (400 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (398 мг, 1,55 ммоль) и 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-метоксипиримидина (310 мг, 1,29 ммоль). LCMS: TR=1,529 мин, MS (ES) 307,0 (M+H).

Стадия С. Получение 3-йод-5-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (260 мг, 46%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 5-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола (400 мг, 1,31 ммоль). LCMS: TR=1,741 мин, MS (ES) 432,9 (M+H).

Стадия D. Пример 704.

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 62%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 3-йод-5-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индола (29 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,176 мин, MS (ES) 842,8 (M+H).

Пример 705.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение Данное соединение получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(2,4,6-триметилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и 7-йод-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты с последующим введением 2-метилпиридильной группы с применением общей процедуры G и омылением с применением общей процедуры D.

¹H ЯМР (400 МГц в MeOD) δ 8,47 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,10 (d, J=18,4 Гц, 1H), 5,95 (d, J=18,4 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,48 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H);

LCMS: TR=0,850 мин, MS (ES) 831,30 (M+H).

Пример 706.

3-((R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(((R)-пирролидин-3-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (3,4 мг, 31%) получали в соответствии со стадиями В-С примера 690 с применением метил-(R)-3-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (10 мг, 0,014 ммоль) и трет-бутил-(R)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (8

мг, 0,028 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,963 мин, MS (ES) 780,8 (M+H).

Пример 707.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 7-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (200 мг, 95%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (247 мг, 0,96 ммоль) и 2-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (170 мг, 0,80 ммоль). LCMS: TR=1,309 мин, MS (ES) 263,1 (M+H).

Стадия В. Получение 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Указанное в заголовке соединение (190 мг, 64%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 7-метил-2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (200 мг, 0,76 ммоль). LCMS: TR=1,557 мин, MS (ES) 388,9 (M+H).

Стадия С. Пример 707.

Указанное в заголовке соединение (7,5 мг, 17%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(3-йод-1-метил-1Н-индол-5-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (28 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=2,146 мин, MS (ES) 798,9 (M+H).

Пример 708.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (250 мг) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(3-йод-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-ола (210 мг, 0,48 ммоль) и морфолина (376 мкл, 4,36 ммоль). LCMS: TR=1,424 мин, MS (ES) 407,9 (M+H).

Стадия В. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (220 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 581, с применением 4-(2-(3-йод-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина (250 мг, 0,49 ммоль). LCMS: TR=1,132 мин, MS (ES) 423,9 (M+H).

Стадия С. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (199 мг) получали в соответствии с общей процедурой G с применением 4-(2-(3-йод-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина (220 мг, 0,52 ммоль) и 2-бромэтилметилового эфира (63,5 мкл, 0,68 ммоль). LCMS: TR=1,292 мин, MS (ES) 481,9 (M+H).

Стадия D. Пример 708.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 49%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 4-(2-(3-йод-5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина (32 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=1,982 мин, MS (ES) 891,9 (M+H).

Пример 709.

(M,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Отделение (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Диастереомерную смесь (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она разделяли с помощью HPLC (колонка Chiralcel OZ-H, Hex/EtOAc 7/3).

Стадия В. Получение этил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (206 мг, 75%) получали в соответствии с общей процедурой К с применением (M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-

пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (200 мг, 0,37 ммоль) и этил-7-йод-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,61 ммоль). LCMS: TR=1,708 мин, MS (ES) 739,9 (M+H).

Стадия С. Пример 709.

Указанное в заголовке соединение (138 мг, 64%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (206 мг, 0,28 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (100 мг, 0,72 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,503 мин, MS (ES) 769,9 (M+H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (ppm) 7,813 (d, J=8,7 Гц, 0,34H), 7,810 (d, J=8,7 Гц, 0,66H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,7 Гц, 0,33H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 0,66H), 7,25-7,18 (m, 1,34H), 6,94 (s, 0,66H), 6,76 (s, 1,34H), 6,74 (s, 0,66H), 5,03-5,00 (m, 0,34H), 4,88-4,81 (m, 0,66H), 4,70 (dd, J=12,5, 4,4 Гц, 0,5H), 4,60-4,57 (m, 0,5H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,02 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (d, J=13,1, 1H), 3,50-3,25 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,28 (s, 2,28, 4H), 2,27 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,21 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,6 Гц, 1H).

Пример 710.

(P,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (131 мг, выход 46%) получали в соответствии с той же процедурой, что и для примера 709, исходя из (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (200 мг, 0,037 ммоль). LCMS: TR=1,466, 1,495 мин (способ B), MS (ES) 769,9 (M+H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (ppm) 7,772 (d, J=8,6 Гц, 0,66H), 7,768 (d, J=8,6 Гц, 0,34 H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 0,34H), 7,32 (d, J=08,7 Гц, 0,66H), 7,19 (s, 1,34H), 6,93 (s, 0,66H), 6,71 (s, 1,34H), 6,69 (s, 0,66H), 4,97-4,92 (m, 0,34H), 4,77-4,72 (m, 0,66H), 4,66 (dd, J=12,7, 4,4 Гц, 0,34H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,41 (dd, J=13,5, 3,7 Гц, 0,66H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,98 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,45-3,20 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,07-1,97 (m, 8H), 1,15 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,05 (d, J=6,6 Гц, 1H).

Пример 711.

(M,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(M,R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (99 мг, 65%) получали в соответствии с общей процедурой К с применением метил-(M,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (100 мг, 0,19 ммоль) и метил-5-(бензилокси)-7-йод-1H-индол-2-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль). LCMS: TR=1,756 мин, MS (ES) 817,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(M,R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (70 мг, 70%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(M,R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (99 мг, 0,12 ммоль) и MeI (40 мг, 0,28 ммоль). LCMS: TR=1,847, 1,874 мин, MS (ES) 831,9 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (62 мг, 99%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(M,R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (70 мг, 0,084 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 15 мг, 0,014 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) с HCl (4,0 М в диоксанах, 0,5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=1,462, 1,517 мин, MS (ES) 741,9 (M+H).

Стадия D. Пример 711.

Указанное в заголовке соединение (36 мг, 53%) получали в соответствии с общей процедурой Н с применением метил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (64 мг, 0,086 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (35 мг, 0,25 ммоль) с последующим омы-

лением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,393 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 712.

(P,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (23 мг, общий выход 15%) получали в соответствии с той же процедурой, что и для примера 711, исходя из (P,R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (100 мг, 0,19 ммоль). LCMS: TR=1,353, 1,388 мин, MS (ES) 785,8 (M+H).

Пример 713.

(M,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 29%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(M,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (94 мг, 0,13 ммоль) и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиридина (50 мг, 0,31 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,255 мин, MS (ES) 802,9 (M+H).

Пример 714.

(P,R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (72 мг, 31%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(P,R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (72 мг, 0,097 ммоль) и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиридина (40 мг, 0,24 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,227 мин, MS (ES) 802,8 (M+H).

Пример 715.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 2-(4-амино-3-бромфенил)этан-1-ола.

К раствору 2-(4-аминофенил)этан-1-ола (2,0 г, 145 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (2,5 г, 145 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи, затем гасили с помощью солевого раствора и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент гексан-этилацетат=0-50% в течение 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 80%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,18 (d, 1H, J=1,8 Гц), 6,91 (dd, 1H, J₁=1,8 Гц, J₂=12,0 Гц), 6,72 (d, 1H, J=12 Гц), 5,06 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,25 (tr, 2H, J=12 Гц).

Стадия В. Получение 2-(3-бром-4-гидразинилфенил)этан-1-ола.

К раствору 2-(4-амино-3-бромфенил)этан-1-ола (2,5 г, 12 ммоль) в конц. HCl (25 мл) при -5°C добавляли по каплям раствор нитрата натрия (1,2 г, 17 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч, затем медленно добавляли раствор SnCl₂ (6,8 г, 36 ммоль) в конц. HCl (5 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 5 ч. Смесь нейтрализовали с помощью NaOH и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент Hex/EtOAc=0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 66%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,21 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,56 (tr, 2H, J=6 Гц), 4,10 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,59 (tr, 2H, J=12 Гц).

Стадия С. Получение метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(2-гидроксиэтил)фенил)гидразино)пропаноата.

К раствору 2-(3-бром-4-гидразинилфенил)этан-1-ола (1,9 г, 8 ммоль) в THF (5 мл) добавляли метилпурават (0,8 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 90%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,02 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7,53 (dd, 1H, J₁=1,8 Гц, J₂=12,0 Гц), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=12 Гц), 3,78 (s, 3H), 2,84 (tr, 2H, J=12 Гц), 2,15 (s, 3H), 1,32 (tr, 2H, J=12 Гц).

Стадия D. Получение метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(2-гидроксиэтил)фенил)гидразино)пропаноата.

К раствору метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(2-гидроксиэтил)фенил)гидразино)пропаноата (2,3 г, 7 ммоль) в MeCN (20 мл) при к.т. добавляли Cs₂CO₃ (2,8 г, 84 ммоль), а затем MeI (480 мкл, 77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором, экстра-

гировали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 94%).

Стадия Е. Получение метил-5-(2-ацетоксиэтил)-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (650 мг, 30%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 680, с применением метил-(Е)-2-(2-(2-бром-4-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилгидразино)пропаноата (2 г, 62 ммоль) с помощью нагревания при 90°C в течение 6 ч.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,31 (tr, 2H, J=12 Гц), 3,90 (s, 3H), 3,29 (tr, 2H, J=12 Гц), 2,06 (s, 3H).

Стадия F. Получение метил-(R)-5-(2-ацетоксиэтил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (98 мг, 80%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она и метил-5-(2-ацетоксиэтил)-7-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата. MS (ES) 812,3 (M+H).

Стадия G. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-5-(2-ацетоксиэтил)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (130 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/THF (3/1, 4 мл) при -40°C добавляли твердый NaOMe (10 мг, 0,176 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 1 ч и добавляли несколько капель воды, метанол и силикагель, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 81%). MS (ES) 770,3 (M+H).

Стадия H. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-оксоэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (110 мг, 0,143 ммоль) в DCM добавляли перйодат Десса-Мартина (91 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью насыщ. NaHCO₃, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES) 768,3 (M+H).

Стадия I. Пример 715.

К раствору метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-5-(2-оксоэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли морфолин (6 мкл, 0,059 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем добавляли NaBH(OAc)₃. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток подвергали омылению с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, соль TFA, 54%). MS (ES) 825,3 (M+H).

Пример 716.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (206 мг, 36%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (400 мг, 0,61 ммоль) и метил-5-(бензилокси)-7-йод-1Н-индол-2-карбоксилата (420 мг, 1,03 ммоль) в толуоле вместо DMF. LCMS: TR=2,153 мин, MS (ES) 933,9 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 64%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-

дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (51 мг, 0,054 ммоль) и MeI (20 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,286 мин (способ B), MS (ES) 947,8 (M+H).

Стадия С. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (26 мг, 87%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением метил-(R)-5-(бензилокси)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (33 мг, 0,035 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 10 мг, 0,0093 ммоль) путем гидрогенизации в MeOH (5 мл) в течение 16 ч при к.т. LCMS: TR=1,869, 1,928 мин (способ B), MS (ES) 857,8 (M+H).

Стадия D. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой H с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-гидрокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (26 мг, 0,030 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (15 мг, 0,11 ммоль). Неочищенную реакционную смесь в дальнейшем использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: TR=2,059, 2,139 мин (способ B), MS (ES) 915,8 (M+H).

Стадия E. Пример 716.

В сосуде для микроволновой обработки, оснащенном магнитной мешалкой, растворяли метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат (из стадии 4) в THF (2 мл). Добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 M, 0,75 мл, 0,75 ммоль) и реакционную смесь закрывали и нагревали до 110°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли в DCM/H₂O (1:1, 10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои высушивали с помощью фазового сепаратора и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 30-95% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 38% за стадии 4 и 5). LCMS: TR=1,227 мин (способ), MS (ES) 771,9 (M+H).

Пример 717.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия A. Получение этил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (742 мг, 76%) получали в соответствии с общей процедурой C с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (750 мг, 1,14 ммоль) и этил-7-йод-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (600 мг, 1,82 ммоль) в толуоле вместо DMF. LCMS: TR=1,944 мин, MS (ES) 857,8 (M+H).

Стадия B. Получение этил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (152 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (210 мг, 0,25 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (80 мг, 0,58 ммоль). LCMS: TR=2,023, 2,050 мин, MS (ES) 915,9 (M+H).

Стадия C. Пример 717.

Указанное в заголовке соединение (15,6 мг, 51%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением этил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-карбоксилата (29 мг, 0,035 ммоль) и морфолина (25 мг, 0,29 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,021 мин, MS (ES) 866,8 (M+H).

Пример 718.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-индол-2-

карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (146 мг, 28%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (400 мг, 0,61 ммоль) и этил-7-йод-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (400 мг, 1,21 ммоль) в толуоле вместо DMF и перемешивали в течение 5 дней. LCMS: TR=2,092 мин, MS (ES) 855,9 (M+H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (55 мг, 0,064 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (20 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,217, 2,260 мин (способ В), MS (ES) 913,9 (M+H).

Стадия С. Пример 718.

К раствору этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата в THF (2 мл) добавляли TBAF (1,0 М, 0,75 мл, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли в DCM/H₂O (1:1, 10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенный органический слой высушивали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 40-95% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг, 49%, 2 стадии). LCMS: TR=2,129 мин, MS (ES) 755,8 (M+H).

Пример 719.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 57%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (35 мг, 0,041 ммоль) и 2-(хлорметил)пиридина HCl (30 мг, 0,12 ммоль). LCMS: TR=1,838, 1,891 мин, MS (ES) 946,9 (M+H).

Стадия В. Пример 719.

Указанное в заголовке соединение (9 мг, 49%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 718, с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-5-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (22 мг, 0,023 ммоль). LCMS: TR=1,998 мин, MS (ES) 788,8 (M+H).

Пример 720.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия А. Получение 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Указанное в заголовке соединение (180 мг, 69%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии А примера 388, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (273 мг, 0,68 ммоль) и 2-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидина (140 мг, 0,62 ммоль). LCMS: TR=2,019 мин, MS (ES) 421,0 (M+H).

Стадия В. Получение 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (170 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии В примера 388, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (180 мг, 0,43 ммоль). LCMS: TR=2,183 мин, MS (ES) 546,9 (M+H).

Стадия С. Получение 2-(3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-

ола.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (170 мг) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 420, с применением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (170 мг, 0,31 ммоль). LCMS: TR=1,275 мин, MS (ES) 432,9 (M+H).

Стадия D. Получение 4-(2-(3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина.

Неочищенное указанное в заголовке соединение (250 мг) получали в соответствии с общей процедурой J с применением 2-(3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-ола (170 мг, 0,39 ммоль) и морфолина (338 мкл, 3,92 ммоль). LCMS: TR=1,317 мин, MS (ES) 501,9 (M+H).

Стадия E. Пример 720.

Указанное в заголовке соединение (22 мг, 43%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (30 мг, 0,06 ммоль) и 4-(2-(3-йод-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этил)морфолина (36 мг, 0,07 ммоль). LCMS: TR=1,994 мин, MS (ES) 911,8 (M+H).

Пример 721.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4,5-диметокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия A. Получение метил-(Z)-2-азидо-3-(5-бром-2,3-диметоксифенил)акрилата.

Раствор 5-бром-2,3-диметоксибензальдегида (1,0 г, 4,1 ммоль) перемешивали при 0°C в атмосфере Ar в MeOH/THF 1:1 (4 мл). Добавляли раствор метилазидацетата (1,6 мл, 16,3 ммоль) в MeOH (2 мл). Реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли по каплям смесь NaOMe (881 мг, 16,3 ммоль) в MeOH (12 мл). После перемешивания в течение 15 мин. реакцию смесь помещали на ледяную баню и перемешивали в течение приблизительно 6 ч, затем оставляли осаждаться в течение ночи в морозильной камере. Реакционную смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl и разбавляли водой и EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент hex/EtOAc=0-12,5%) с получением указанного в заголовке соединения (903 мг, 65%). LCMS: TR=2,04 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Стадия B. Получение метил-7-бром-4,5-диметокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Раствор метил-(Z)-2-азидо-3-(5-бром-2,3-диметоксифенил)акрилата (523 мг, 1,53 ммоль) в толуоле (31 мл) облучали микроволнами при 200°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент hex/EtOAc=0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (282 мг, 59%). LCMS: TR=1,71 мин, MS (ES) 314 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Стадия C. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4,5-диметокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 11%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она (50 мг, 0,09 ммоль), метил-7-бром-4,5-диметокси-1Н-индол-2-карбоксилата (58 мг, 0,19 ммоль), CuI (9 мг, 0,05 ммоль), (транс)-1,2-N,N'-диметиламиноциклогексана (7 мг, 0,05 ммоль) и K₃PO₄ (59 мг, 0,28 ммоль). LCMS: TR=1,52 мин, MS (ES) 772 (M+H).

Стадия D. Пример 721.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, 50%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4,5-диметокси-1Н-индол-2-карбоксилата (8 мг, 0,01 ммоль) и MeI (6 мг, 0,04 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=2,18 мин, MS (ES) 772 (M+H).

Пример 722.

(R)-7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-он.

Стадия A. Получение (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-она.

Указанное в заголовке соединение (66 мг, 72%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (60 мг, 0,09 ммоль) и 4-(2-(3-йод-5-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этил)морфолина (57 мг, 0,12 ммоль). LCMS: TR=2,181 мин, MS (ES) 1009,8 (M+H).

Стадия В. Получение (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она.

Указанное в заголовке неочищенное соединение (19 мг, выход 33%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии D примера 390, с применением (R)-6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (66 мг, 0,07 ммоль). LCMS : TR=1,892 мин, MS (ES) 919,9 (M+H).

Стадия С. Пример 722.

Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, 32%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-2-(5-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (19 мг, 0,02 ммоль). LCMS : TR=2,080 мин, MS (ES) 1015,9 (M+H).

Пример 723.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, соль TFA, 81%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии I примера 715, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль) и пиперидина (6 мкл, 0,059 ммоль). MS (ES) 823,3 (M+H).

Пример 724.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (176 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой С с применением (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (400 мг, 0,61 ммоль) и метил-7-йод-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (400 мг, 1,21 ммоль) в толуоле вместо DMF. LCMS: TR=1,917 мин, MS (ES) 857,8 (M+H).

Стадия В. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (45 мг, 0,53 ммоль) и 2-(хлорметил)пиридина HCl (25 мг, 0,15 ммоль). LCMS: TR=1,811, 1,860 мин (способ В), MS (ES) 948,9 (M+H).

Стадия С. Пример 724.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 14%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 718, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-карбоксилата. LCMS: TR=1,066 мин (способ В), MS (ES) 804,9 (M+H).

Пример 725.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (30 мг, соль TFA, 71%) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии I примера 715, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-2-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль) и 1-

метилпиперазина (7 мкл, 0,059 ммоль).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,79 (d, 1H, J=6 Гц), 7,60 и 7,55 (s, всего 1H), 7,34 (d, 1H, J=6 Гц), 7,31 и 7,30 (два s, всего 1H), 7,02 и 7,00 (два s, всего 1H), 6,71 и 6,69 (два s, всего 2H), 4,62 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,05-3,98 (множество s и m, всего 7H), 3,76-3,66 (несколько s и m, всего 8H), 3,37-3,24 (m, 6H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,14 и 2,13 (два s, всего 2H), 2,06-2,04 (m, всего 3H), 2,00 и 1,99 (два s, всего 1H), 1,92 и 1,90 (два s, всего 2H), 1,21 (d, 2H, J=8 Гц), 1,07 (d, 1H, J=8 Гц); MS (ES) 838,2 (M+H).

Пример 726.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,6-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-6-метил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 10%) получали в соответствии с общей процедурой В с применением (R)-6-2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (200 мг, 0,36 ммоль) и этил-7-бром-6-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,72 ммоль). LCMS: TR=2,206 мин, MS (ES) 740,0 (M+H).

Стадия В. Получение этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, 68%) получали в соответствии с общей процедурой I с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-6-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (25 мг, 0,03 ммоль) и метилйодида (2,3 мкл, 0,04 ммоль). LCMS: TR=1,738 мин, MS (ES) 753,9 (M+H).

Стадия С. Пример 726.

Указанное в заголовке соединение (6 мг, 37%) получали в соответствии с общей процедурой D с применением этил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-1,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксилата (17 мг, 0,02 ммоль). LCMS: TR=1,447 мин, MS (ES) 725,8 (M+H).

Пример 727.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (48 мг, 0,056 ммоль) и MeI (20 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,040 мин, MS (ES) 871,8 (M+H).

Стадия В. Пример 727.

Указанное в заголовке соединение (23,1 мг, 57%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 718, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата. LCMS: TR=2,071 мин, MS (ES) 727,9 (M+H).

Пример 728.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой I с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (48 мг, 0,056 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (20 мг, 0,14 ммоль). LCMS: TR=2,086, 2,124 мин (способ В), MS (ES) 915,8 (M+H).

Стадия В. Пример 728.

Указанное в заголовке соединение (12,1 мг, 28%, 2 стадии) получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии С примера 718, с применением метил-(R)-7-(7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(3,5-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-карбоксилата. LCMS: TR=2,081 мин, MS (ES) 771,9 (M+H).

Пример 729.

(R)-7-(7-Хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-6-(4,6-диметил-2-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение (10,2 мг, 34%) получали в соответствии с общей процедурой J с применением этил-(R)-7-(6-(2-((бензилокси)метил)-4,6-диметилпиримидин-5-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-1-оксо-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-2(1Н)-ил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (29 мг, 0,035 ммоль) и 1-метилпиперазин-2-она (20 мг, 0,18 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D. LCMS: TR=1,989, 2,021 мин, MS (ES) 893,8 (M+H).

Пример 730.

3-[[6-Хлор-3-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)индол-2-карбонил]-метиламино]бензойная кислота.

Стадия А. Получение 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (180 мг, 0,34 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (18 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли 4-(2-бромэтил)морфолин (100 мг, 0,515 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O, разбавляли в DCM/солевом растворе (40 мл, 1:1), органический слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический экстракт высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (Combi-flash Rf, градиент DCM/MeOH=0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, выход 94%).

Стадия В. Пример 730.

К раствору 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (2 мл) и DMF (20 мкл) при к.т. добавляли оксалилхлорид (5 мг, 0,039 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли Et₃N (25 мг, 0,24 ммоль), а затем метил-3-(метиламино)бензоат (30 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. до завершения реакции, что определяли с помощью LCMS. Реакционную смесь разбавляли в DCM/H₂O (10 мл, 1:1) и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенный органический экстракт концентрировали in vacuo и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA). Полученное в результате промежуточное соединение, представляющее собой сложный эфир, омыляли с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 16%). LCMS: TR=1,661 мин, MS (ES) 745,8 (M+H).

Пример 731.

4-[[6-Хлор-3-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)индол-2-карбонил]-метиламино]бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (7 мг, выход 28%) получали в соответствии с той же процедурой, что описана для примера 730, с применением 3-[[6-хлор-3-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)индол-2-карбонил]-метиламино]бензойной кислоты (20 мг, 0,033 ммоль) и 4-(метиламино)бензоата (30 мг, 0,18 ммоль). LCMS: TR=1,626 мин, MS (ES) 745,8 (M+H).

Пример 732.

3-(4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота.

Стадия А. Получение метил-3-(4-(6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой Е с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,043 ммоль) и метил-3-(пиперазин-1-ил)бензоата (0,086 ммоль), HBTU (0,158 ммоль). MS (ES) 702,3 (M+H).

Стадия В. Пример 732.

Метил-3-(4-(6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоат растворяли в THF и 2н. водн. растворе LiOH (2:1) и смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь подкисляли с

помощью 4 М HCl до pH 7, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 30-75% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ES) 688,2 (M+H).

Пример 733.

4-[[6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)индол-2-карбонил]метиламино]-1-метилиндол-6-карбоновая кислота.

Стадия А. Получение 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-N-метил-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с той же процедурой, что описана для стадии В примера 730, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(2-морфолиноэтил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,033 ммоль) и гидрохлорида метиламина (25 мг, 0,38 ммоль).

Стадия 2. Пример 733.

Указанное в заголовке соединение (1,4 мг, выход 5%) получали в соответствии с общей процедурой сочетания А с применением продукта, полученного на стадии 1, метил-4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата (15 мг, 0,056 ммоль), Pd₂(dba)₃ (3 мг, 0,0032 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоль) и карбоната цезия (30 мг, 0,092 ммоль) с последующим подверганием общей процедуре D с применением LiOH (5 мг, 0,21 ммоль). LCMS: TR=1,695 мин, MS (ES) 798,7 (M+H).

Пример 734.

5-(4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)никотиновая кислота.

К раствору 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли метил-5-(пиперазин-1-ил)никотинат (11 мг, 0,05 ммоль), HBTU (70 мг, 0,185 ммоль), триэтиламин (56 мкл, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и при к.т. добавляли NaNH (6 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т.,

затем добавляли по каплям раствор гидробромида 3-(бромметил)пиридина (15 мг, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой (4 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток растворяли в THF (2 мл) и 2 М водн. растворе LiOH (1 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали, подкисляли до pH 7 с помощью 4 М HCl и экстрагировали в EtOAc. Органический слой высушивали, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Phenomenex Gemini C18, градиент H₂O/CH₃CN 30-70% CH₃CN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS (ES) 780,2 (M+H).

Пример 735.

3-(4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота.

К раствору метил-3-(4-(6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоата (0,05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (6 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при температуре окружающей среды. Раствор гидробромида 3-(бромметил) пиридина (15 мг, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой омыления, описанной для примера 734 (выход 80%), в виде белого твердого вещества; MS (ES) 779,2 (M+H).

Пример 736. 5-(4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил) пиколиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 732, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты, метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколината. MS (ES) 689,1 (M+H).

Пример 737.

5-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиколиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 734, путем замены метил-5-(пиперазин-1-ил)никотината на метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинат. MS (ES) 778,3 (M+H).

Пример 738.

4-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиколиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 732, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты и метил-4-(пиперазин-1-ил)никотината. MS (ES) 689,1 (M+H).

Пример 739.

2-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 734, путем замены метил-5-(пиперазин-1-ил)никотината на метил-2-(пиперазин-1-ил)бензоат. MS (ES) 777,3 (M+H).

Пример 740.

5-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)никотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 732, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты и метил-5-(пиперазин-1-ил)никотината. MS (ES) 689,1 (M+H).

Пример 741.

2-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 734, путем замены метил-5-(пиперазин-1-ил)никотината на метил-2-(пиперазин-1-ил)изоникотинат. MS (ES) 778,3 (M+H).

Пример 742.

4-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-1-(пиридин-3-илметил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиколиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 734, путем замены метил-5-(пиперазин-1-ил)никотината на метил-4-(пиперазин-1-ил)пиколонат. MS (ES) 778,3 (M+H).

Пример 743.

2-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)изоникотиновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 732, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты и метил-2-(пиперазин-1-ил)изоникотината. MS (ES) 689,1 (M+H).

Пример 744.

2-(4-(6-Хлор-3-(4-(4-хлор-3,5-диметилфенил)бутил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадий А и В примера 732, с применением 6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты и метил-2-(пиперазин-1-ил)бензоата. MS (ES) 686,1 (M+H).

Пример 745.

1-[6-Хлор-3-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбонил]пирролидин-3-карбоновая кислота.

К раствору этил-6-хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (13 мг, 0,025 ммоль в THF, MeOH и H₂O (3 мл, 0,5 мл, 0,5 мл) и добавляли Li-OH (5 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М HCl, разбавляли солевым раствором (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток подвергали реакции амидного сочетания в соответствии с общей процедурой Е с применением метилпирролидин-3-карбоксилата (10 мг, 0,078 ммоль), HATU (15 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (20 мг, 0,15 ммоль) с последующим омылением с применением общей процедуры D с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, выход 14%). LCMS: TR=1,792 мин, MS (ES) 595,2 (M+H).

Пример 746.

4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер А).

Указанное в заголовке соединение (1,3 мг, выход 9%) получали в соответствии с последовательностью реакций и процедурами, описанными для примера 745, с заменой метилпирролидин-3-карбоксилата на метил-4-аминоциклогексан-1-карбоксилат (10 мг, 0,070 ммоль). LCMS: TR=1,910 мин, MS (ES) 623,2 (M+H). Описанная последовательность реакций приводила к получению смеси цис-/транс-изомеров. Их разделяли, но стереохимия не была определена.

Пример 747.

4-(6-Хлор-3-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота (отделенный стереоизомер В).

Указанное в заголовке соединение (1,2 мг, выход 8%) получали вместе с примером 746. LCMS: TR=1,927 мин, MS (ES) 623,2 (M+H). Стереохимия не была определена.

Пример 748.

3-[[[6-Хлор-3-[3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил]-7-(4,6-диметилпиримидин-5-ил)-1Н-индол-2-карбонил]амино]метил]бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение (2,8 мг, выход 18%) получали в соответствии с последовательностью реакций и процедурами, описанными для примера 745, с заменой метилпирролидин-3-карбоксилата на метил-3-(аминометил)бензоат (10 мг, 0,061 ммоль). LCMS: TR=1,925 мин, MS (ES) 631,2 (M+H).

Пример 749.

Анализ активности белков семейства Bcl-2.

Модуляцию *in vitro* белков семейства Bcl-2 определяли следующим образом.

Анализ связывания пептида Bak.

Общая информация.

Предусмотренные соединения по настоящему изобретению, как может быть продемонстрировано, конкурируют за связывание с флуоресцентно меченными пептидами, полученными из соответствующих доменов BH3. В некоторых вариантах осуществления предусмотренное соединение проявляет селективность в отношении Mcl-1 по сравнению с Bcl-xL и Bcl-2.

Конкурентный анализ на основе анизотропии/поляризации флуоресценции.

Измерения анизотропии проводили в 384-луночных черных плоскодонных планшетах (Greiner Bio-one, Монро, Северная Каролина, США). Анализ проводили с применением меченного флуоресцинизиотиоцианатом пептида BH3, полученного из Bak (FITC-AHX-GQVGRQLAIGDDINR-NH₂), либо меченного флуоресцинизиотиоцианатом пептида BH3, полученного из Bim (FITC-AHX-EARIAQELRRIGDEFNETYTR-NH₂), которые приобретали у GenScript (Пискатауэй, Нью-Джерси) с чистотой >95% и применяли без дополнительной очистки. К аналитическому буферу (3 mM дитиотреитол, 50 mM NaCl, 20 mM Tris, pH 7,5) добавляли 10 nM пептид FITC-Bak и 15 nM рекомбинантного Mcl-1 (остатки 172-327).

Анализ на основе Bim проводили с добавлением к аналитическому буферу (20 mM TRIS, pH 7,5, 50 mM NaCl, 3 mM DTT, 0,01% CHAPS) 1 nM пептида FITC-Bim и 1,5 nM рекомбинантного Mcl-1 (остатки 172-327). Для анализов в отношении селективности 40 nM Bcl-2 (остатки 1-207A96T, G110R, A35-91, заменены Bcl-xL35-50) или 4 nM Bcl-xL (остатки 1-209, петля 45-86 подвергнута делеции) инкубировали с 10 nM FITC-Bak в аналитическом буфере.

Соединения разбавляли в DMSO по 10-точечной схеме 3-кратного серийного разбавления. Для анализа с FITC-BAK 2,5 мкл соединения добавляли к 47,5 мкл аналитического буфера, содержащего FITC-Bak и белок, до конечной концентрации DMSO 5% и максимальной концентрации 20 мкМ. Контроль, представляющий собой пептид FITC-Bak в отдельности (100% ингибирование) и пептид плюс белок (0% ингибирование), включали в каждый аналитический планшет. Для анализа с FITC-Bim соединение добавляли к 40 мкл аналитического буфера, содержащего белок, за 15 мин до добавления 10 мкл пептида FITC-Bim до конечной концентрации DMSO 0,165% и максимальной концентрации 200 nM. Контроль, представляющий собой пептид FITC-Bim в отдельности (100% ингибирование) и пептид плюс белок (0% ингибирование), включали в каждый аналитический планшет. Содержимое планшета перемешивали и инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре. Анизотропию измеряли при длине волны возбуждения 480 нм и длине волны излучения 535 нм с применением многофункционального планшет-ридера Envision (PerkinElmer, Уэллсли, Массачусетс, США) или BioTek Cytation 3 (BioTek, Уинуски, Вермонт, США). Значение анизотропии флуоресценции наносили на график относительно концентрации соединения для получения IC₅₀ (концентрации ингибитора, при которой замещается 50% связанного пептида) путем аппроксимации данных к 4-параметрической логистической модели с применением программного обеспечения XLFit (Гилфорд, Суррей, Великобритания). IC₅₀ преобразовывали в константу диссоциации, характеризующую связывание (значение K_i), в соответствии с формулой Wang Z. FEBS Lett (1996) 3, 245. $K_i = [I]50 / ([L]50 / K_d + [P]0 / K_d + 1)$, где [I]50 представляет собой концентрацию свободного ингибитора при 50% ингибировании, [L]50 представляет собой концентрацию свободного меченного лиганда при 50% ингибировании, [P]0 представляет собой концентрацию свободного белка при 0% ингибировании, K_d представляет константу диссоциации пептидного зонда FITC.

Анализ связывания на основе TR-FRET.

Измерения проводили в белых непрозрачных 384-луночных планшетах OptiPlate-384 (Perkin Elmer,

Шелтон, Коннектикут). Анализ проводили с применением меченного флуоресцеинизотиоцианатом пептида ВНЗ, полученного из Bak (FITC-АНх-GQVGRQLAIGDDINR-NH₂), который приобретали у Gen-Script (Пискатауэй, Нью-Джерси) с чистотой >95% и применяли без дополнительной очистки. К аналитическому буферу (4,5 мМ одноосновного фосфата калия, 15,5 мМ двухосновного фосфата калия, 1 мМ натрий EDTA, 50 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,05% Pluronic F-68, pH 7,5) добавляли 300 нМ пептида FITC-Bak, 1 нМ рекомбинантного Mcl-1 (остатки 172-327), меченного мальтозосвязывающим белком (MBP), и 1 нМ антитела к α -MBP, конъюгированного с тербием. Соединения разбавляли в DMSO по 16-точечной схеме полулогарифмического серийного разбавления. Для анализа на основе TR-FRET с ВАК FITC 50 нл соединения добавляли к 20 мкл аналитического буфера, содержащего Bak-FITC, белок Mcl-1, меченный MBP, и антитело, до конечной концентрации DMSO 0,25% и максимальной концентрации 10 мкМ. Контроль, представляющий собой пептид FITC-Bak в отдельности (100% ингибирование) и пептид плюс белок (0% ингибирование), включали в каждый аналитический планшет. Содержимое планшета перемешивали и инкубировали в течение 3 ч при комнатной температуре. Сигнал TR-FRET (дельта F) измеряли с помощью многорежимного планшет-ридера Biotek Cytation 3, оснащенного блоком фильтров, содержащим фильтр Ex 340/30, Em 620/10 нм и фильтр Ex 340/30, Em 520. Сигнал TR-FRET наносили на график и значения IC₅₀ и Ki рассчитывали таким же способом, как в случае конкурентных анализов на основе анизотропии/поляризации флуоресценции.

Результаты для иллюстративных соединений показаны в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Ki приведенных в качестве примера соединений в отношении ингибирования Mcl-1, определенные с помощью анализа на основе FPA

Пример	Ki (нМ)	Пример	Ki (нМ)	Пример	Ki (нМ)
2	<1	160	1, 1	319	3, 2
3	1, 1	161	2, 8	320	2, 7
4	3, 3	162	<1	321	<1
5	2, 7	163	<1	322	1, 7
6	54	164	1, 7	323	<1
7	2, 2	165	1	324	<1
8	27	166	<1	325	<1
9	20	167	<1	326	<1
10	57	168	1, 1	327	1, 6
11	4	169	<1	328	<1
12	1, 2	170	2, 7	329	<1
13	<1	171	<1	330	1, 3
14	<1	172	<1	331	1, 1
15	2, 2	173	2, 7	332	2, 8
16	<1	174	4, 2	333	1, 3
17	10	175	<1	334	<1
18	5, 8	176	<1	335	4, 5
19	1, 9	177	<1	336	<1
20	2, 5	178	<1	337	2, 6
21	2, 3	179	<1	338	<1
22	151	180	2, 1	339	<1
23	<1	181	1, 4	340	4, 4
24	25	182	<1	341	4, 2
25	1, 1	183	<1	342	<1
26	1, 3	184	<1	343	3, 7
27	39	185	4, 6	344	<1
28	1, 8	186	<1	345	3, 5
29	6, 2	187	<1	346	5, 1

038143

30	1, 2	188	6, 4	347	3, 6
31	<1	189	1, 2	348	1, 8
32	<1	190	<1	349	2, 8
33	<1	191	<1	350	<1
34	12, 0	192	<1	351	<1
35	1, 5	193	3, 9	352	2, 8
36	<1	194	<1	353	2, 1
37	3	195	3, 6	354	4, 3
38	62	196	<1	355	1, 0
39	1, 1	197	<1	356	1, 9
40	3, 9	198	<1	357	7, 9
41	1, 8	199	12	358	4, 2
42	8	200	6, 6	359	1, 4
43	1, 1	201	<1	360	2, 5
44	<1	202	12	361	2, 0
45	1, 7	203	6	362	1, 7
46	26	204	1, 1	363	1, 6
47	19	205	2, 4	364	1, 0
48	<1	206	<1	365	1, 7
49	<1	207	<1	366	2, 9
50	<1	208	<1	367	1, 2
51	<1	209	1, 2	368	1, 4
52	<1	210	1, 3	369	3, 2
53	<1	211	3, 1	370	2, 8
54	<1	212	5, 9	371	<1
55	2, 4	213	<1	372	1, 2
56	<1	214	<1	373	1, 6
57	<1	215	<1	374	3, 7
58	<1	218	<1	375	10
59	<1	219	2, 2	376	6, 5
60	<1	220	<1	377	4, 9
61	5, 7	221	2, 5	378	1, 9
62	<1	222	6, 9	379	3, 6
63	<1	223	1, 1	380	7, 9

038143

64	4, 8	224	<1	381	2, 6
65	3, 1	225	<1	382	1, 2
66	4, 3	226	4, 9	383	2, 6
67	<1	227	<1	384	6, 8
68	<1	228	1, 6	385	4, 1
69	<1	229	3, 7	386	3, 2
70	<1	230	<1	387	2, 1
71	<1	231	1, 2	388	1, 5
72	<1	232	<1	389	<1
73	<1	233	<1	390	2, 3
74	<1	234	<1	391	2, 1
75	<1	235	<1	392	23
76	<1	236	<1	393	2, 3
77	<1	237	14	394	2, 8
78	<1	238	<1	395	2, 2
79	<1	239	<1	396	1, 8
80	<1	240	<1	397	1, 2
81	2, 4	241	<1	398	<1
82	<1	242	<1	399	2, 4
83	<1	243	45	400	1, 4
84	<1	244	<1	401	<1
85	1, 5	245	<1	402	4, 9
86	47	246	8, 6	403	1, 5
87	<1	247	<1	404	44
88	<1	248	<1	405	<1
89	<1	249	<1	406	>250
90	8, 7	250	<1	407	1, 1
91	7, 3	251	<1	408	2, 2
92	<1	252	1, 3	409	1, 3
93	<1	253	1, 2	410	1, 4
94	<1	254	<1	411	5, 6
95	<1	255	1, 3	412	1, 3
96	2, 9	256	<1	413	3, 5
97	<1	257	2, 3	414	<1

038143

98	<1	258	<1	415	3, 4
99	<1	259	<1	416	<1
100	<1	260	<1	417	1, 3
101	<1	261	<1	418	1, 4
102	1, 5	262	<1	419	2, 3
103	<1	263	1, 8	420	2
104	<1	264	<1	421	3, 4
105	<1	265	8, 2	422	<1
106	<1	266	9, 2	423	2, 3
107	<1	267	4, 7	424	2, 6
108	<1	268	<1	425	1, 8
109	<1	269	7, 4	426	<1
110	<1	270	1, 1	427	1, 2
111	<1	271	<1	428	2
112	3, 3	272	<1	429	1, 8
113	<1	273	<1	430	1, 9
114	<1	274	4, 8	431	1, 6
115	3, 1	275	<1	432	<1
116	<1	276	<1	433	1, 7
117	<1	277	6, 6	434	5, 5
118	<1	278	5, 4	435	<1
119	<1	279	1	436	2, 1
120	39	280	1, 5	437	4, 7
121	1, 9	281	2, 2	438	1, 1
122	2, 2	282	8, 4	439	1, 9
123	<1	283	1, 2	440	2, 5
124	<1	284	3, 6	441	7
125	<1	285	<1	442	2, 3
126	<1	286	3, 3	443	4, 3
127	<1	287	3	444	1, 3
128	<1	288	3	445	2, 2
129	<1	289	15	446	8, 2
130	<1	290	12	447	<1
131	<1	291	1, 1	448	2, 2

038143

132	<1	292	<1	449	2, 6
133	<1	293	<1	450	2, 2
134	<1	294	<1	451	<1
135	<1	295	<1	452	2, 2
136	<1	296	<1	453	1, 7
137	1, 2	297	2, 4	454	3, 5
138	2, 2	298	<1	455	<1
139	1, 1	299	2	456	<1
140	79	300	2	457	<1
141	4, 5	301	2, 8	458	1, 2
142	3, 8	302	<1	459	1, 0
143	7, 6	303	<1	460	1, 7
144	<1	304	<1	461	<1
145	<1	305	<1	462	2, 0
146	4	306	1, 3	463	2, 1
147	1, 8	307	1, 3	464	3, 5
148	<1	308	<1	465	1, 5
150	13	309	<1	466	1, 8
151	<1	310	1, 5	467	1, 3
152	<1	311	<1	468	<1
153	<1	312	1, 9	469	2, 2
154	<1	313	<1	470	<1
155	<1	314	<1	471	2, 3
156	<1	315	<1	472	1, 2
157	2, 5	316	<1	473	4, 1
158	<1	317	<1	474	17
159	<1	318	1, 5	475	7, 0
730	20	731	>200	732	38, 0
733	19	734	>200	735	52, 0
736	121	737	140	738	200
739	73	740	85	741	>200
742	>200	743	121	744	30, 0
745	44	746	5, 2	747	16
748	6, 3				

Таблица 3

К_i приведенных в качестве примера соединений в отношении ингибирования Mcl-1,
определенные с помощью анализа на основе TR-FRET

Пример	K _i (нМ)	Пример	K _i (нМ)	Пример	K _i (нМ)
476	<0,2	558	<0,2	641	<0,2
477	<0,2	559	<0,2	642	3
478	0,24	560	0,53	643	1,3
479	0,95	561	<0,2	644	<0,2
480	<0,2	562	0,97	645	3,3
481	<0,2	563	<0,2	646	0,3
482	<0,2	564	0,46	647	0,32
483	<0,2	565	<0,2	648	0,23
484	<0,2	566	<0,2	649	<0,2
485	0,35	567	9,6	650	<0,2
486	1,4	568	1,8	651	<0,2
487	0,23	569	0,49	652	0,28
488	39	570	<0,2	653	15
489	<0,2	571	<0,2	654	0,34
490	0,29	572	<0,2	655	1,6
491	<0,2	573	<0,2	656	<0,2
492	<0,2	574	2,4	657	<0,2
493	<0,2	575	<0,2	658	<0,2
494	0,3	576	<0,2	659	0,96
495	42	577	<0,2	660	<0,2
496	0,64	578	<0,2	661	0,23
497	1,3	579	<0,2	662	0,93
498	0,58	580	<0,2	663	0,52
499	0,21	581	3,7	664	0,64
500	<0,2	582	0,28	665	<0,2
501	0,68	583	0,73	666	7,2
502	2,9	584	<0,2	667	<0,2
503	3,7	585	<0,2	668	7,6
504	0,23	586	2,6	669	1,0
505	1,3	587	<0,2	670	<0,2
506	<0,2	588	1,4	671	0,32

507	0,72	589	1,7	672	0,43
508	2,4	590	<0,2	673	0,31
509	1,6	591	<0,2	674	2,1
510	<0,2	592	<0,2	675	28
511	<0,2	593	<0,2	676	0,56
512	<0,2	594	<0,2	677	<0,2
513	<0,2	595	<0,2	678	0,22
514	<0,2	596	<0,2	679	3,1
515	<0,2	598	<0,2	680	0,33
516	<0,2	599	<0,2	681	5,5
517	0,36	600	<0,2	682	<0,2
518	<0,2	602	5,9	683	0,21
519	0,46	603	0,89	684	0,6
520	<0,2	604	0,73	685	3,2
521	<0,2	605	0,45	686	<0,2
522	0,32	606	0,47	687	<0,2
523	0,50	607	<0,2	688	0,22
524	0,28	608	0,91	689	2,1
525	0,41	609	0,26	690	0,26
526	<0,2	610	<0,2	691	<0,2
527	0,36	611	1,1	692	<0,2
528	<0,2	612	1,2	693	<0,2
529	<0,2	613	1,9	694	<0,2
530	<0,2	614	<0,2	695	0,57
531	0,48	615	9,6	696	1,1
532	0,20	616	<0,2	697	<0,2
533	0,69	617	<0,2	698	1,8
534	<0,2	618	3,8	699	1,2
535	<0,2	619	0,26	700	0,73
536	<0,2	620	<0,2	709	<0,2
537	<0,2	621	<0,2	710	<0,2
538	<0,2	622	0,76	711	<0,2
539	<0,2	623	<0,2	712	<0,2
540	<0,2	624	9,6	713	<0,2
541	0,53	625	0,22	714	<0,2
542	0,48	626	<0,2	715	<0,2
543	2,9	627	<0,2	716	<0,2
544	<0,2	628	<0,2	717	<0,2
545	0,39	629	<0,2	718	<0,2
546	0,38	630	<0,2	719	<0,2
547	10	631	<0,2	720	0,51
548	0,94	632	<0,2	721	<0,2
549	0,34	633	<0,2	722	3,1
550	0,52	634	<0,2	723	<0,2
551	0,3	635	<0,2	724	<0,2
552	<0,2	636	0,5	725	<0,2
553	<0,2	637	1,3	726	<0,2
554	0,26	638	1,7	727	<0,2
555	0,26	639	4,2	728	<0,2
556	<0,2	640	<0,2	729	<0,2
557	<0,2				

Среди прочего эти данные демонстрируют применимость иллюстративных соединений в качестве селективных ингибиторов активности белка Mcl-1 в отношении связывания пептидов из соответствующего

щих доменов ВНЗ.

Клеточная жизнеспособность линий опухолевых клеток человека.

Линии раковых клеток человека ALMC-1, ALMC-2, K562, H929 и OPM-2 культивировали в среде, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS). Для оценки эффекта соединения в отношении клеточной пролиферации клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур при плотности 1000 клеток/луночка в общем объеме 90 мкл среды, дополненной 10% FBS (Sigma, Сент-Луис, Миссури). Через 24 ч к клеткам добавляли 10 мкл соединения (в 2-кратном серийном разбавлении) до максимальной концентрации 50 мкМ и конечной концентрации DMSO <1%. Через 72 ч в каждую лунку добавляли по 50 мкл реагента Cell TiterGlo (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) и планшеты инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 30 мин. Люминесценцию измеряли с помощью BioTek Cytation 3. Значения люминесценции импортировали в шаблон XLFit (Гилфорд, Суррей, Великобритания), в котором применяется четырехпараметрическая аппроксимация для получения значения IC₅₀ для каждого серийного разбавления соединения в планшете.

Таблица 4

GI50 (в мкМ) иллюстративных соединений в отношении пролиферации линий раковых клеток человека H929

Пример	GI50 (мкМ)	Пример	GI50 (мкМ)	Пример	GI50 (мкМ)
2	8,3	264	0,56	496	1,2
3	6,6	265	1,5	497	1,7
4	8,7	267	3,1	498	1,9
7	13	268	0,41	499	0,74
11	9,9	269	0,76	500	0,33
12	8,3	270	0,31	501	1,2
13	4,5	271	0,26	502	<0,2
14	3,2	272	0,21	503	<0,2
15	11	273	4,1	504	1,0
16	2,9	274	2,2	505	3,2
19	4,1	275	0,37	506	1,3
20	6,5	276	0,29	507	1,4
21	4,9	277	1,4	508	0,45
23	4,9	278	1,5	509	0,39
26	0,83	279	3,3	510	0,24
28	3,7	280	2,2	511	0,3
30	5,4	281	1,4	512	0,22
31	1,8	282	2,4	513	5,3
32	7,6	283	1,2	514	<0,2
33	0,65	284	1,5	515	0,61
36	2,6	285	5,3	516	0,33
37	1,8	286	0,51	517	0,76
39	0,92	287	1,6	518	0,81
41	1,2	288	8,4	519	0,99
43	9,4	289	5,2	520	<0,2
44	14	290	5,3	521	0,61
45	3,8	291	1	522	0,75

038143

48	0,8	292	0,69	523	0,89
49	2,6	293	0,81	524	0,22
50	0,71	294	2	525	0,33
51	1,5	295	<0,2	526	<0,2
52	0,47	296	0,24	527	0,26
53	0,5	297	7,9	528	0,87
54	0,32	298	0,29	529	0,52
55	5,7	299	2,3	530	0,23
56	0,81	300	5,9	531	0,38
57	1,7	301	8,3	532	0,39
58	3	302	<0,2	533	1,3
59	0,28	304	0,37	534	0,52
61	8,2	305	6,2	535	0,28
62	11	306	0,6	536	<0,2
63	0,27	307	3,5	537	<0,2
64	5,6	308	0,41	538	<0,2
65	5,5	309	0,53	539	<0,2
66	6,4	310	8,9	540	<0,2
67	8,5	311	3,4	541	1,7
68	0,35	312	5,7	542	3,3
69	<0,2	313	<0,2	543	1,8
70	2,4	314	0,93	544	0,32
71	3,3	315	2,8	545	0,56
72	4,7	316	0,47	546	0,42
74	2,6	317	0,72	548	0,61
75	1,1	318	0,82	549	0,34
76	<0,2	321	1,4	550	1,2
77	<0,2	322	1,8	552	4,6
78	<0,2	323	1,5	553	2,8
79	1,5	324	0,61	555	1,3
80	0,25	325	0,29	556	0,28
81	2,9	326	0,59	557	0,82
82	4,8	327	3,6	558	0,31
83	1,1	328	0,69	559	0,43

038143

84	1,2	329	1,1	560	0,27
88	0,29	330	2,3	561	0,51
89	1,3	331	2,3	562	1,2
92	0,9	332	0,67	563	1,5
93	7,5	333	1,1	564	0,59
94	1,5	334	1,2	565	<0,2
95	10	335	0,91	566	0,41
96	4,7	336	0,25	567	0,93
97	3,4	337	0,54	568	0,28
98	6,6	338	2	569	0,47
99	2,1	339	0,32	570	0,56
100	5,8	340	1,8	571	<0,2
101	2,1	341	0,92	572	0,3
102	4,9	342	0,23	573	<0,2
103	0,48	343	3,6	574	0,27
104	0,57	344	1,3	575	0,74
105	0,27	345	1,8	576	0,35
106	0,79	346	1,6	577	0,23
108	0,88	347	1,9	578	0,39
109	0,71	348	1,3	579	0,24
110	0,79	349	0,78	580	0,96
111	2,6	350	0,3	581	0,25
112	5,3	352	5,1	582	0,22
113	0,33	353	2,9	583	<0,2
114	0,84	354	0,58	584	1
115	5,1	355	0,73	585	1,5
116	9,7	356	0,65	586	0,4
117	0,39	357	2	587	<0,2
118	0,82	358	2,3	588	1,4
119	2,9	359	0,29	589	1,1
120	12	360	2,5	590	0,67
122	11	361	0,29	591	2,8
123	6,9	362	0,97	592	0,88
124	1,9	363	1,4	593	<0,2

038143

125	7,6	364	0,54	594	0,23
126	5,1	365	2,0	595	<0,2
128	0,41	366	0,44	596	1,3
129	0,55	367	0,4	597	0,69
130	2,4	368	0,62	598	1,9
131	1,9	370	4,5	599	<0,2
132	0,84	371	0,3	600	2,5
133	1,4	372	2,0	602	0,43
134	11	373	1,2	603	<0,2
137	0,46	374	1,5	605	0,49
138	4,8	375	2,5	606	0,6
140	7,6	376	0,75	607	<0,2
141	9,5	377	0,63	608	304
142	7,4	378	0,41	609	0,34
144	6,5	379	0,56	610	0,4
145	0,36	380	2,5	612	7,6
146	2,4	381	0,25	614	0,69
147	4,3	382	0,75	615	0,37
148	0,65	383	1,5	616	0,34
150	5,1	384	0,91	617	0,44
151	2,1	385	0,51	618	0,36
152	0,85	386	3,1	619	0,47
153	0,41	387	3,6	620	7,6
154	1,3	388	0,33	621	0,39
155	1,4	389	1,5	622	0,92
156	0,26	390	0,34	623	<0,2
157	6,4	391	0,37	624	0,43
158	0,48	392	0,95	625	0,42
159	0,29	393	1,2	626	4,4
160	0,69	394	0,27	627	<0,2
161	0,48	395	0,86	628	0,44
162	0,26	396	<0,2	629	0,56
163	0,26	397	0,34	630	9
164	0,92	398	0,2	631	0,3

038143

165	1, 2	399	0, 21	632	0, 22
166	1, 4	400	0, 43	633	<0, 2
167	4, 1	401	0, 28	634	0, 28
168	1	402	1, 1	635	<0, 2
169	2, 6	403	<0, 2	636	0, 98
170	2, 6	405	0, 46	637	0, 53
171	1, 5	407	0, 49	638	0, 6
172	0, 32	408	3, 2	639	0, 9
173	3, 3	409	2, 8	640	8, 1
174	6, 3	410	4	641	0, 35
175	0, 34	412	0, 45	642	0, 79
176	0, 41	414	1, 4	643	0, 34
177	0, 27	415	0, 51	644	1, 9
178	<0, 2	416	<0, 2	645	3, 7
179	4, 7	417	0, 34	646	0, 24
180	1, 5	418	0, 9	647	1, 1
181	2	419	1, 1	648	0, 31
182	1, 5	420	0, 28	649	<0, 2
183	0, 36	422	0, 83	650	0, 21
184	0, 77	423	1, 7	651	0, 29
185	2, 9	424	1, 3	652	0, 37
186	<0, 2	425	1, 4	653	1, 9
187	<0, 2	426	0, 25	654	0, 34
188	2, 7	427	0, 49	655	0, 34
189	0, 92	428	0, 92	656	0, 25
190	2, 2	429	0, 97	657	0, 61
191	3, 2	430	1, 4	658	0, 25
192	<0, 2	431	2, 9	659	0, 93
194	2, 3	432	0, 21	660	0, 33
195	1, 8	433	0, 44	661	2, 4
196	3, 4	434	0, 89	662	1, 9
197	0, 67	435	0, 57	663	<0, 2
198	0, 61	436	0, 51	664	0, 58
201	<0, 2	437	1, 2	665	0, 28

038143

203	3,9	438	2,8	667	8,2
204	1	439	<0,2	668	1,5
206	3,2	440	4,5	669	7,6
207	0,75	441	4,6	670	<0,2
208	1,6	442	0,23	671	0,89
209	3,5	443	0,25	672	0,84
210	1,5	444	0,22	673	0,23
211	11	445	0,82	674	0,21
212	3,4	447	0,34	675	4,8
213	<0,2	448	0,36	676	1,1
214	0,38	449	1,2	677	<0,2
215	0,43	450	1,1	678	<0,2
218	<0,2	451	<0,2	679	0,94
219	1,2	452	0,38	680	0,61
220	2	453	0,33	681	0,94
221	0,45	454	2,1	682	0,34
222	3	455	0,22	683	0,25
223	5	456	<0,2	684	0,52
224	2,5	457	<0,2	685	1,4
225	3,3	458	0,29	686	0,52
226	2,6	459	0,51	687	0,33
227	1,3	460	0,42	688	0,43
228	0,78	461	<0,2	689	1,7
229	9,3	462	0,99	690	0,33
230	0,89	463	0,29	691	<0,2
231	2,7	464	0,48	692	0,39
232	4	465	0,69	693	0,21
233	1,4	466	0,3	694	0,32
234	1,6	467	1,3	695	0,28
235	0,24	468	0,26	696	1,4
236	1,1	469	3,3	697	2
237	7,6	470	<0,2	698	0,62
238	0,34	471	0,36	699	0,35
239	1,8	472	1,7	700	0,38
240	1,9	474	1,2	709	<0,2
241	0,42	475	0,25	710	<0,2
242	1,3	476	<0,2	711	<0,2
244	0,4	477	<0,2	712	<0,2
245	0,9	478	0,56	713	<0,2
246	5,3	479	1,5	714	<0,2
247	<0,2	480	0,25	715	<0,2
248	0,57	481	0,24	716	0,55
249	0,49	482	0,34	717	<0,2
250	0,48	483	0,28	718	0,41
251	0,25	484	0,31	719	0,64
252	2	485	0,41	720	0,22
253	1,1	486	2,9	721	<0,2
254	0,58	487	0,28	722	<0,2
256	0,27	488	8,7	723	<0,2
257	0,47	489	<0,2	724	0,33
258	3,6	490	0,81	725	<0,2
259	3,5	491	0,28	726	0,26
260	0,55	492	0,36	727	0,5
261	0,53	493	<0,2	728	0,71
262	0,45	494	0,45	729	0,26
263	0,27				

Протокол анализа апоптоза (Caspase 3/7 Glo).

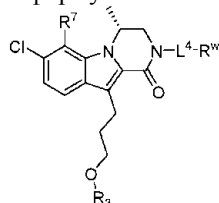
Индукцию апоптоза измеряли путем количественного определения активности каспазы 3/7 с применением коммерчески доступного реагента Caspase-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин, США). Данный анализ основывается на расщеплении активированными каспазами пролюминесцентного субстрата, что затем выявляют с помощью BioTek Cytation 3. В каждую лунку белого 96-луночного планшета высевали по 5000 клеток в 90 мкл среды (+ 5% FBS) и инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе для тканевых культур. На следующий день соединение разбавляли по 10-точ. схеме 2-кратного серийного разбавления до конечной максимальной концентрации 50 мкМ. В планшет для клеточного анализа непосредственно добавляли 10 мкл соединения до конечного объема 100 мкл. Колонки 11 и 12 оставляли для обработки с помощью DMSO, которые служили в качестве контрольных лунок. Планшеты инкубировали в течение 3 ч. В каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента Caspase-Glo и планшеты инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 30 мин. Люминесценцию измеряли с помощью Cytation 3. Значения люминесценции импортировали в шаблон XLFit (Гилфорд, Суррей, Великобритания), в котором применяется четырехпараметрическая аппроксимация для получения значения IC₅₀ для каждой серий разбавления соединения в планшете.

Среди прочего эти данные демонстрируют применимость иллюстративных соединений в качестве ингибиторов клеточной пролиферации линий раковых клеток человека и инициаторов апоптоза, опосредованного активацией каспаз 3 и 7, в чувствительной к Mcl-1 линии раковых клеток человека.

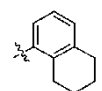
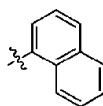
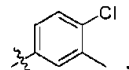
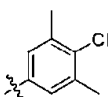
Хотя в данном документе описаны и проиллюстрированы лишь несколько вариантов осуществления настоящего изобретения, специалисты в данной области техники легко предвидят множество других способов и/или схем для выполнения функций и/или получения результатов и/или одного или нескольких преимуществ, описанных в данном документе, при этом считается, что каждое из таких вариантов и/или модификаций находится в пределах объема настоящего изобретения. В целом, специалисты в данной области техники легко поймут, что все параметры, размерности, материалы и конфигурации, описанные в данном документе, являются иллюстративными и что фактические параметры, размерности, материалы и/или конфигурации будут зависеть от конкретного применения или применений, в отношении которого/которых будут применяться идеи настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники обнаружат или смогут установить с применением не более чем обычного экспериментирования множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Таким образом, следует понимать, что вышеизложенные варианты осуществления представлены лишь в качестве примера и что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов настоящее изобретение может быть осуществлено на практике способами, отличающимися от конкретно описанных и заявленных. Настоящее изобретение относится к каждому отдельному признаку, системе, изделию, материалу, набору и/или способу, описанному в данном документе. К тому же любая комбинация из двух или более таких признаков, систем, изделий, материалов, наборов и/или способов, если такие признаки, системы, изделия, материалы, наборы и/или способы не являются взаимно несовместимыми, включена в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

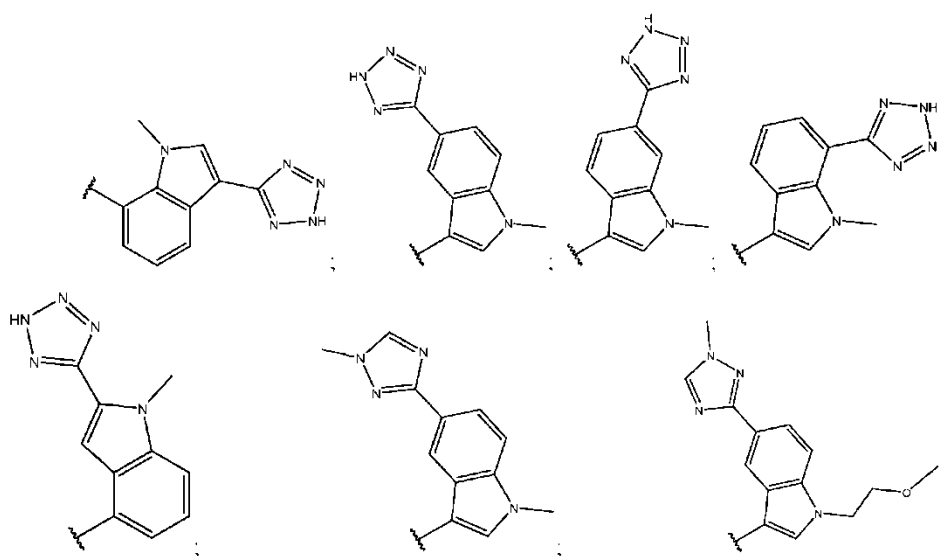
1. Соединение, характеризующееся формулой

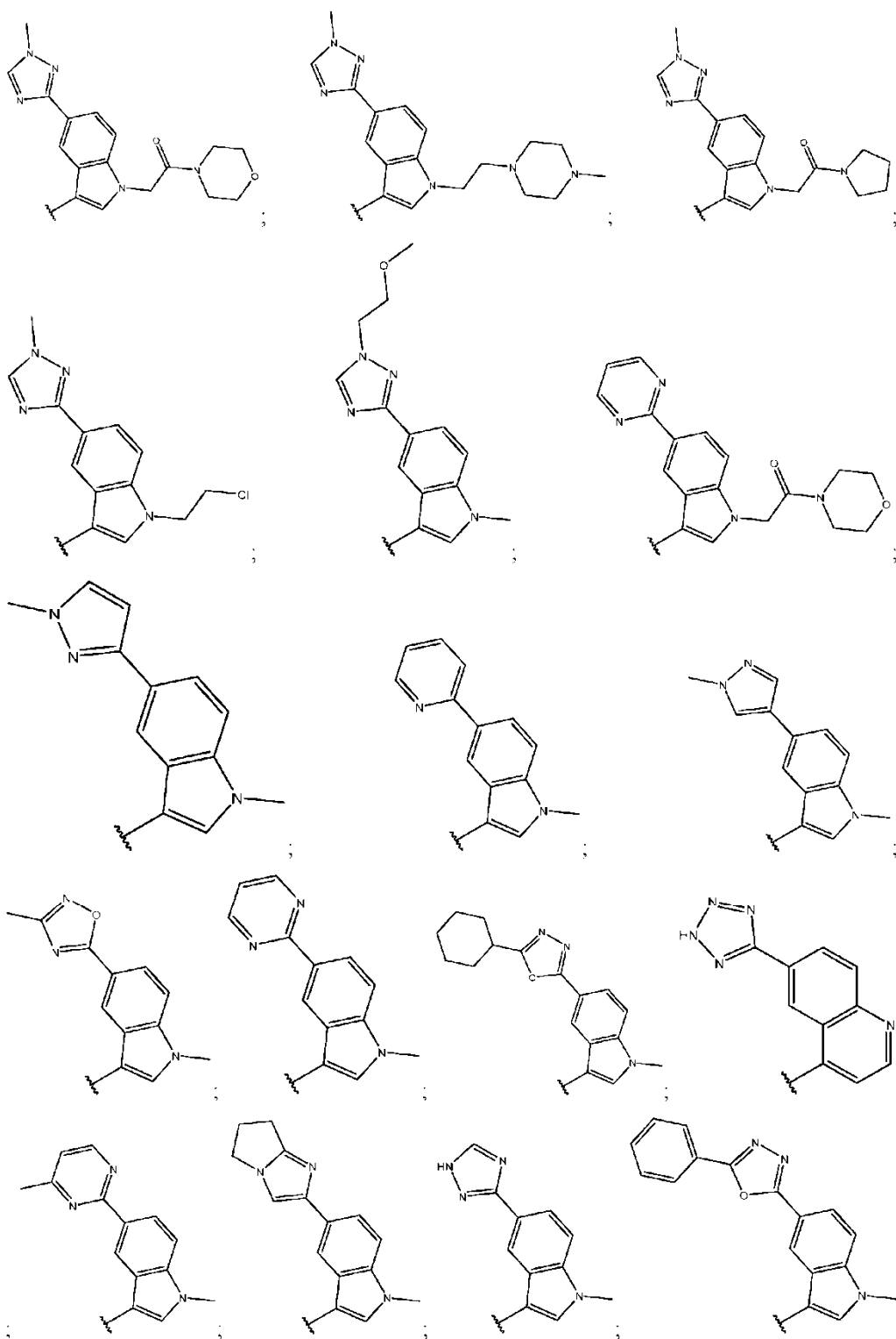


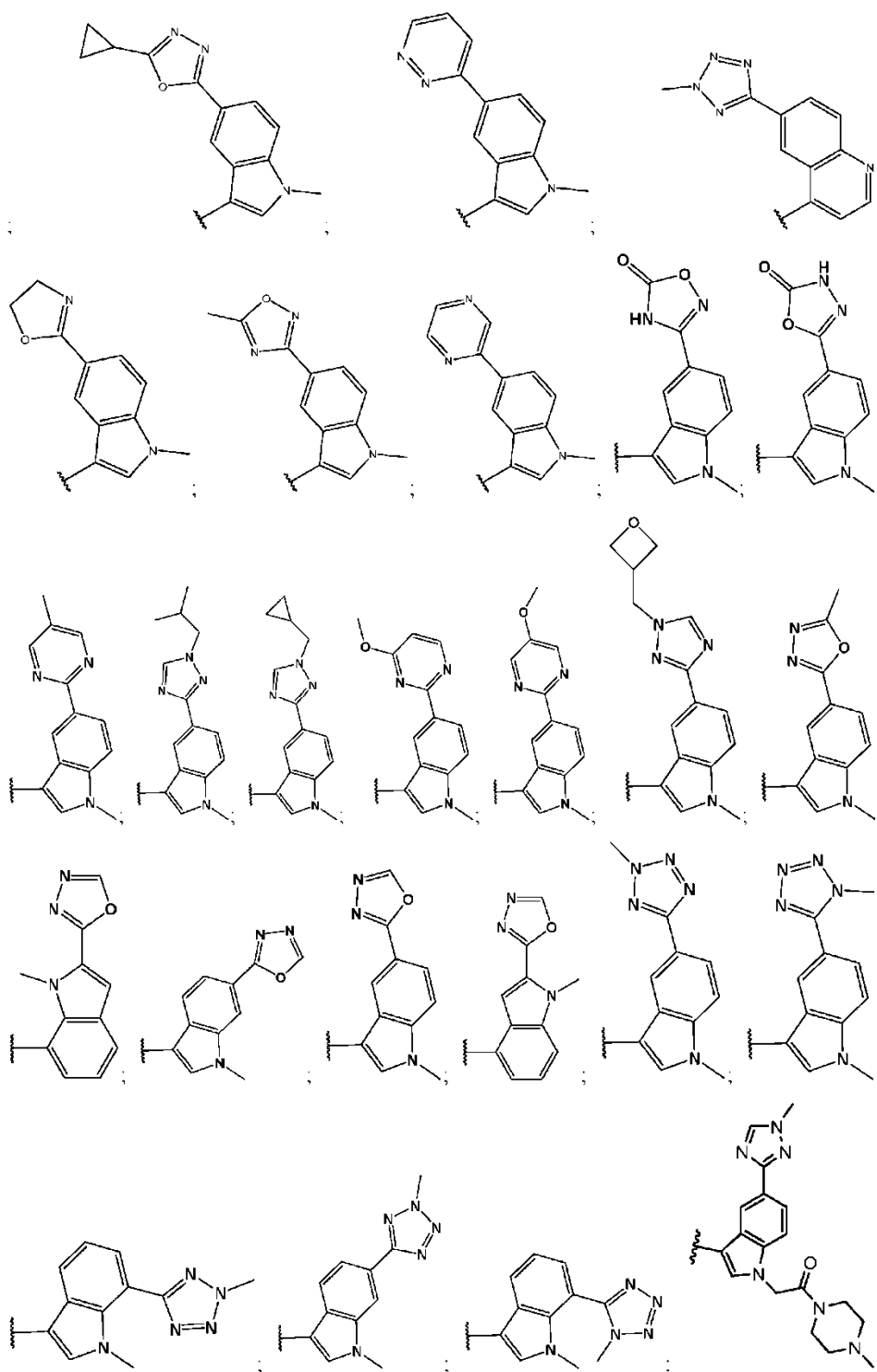
(I-a-1),

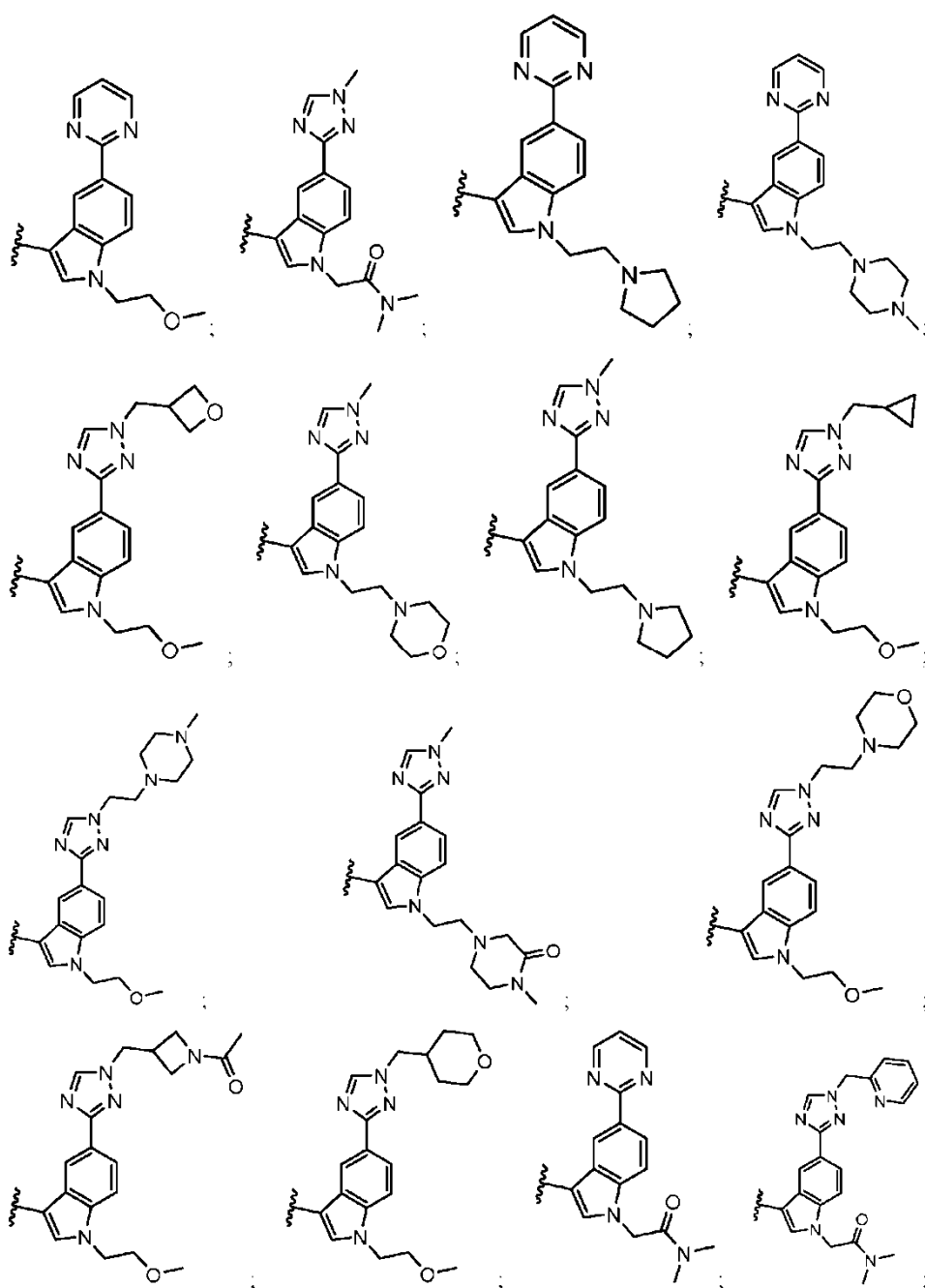


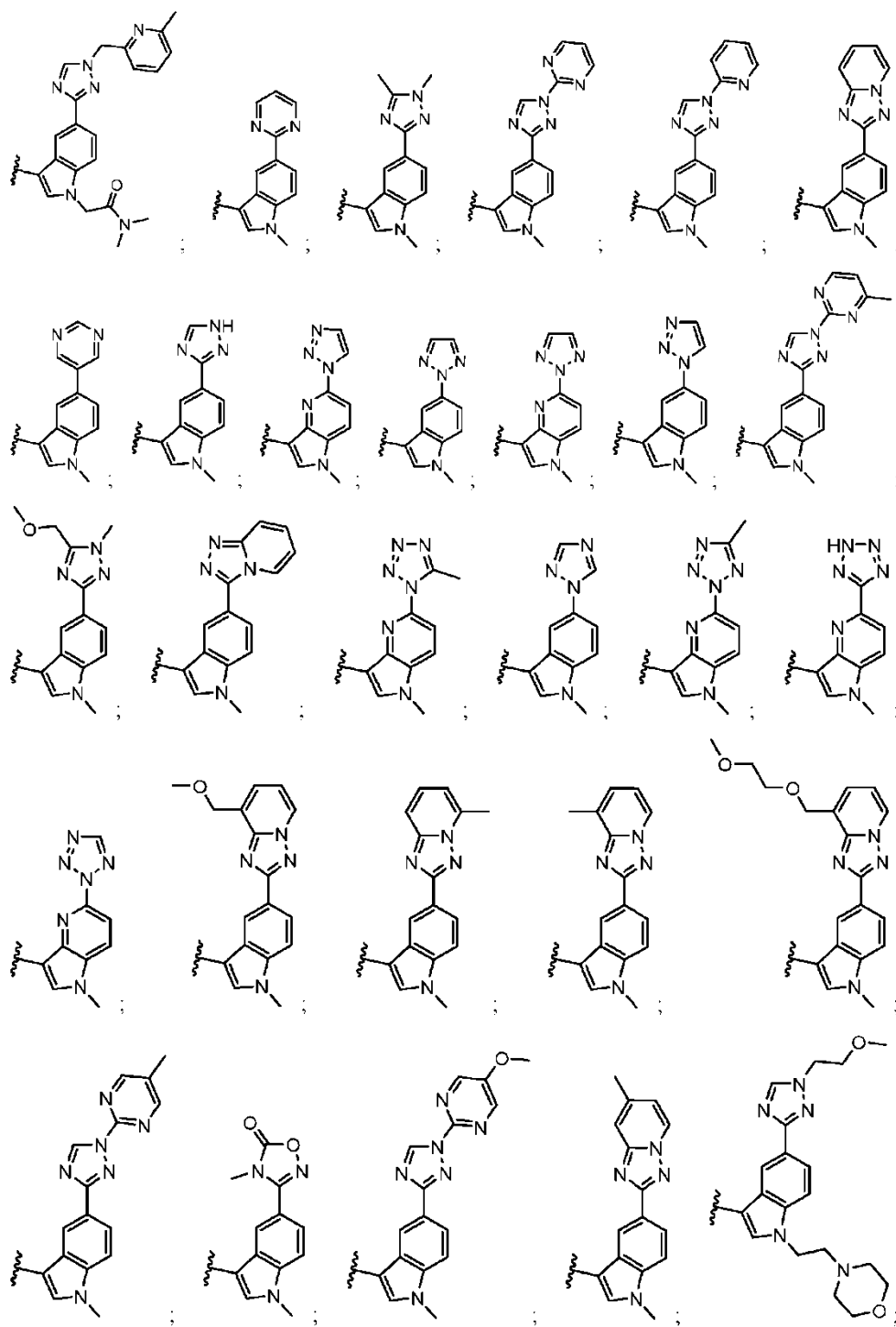
где R³ представляет собой
L⁴-R^w представляет собой

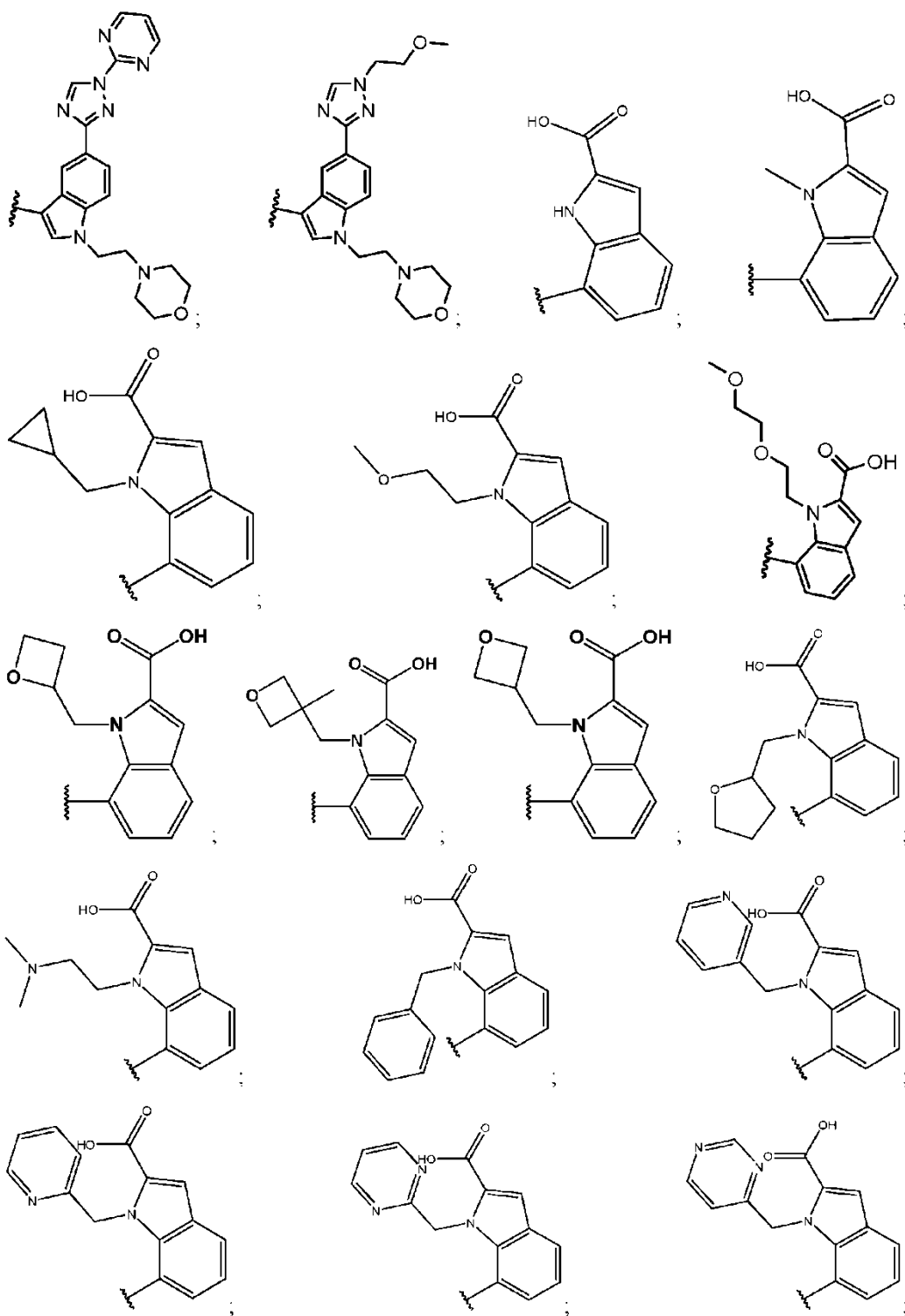


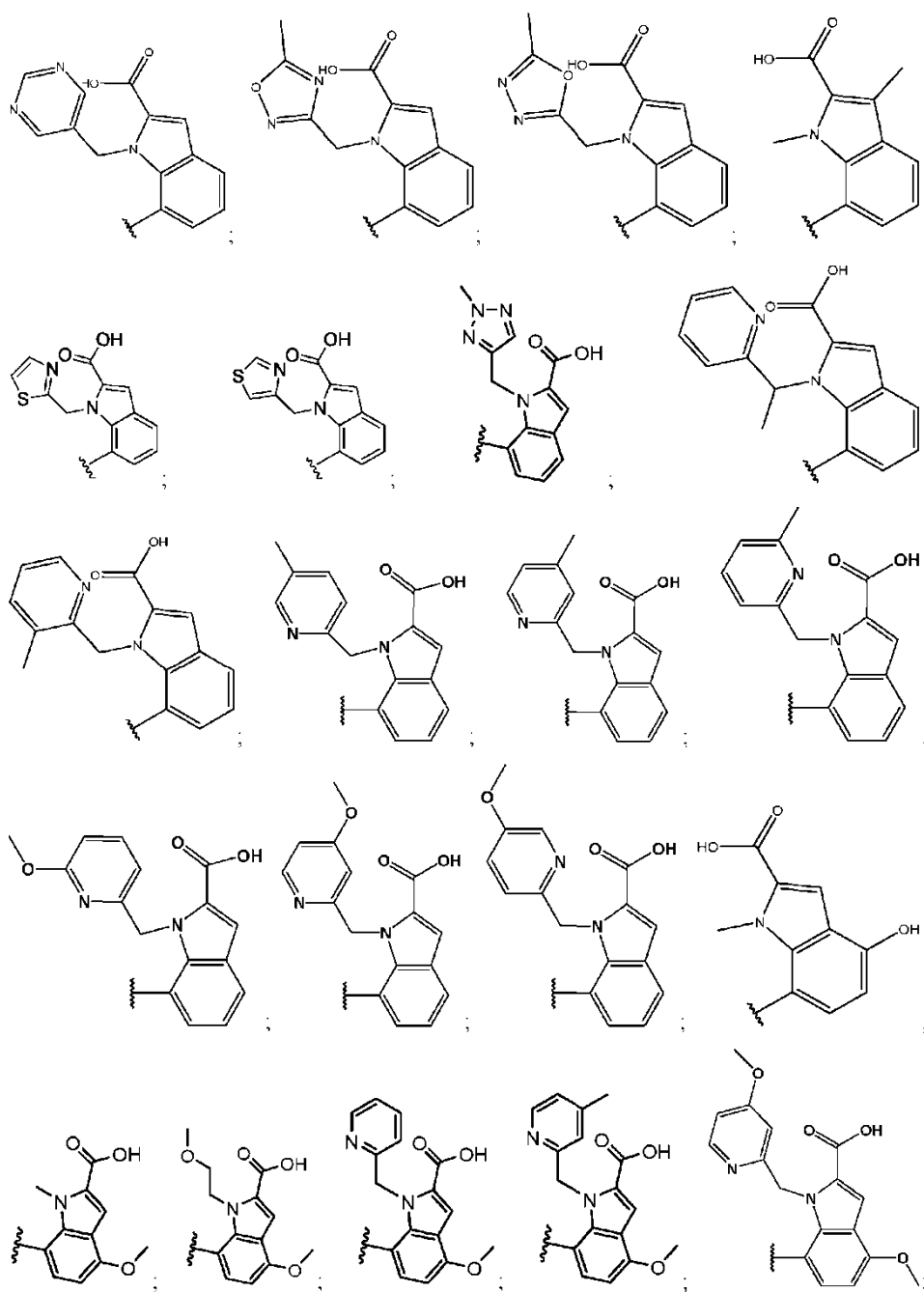


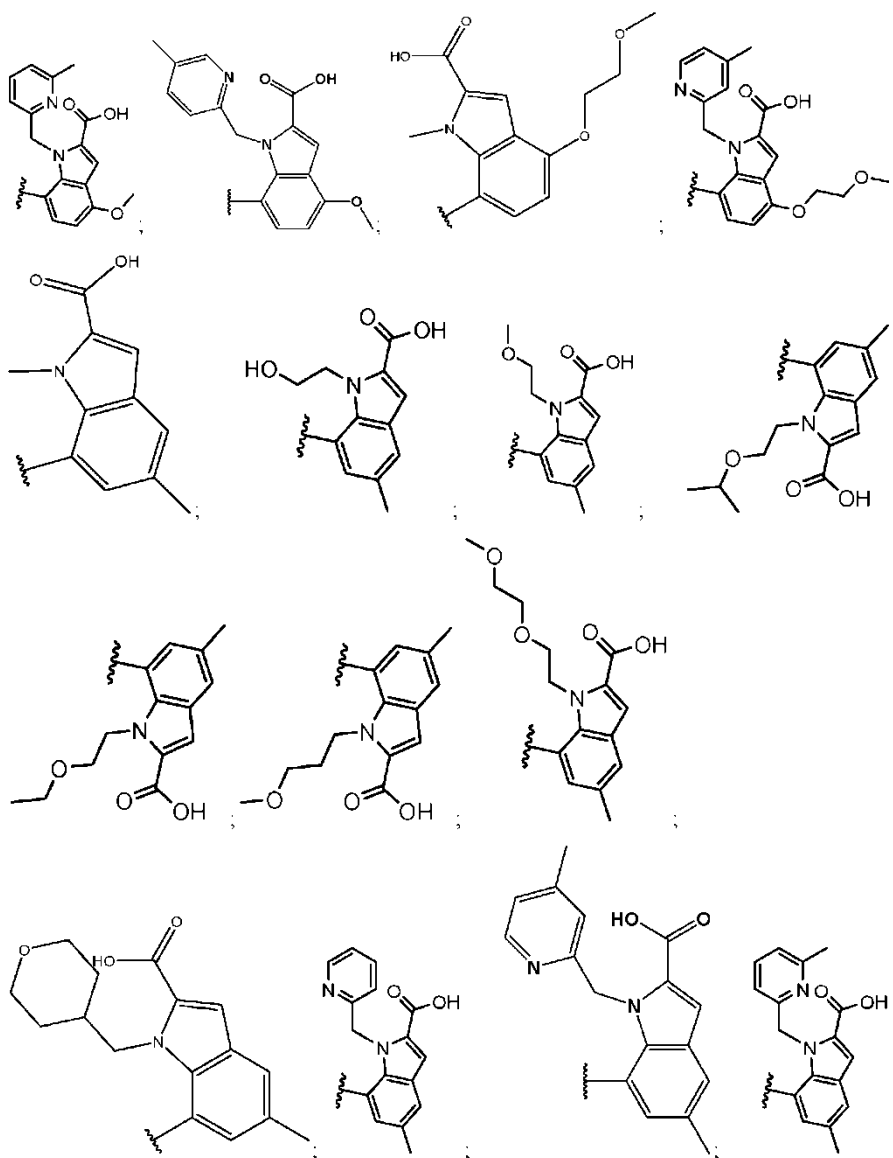


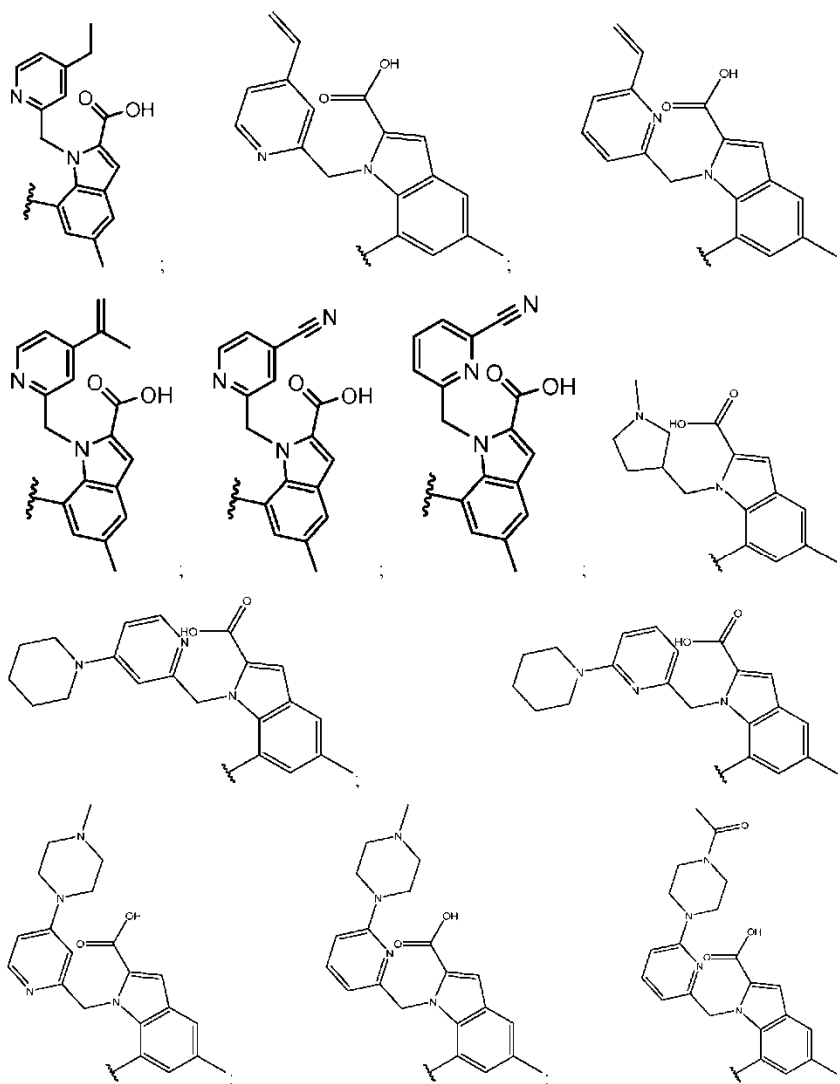


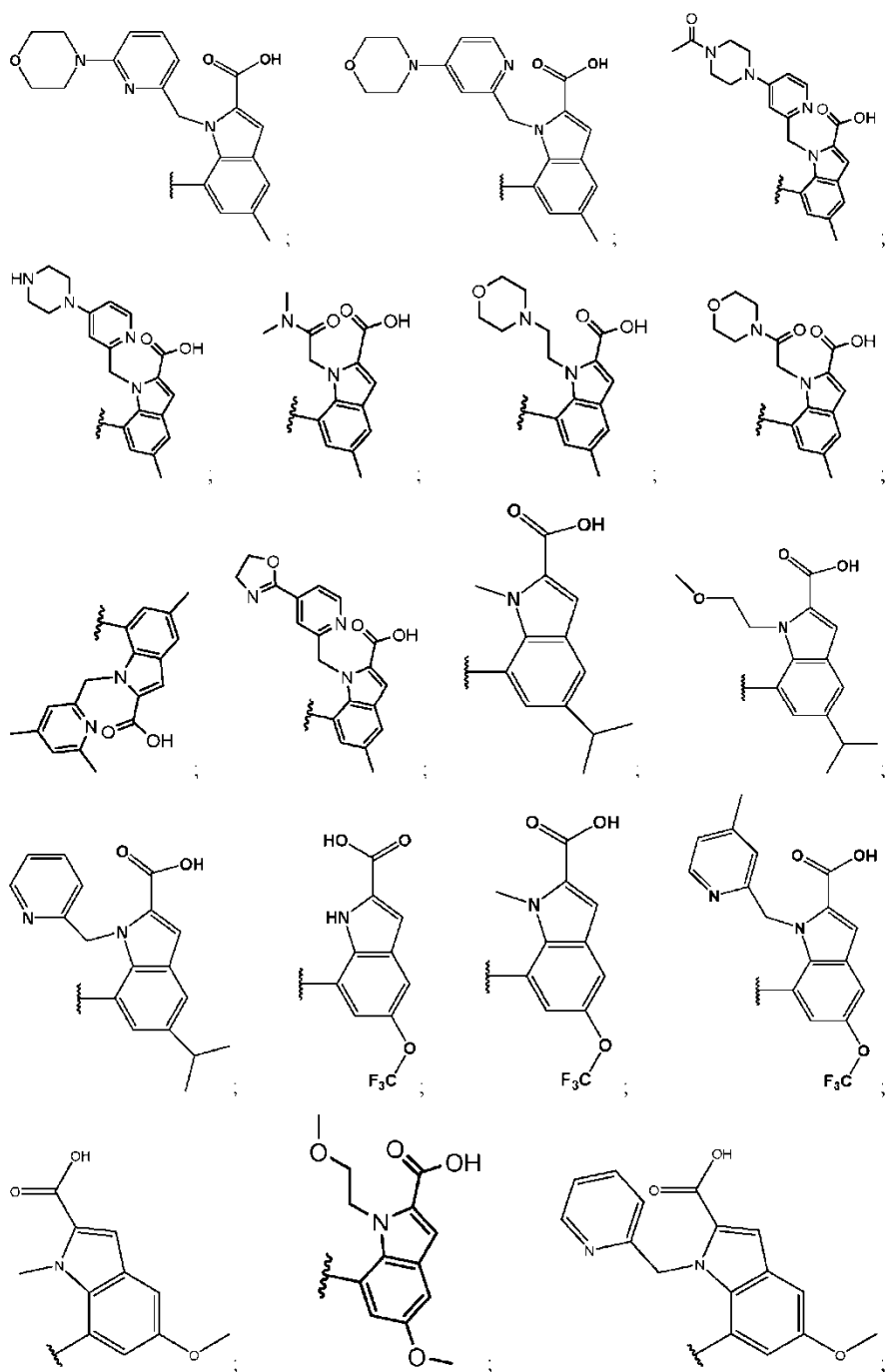


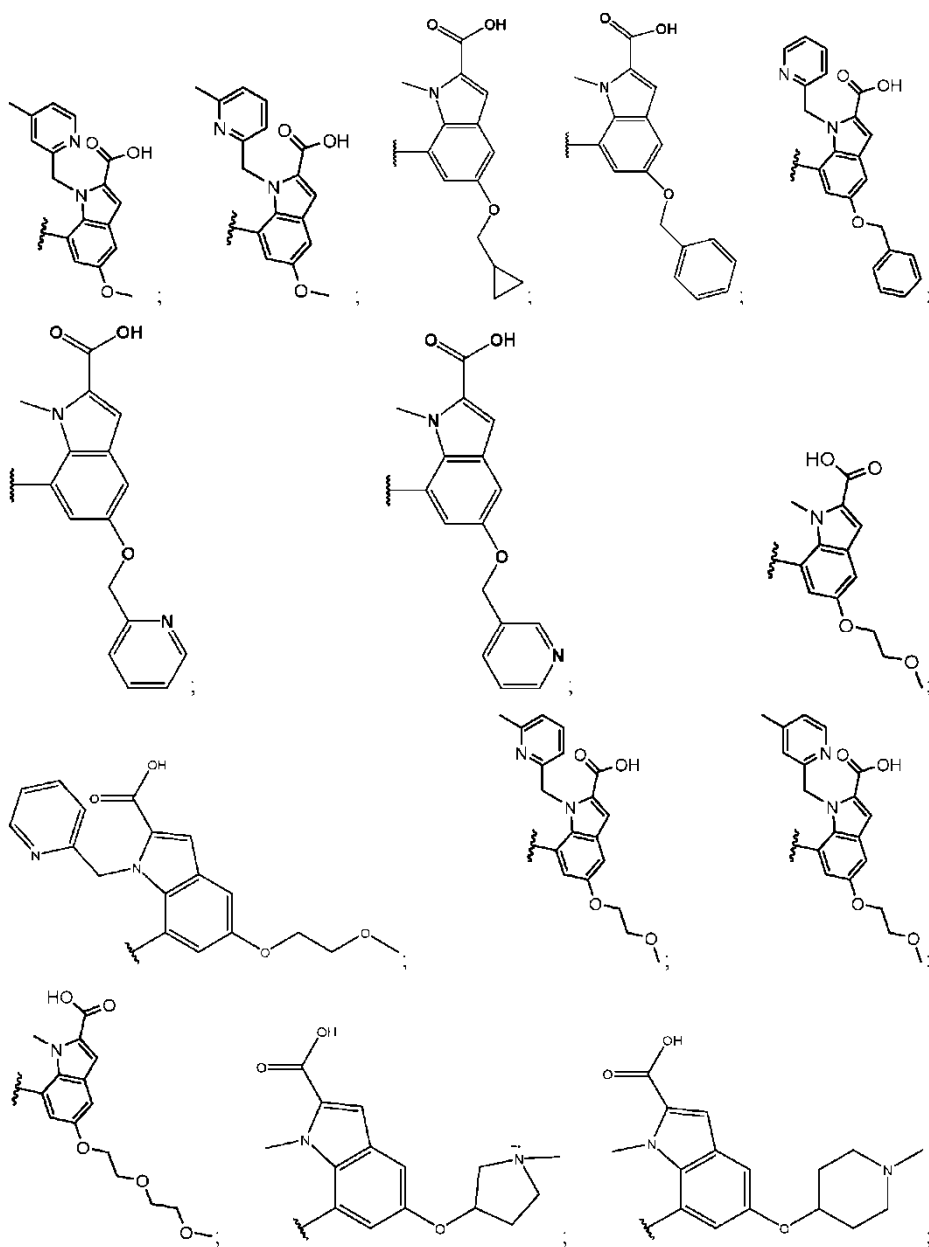


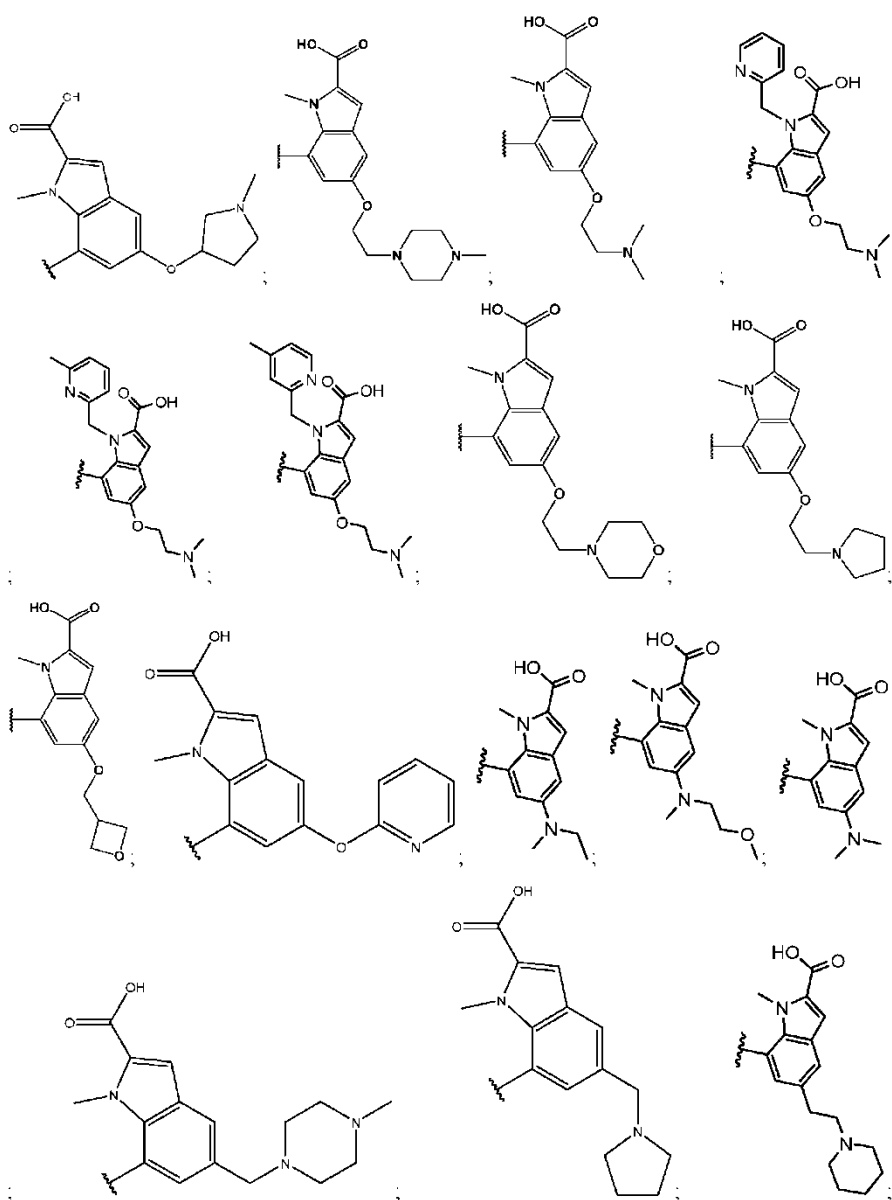


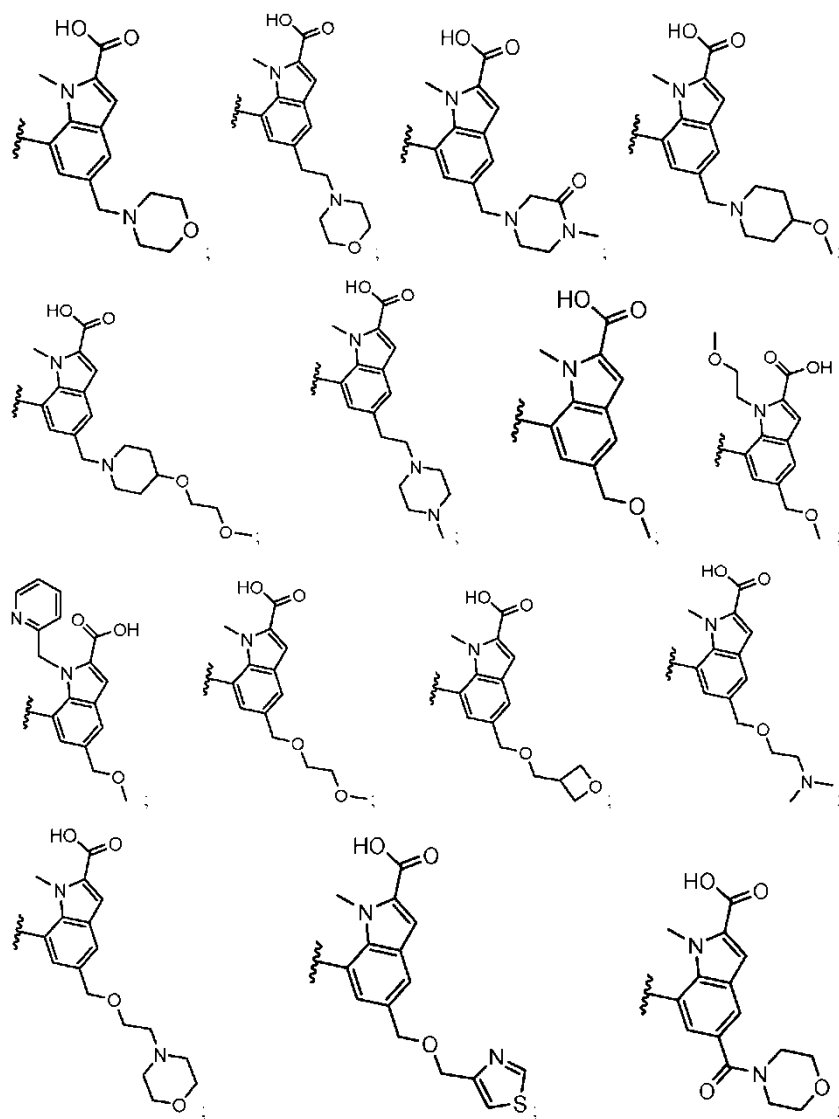


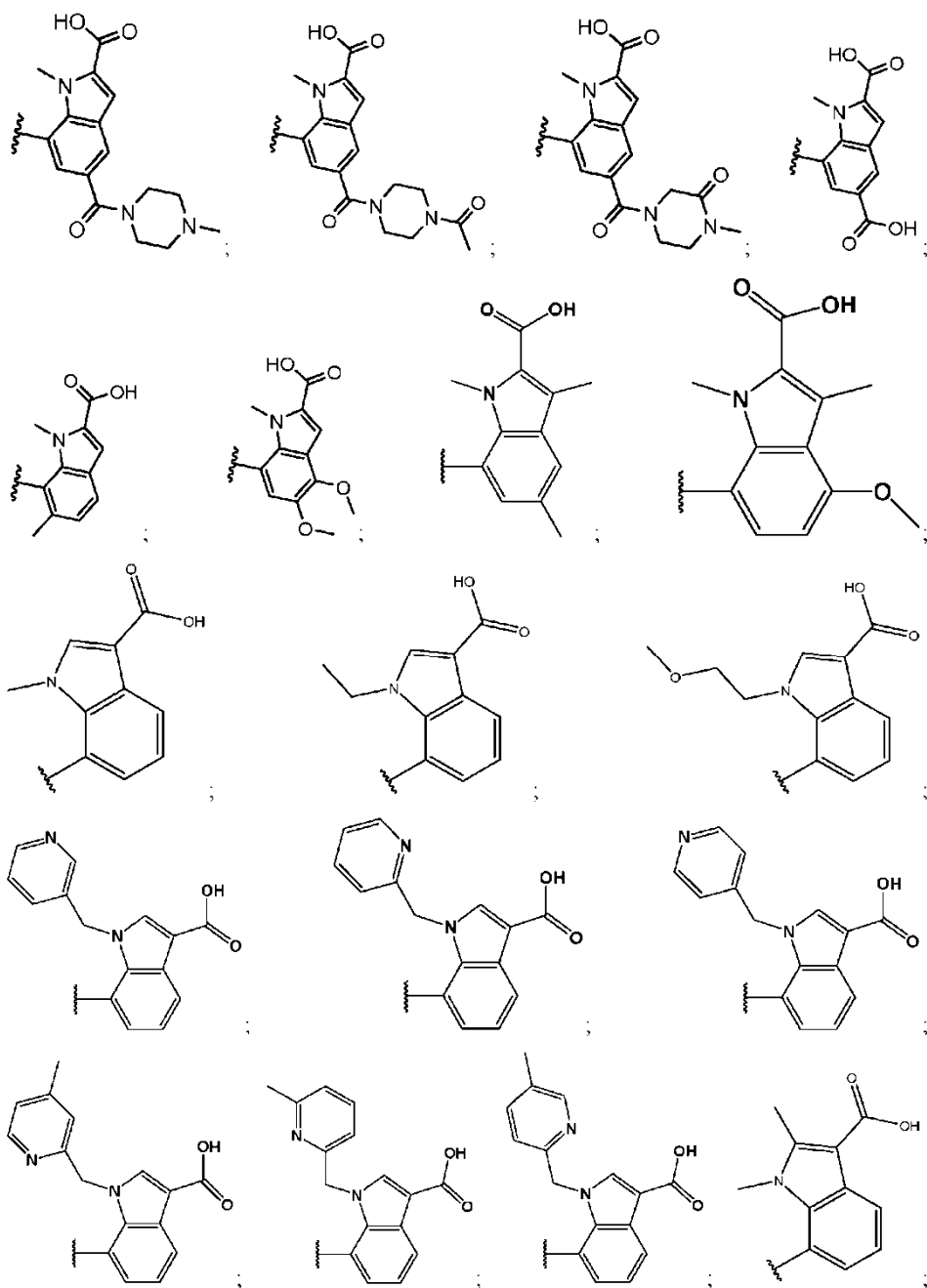


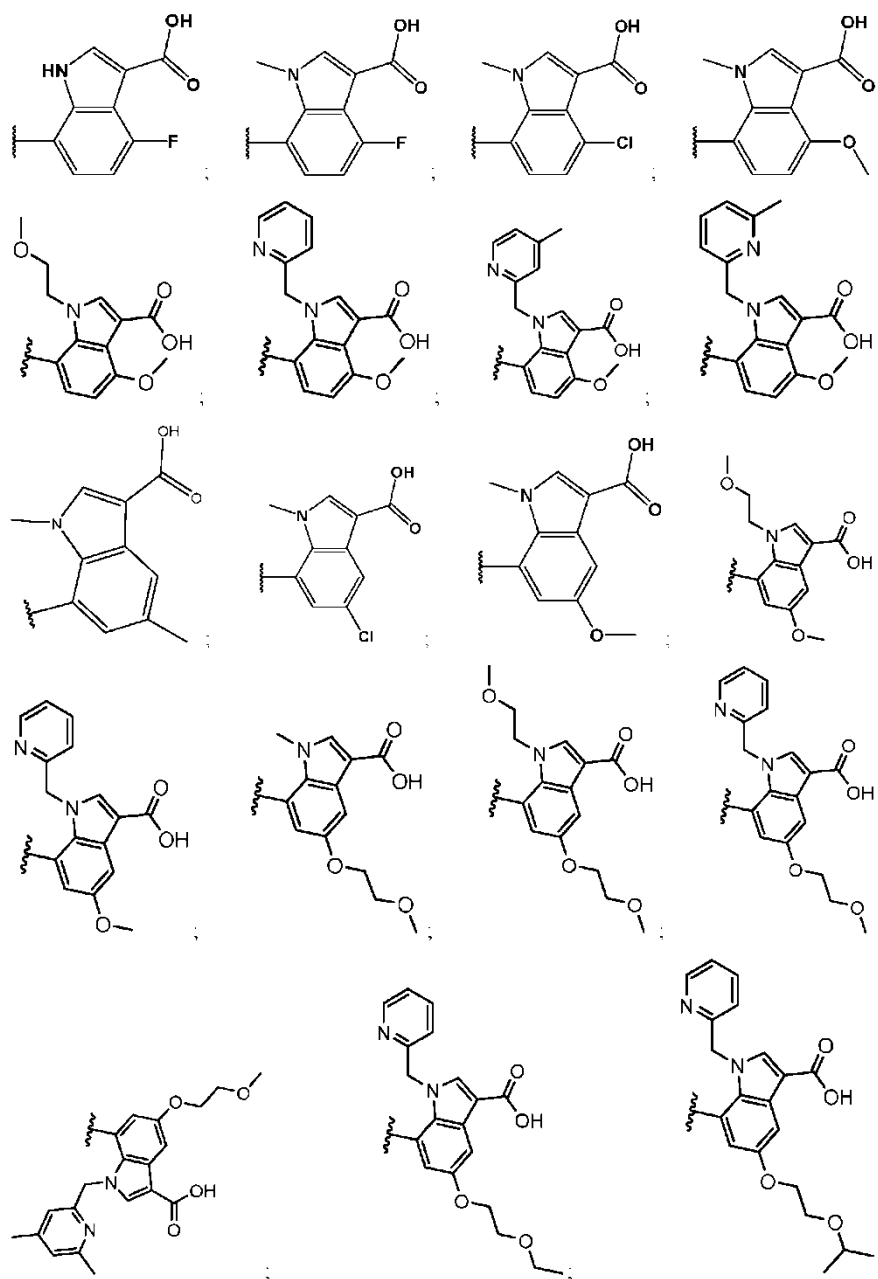


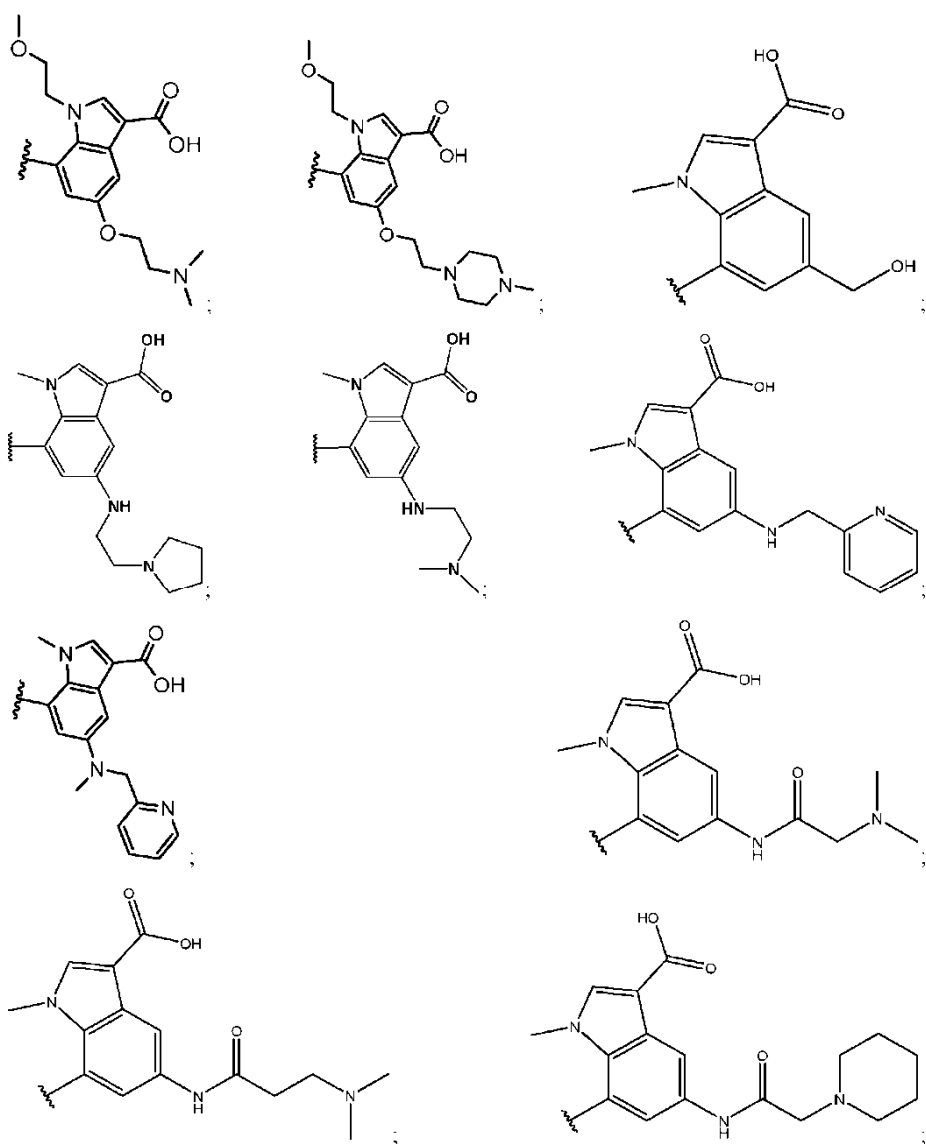


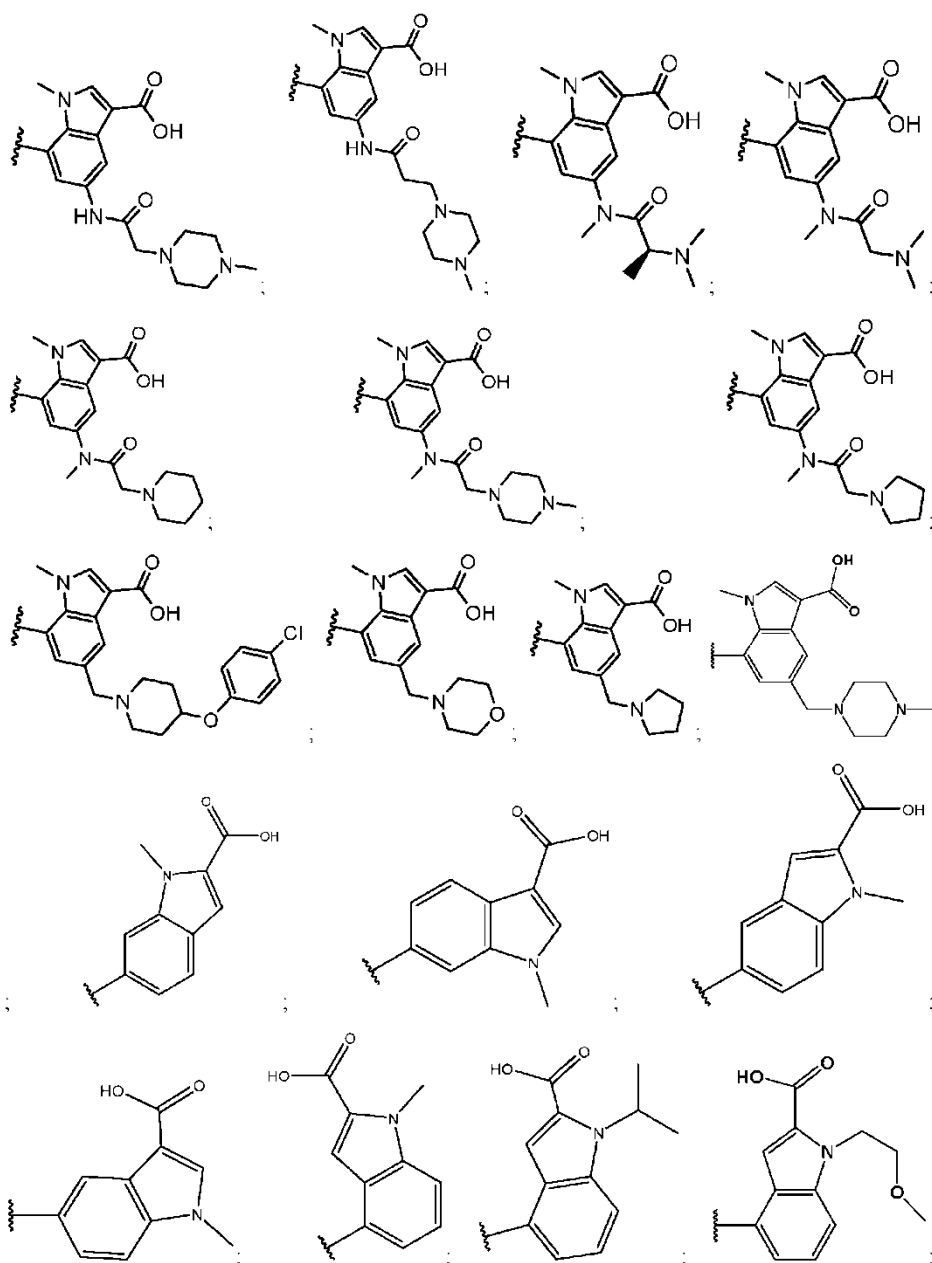


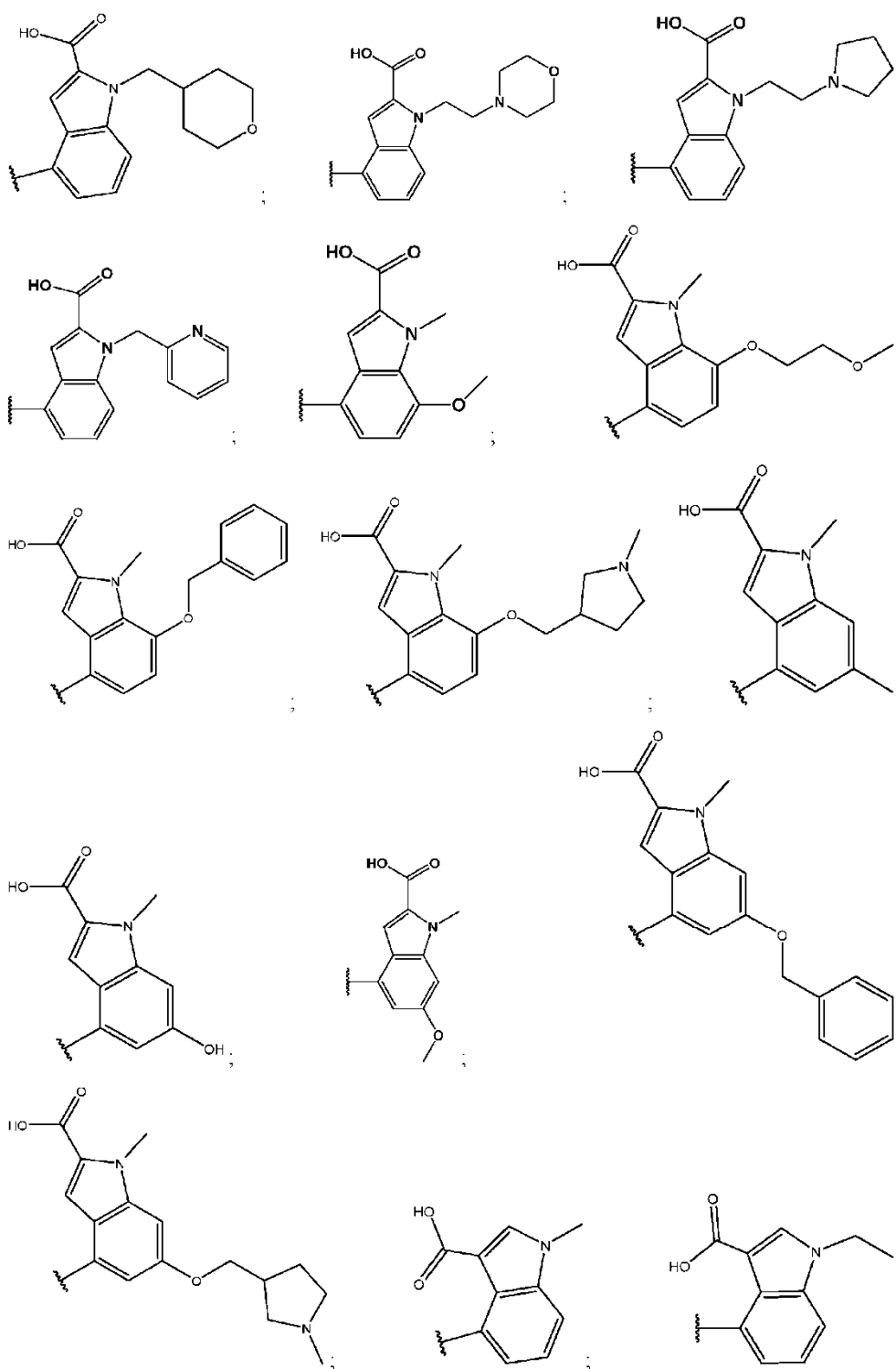


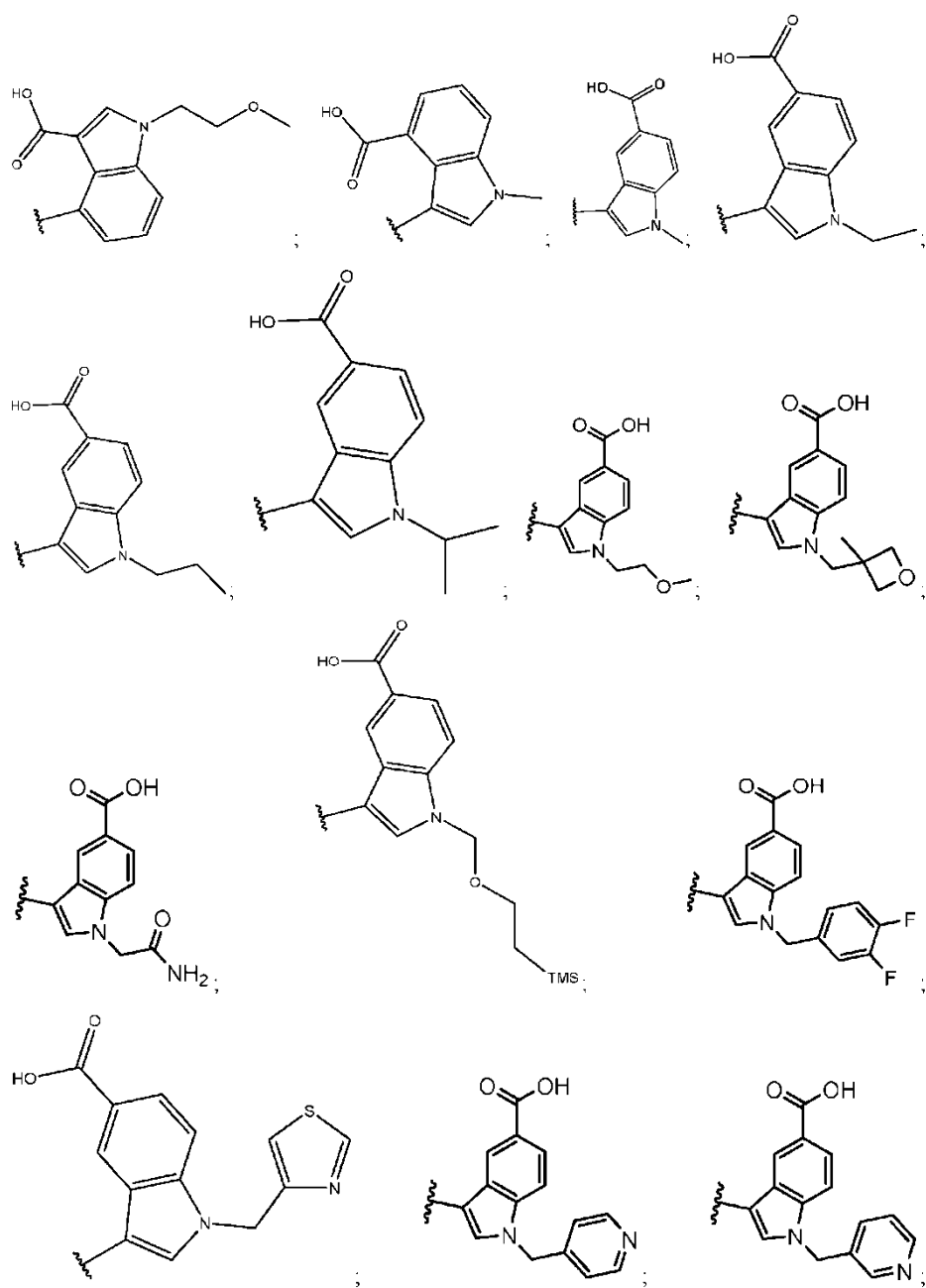


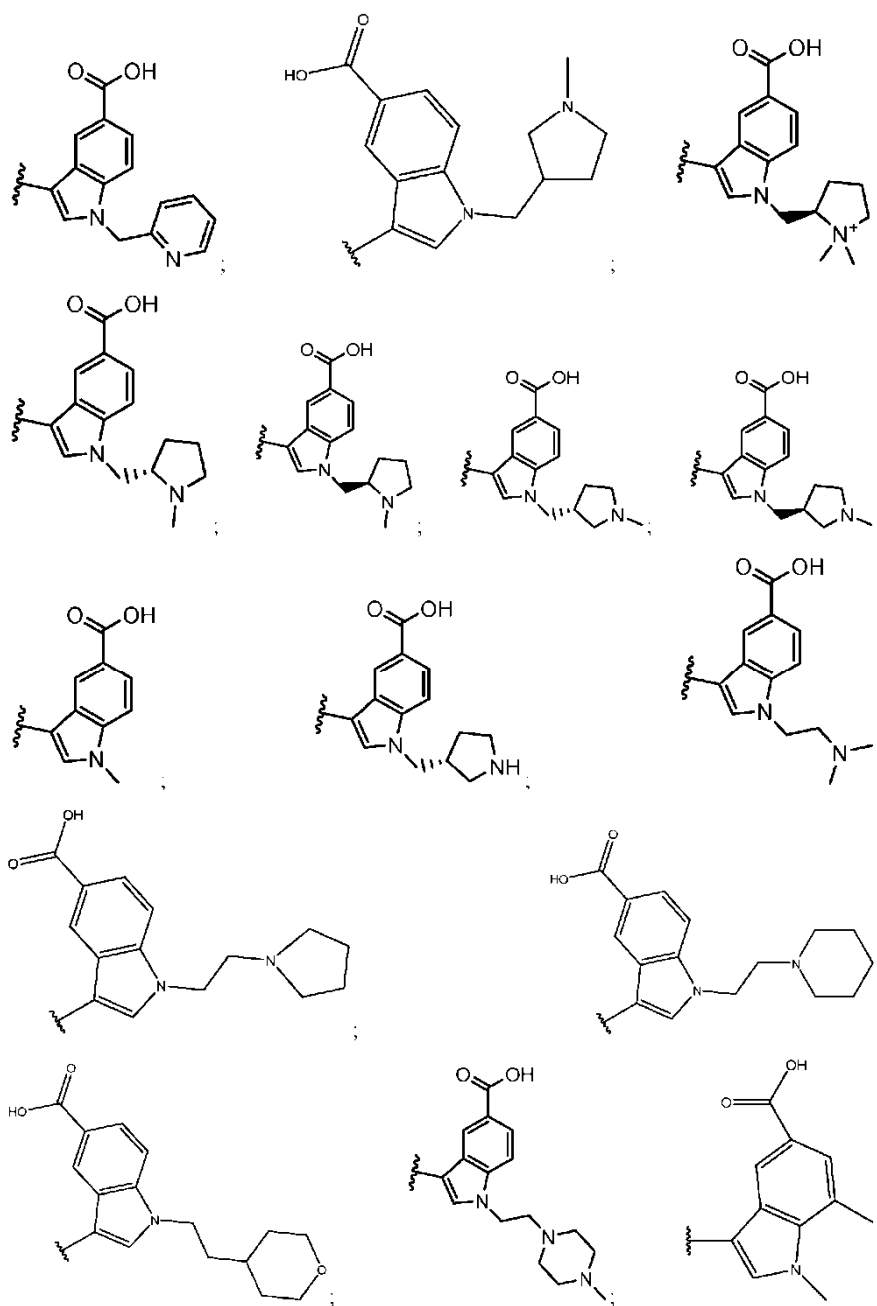


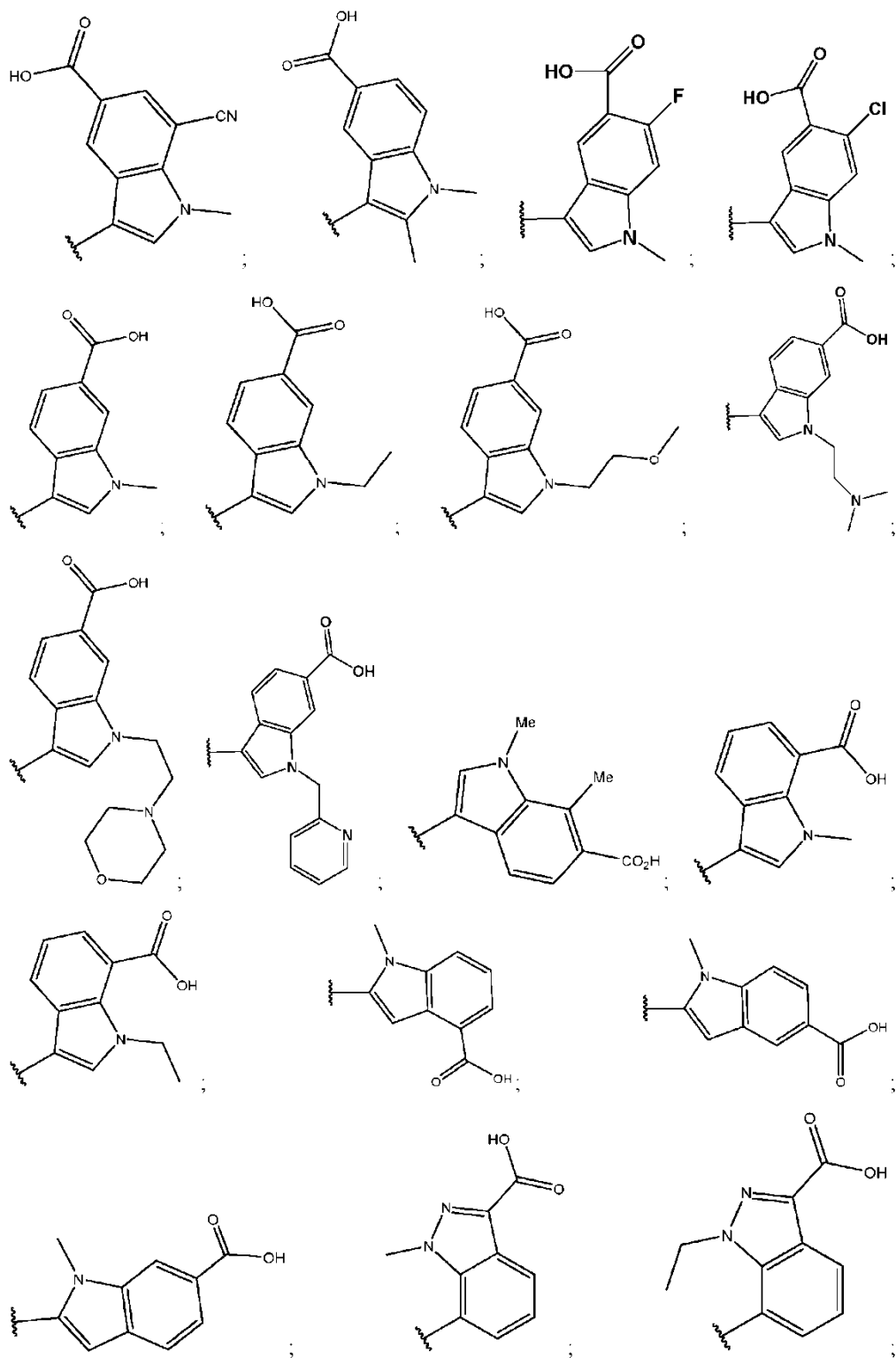


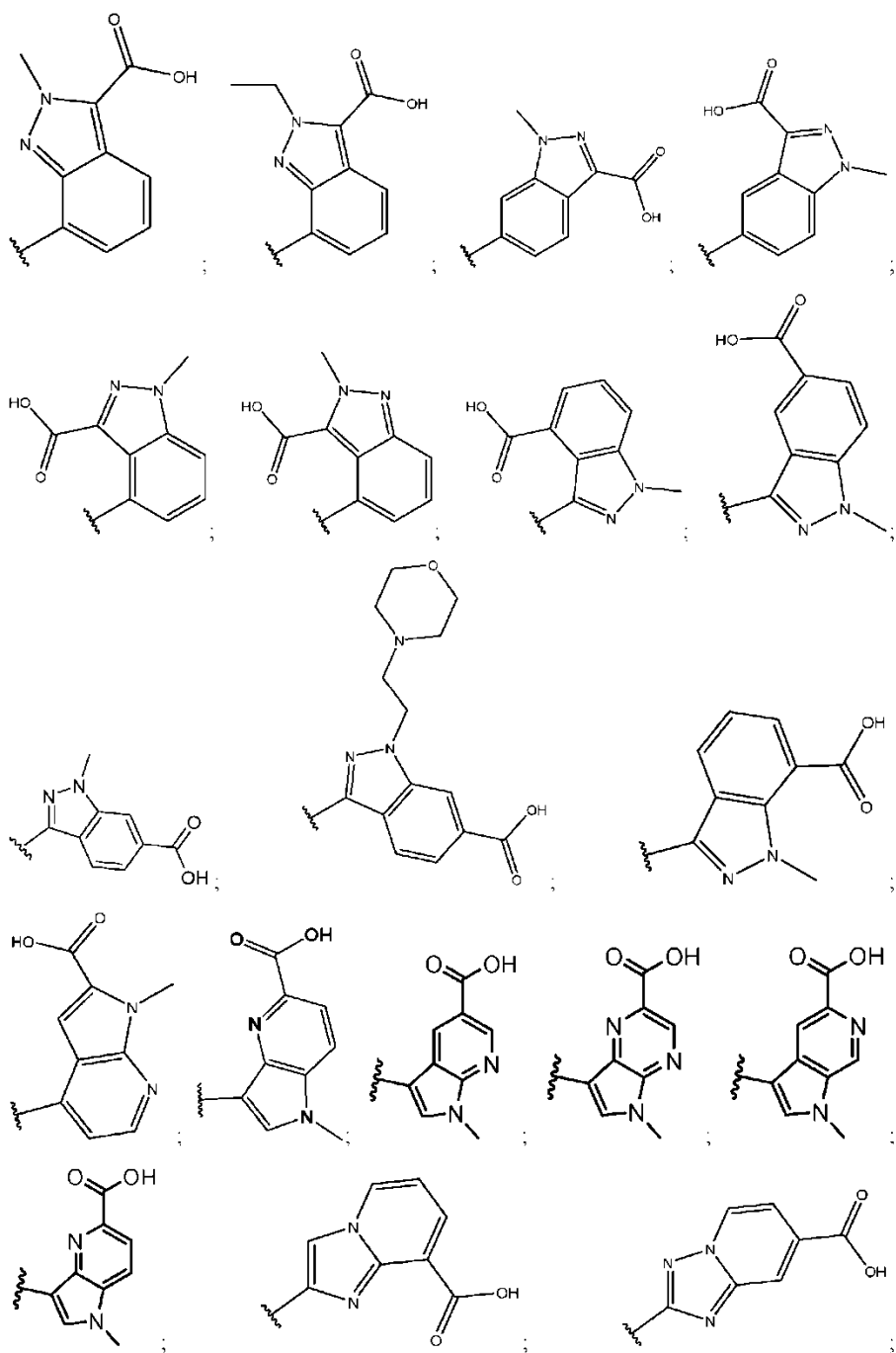


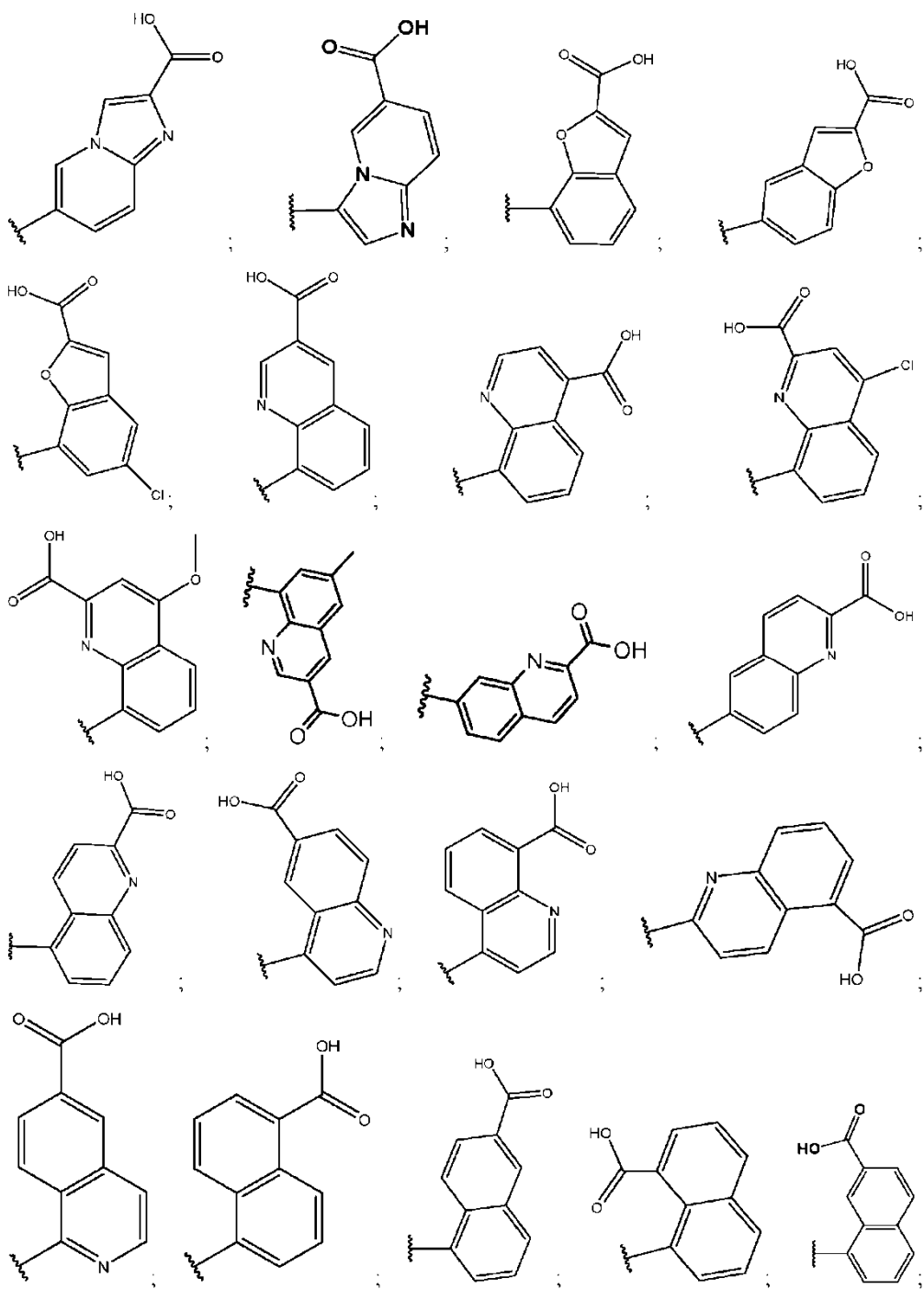


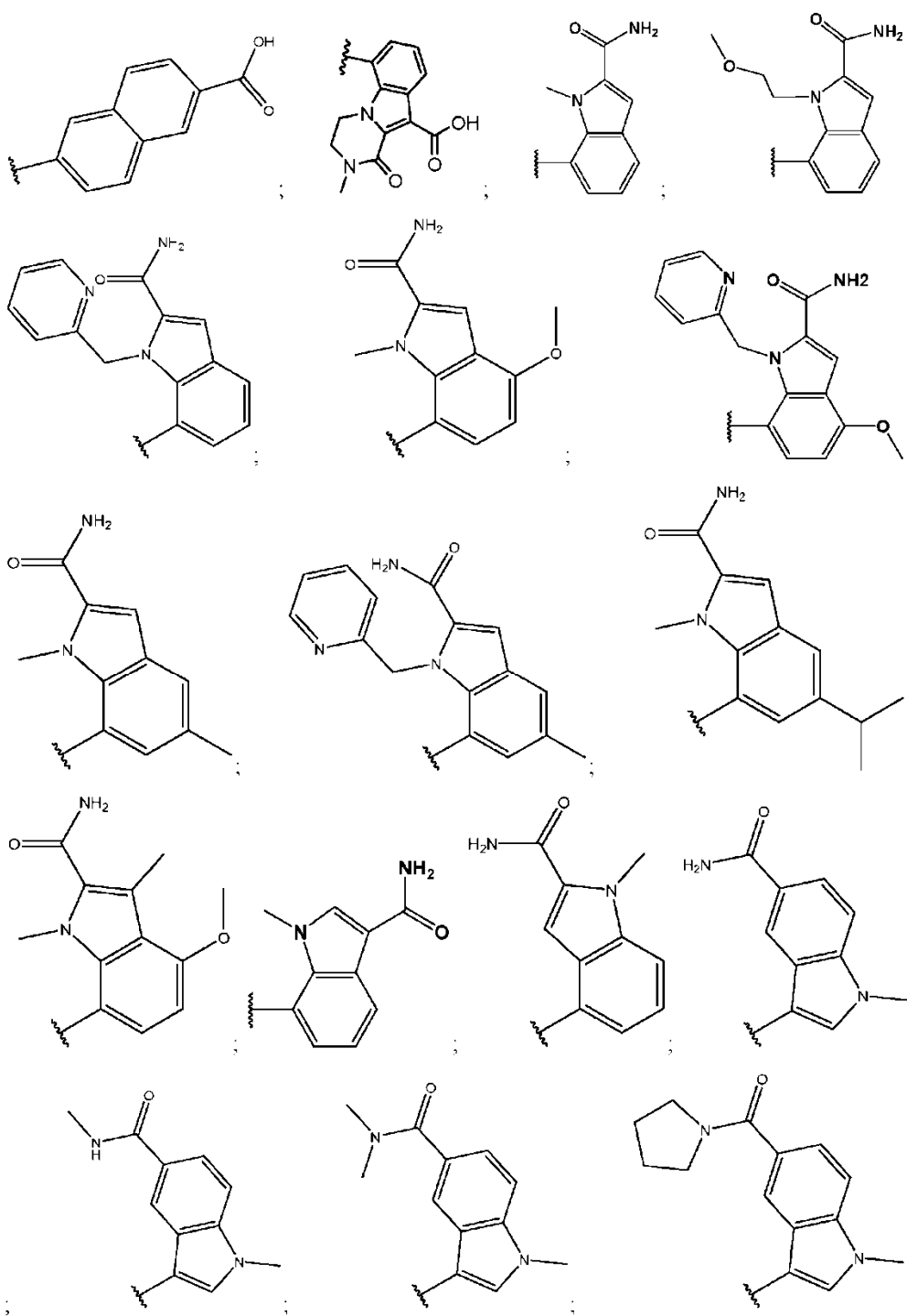


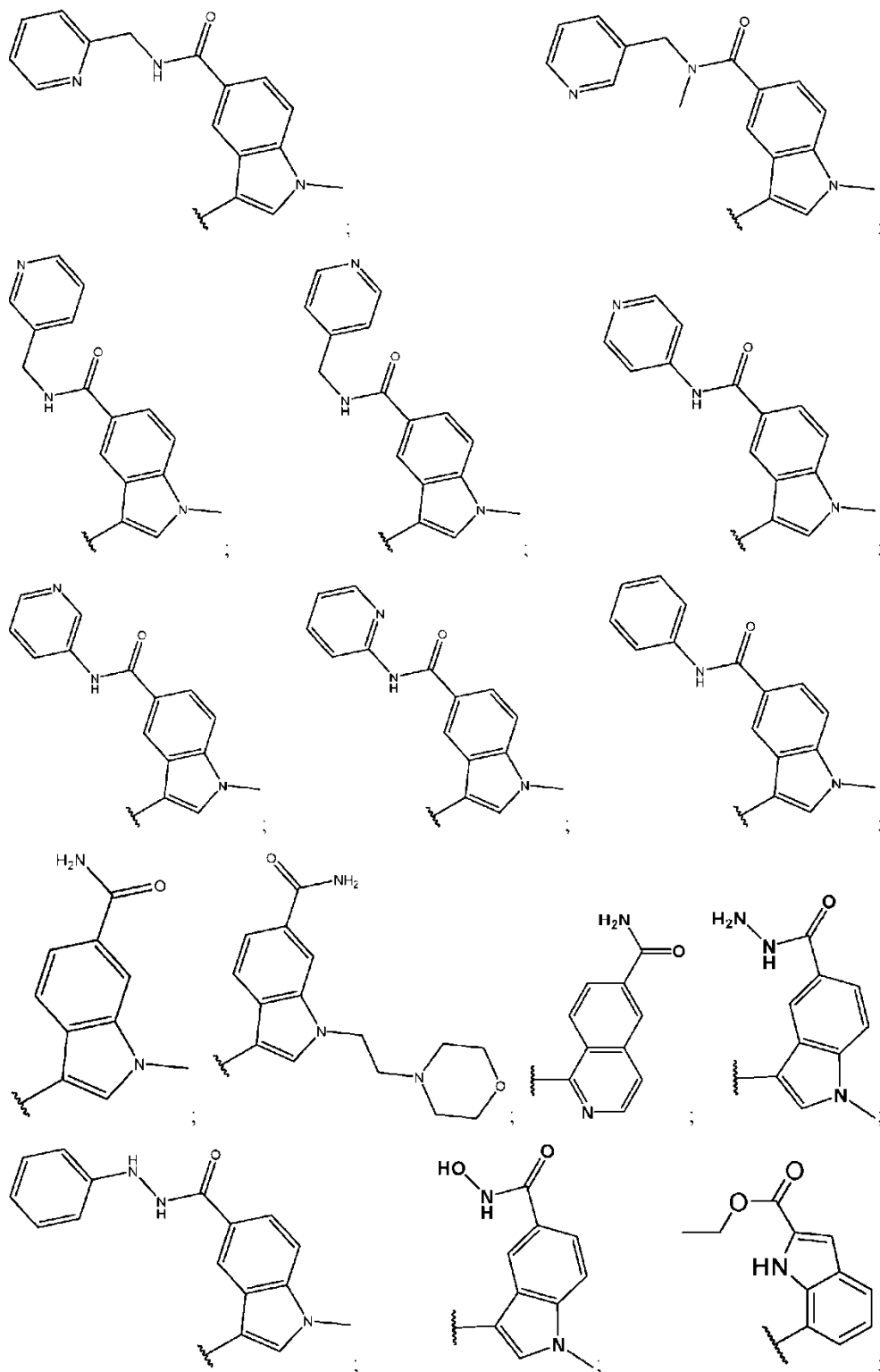


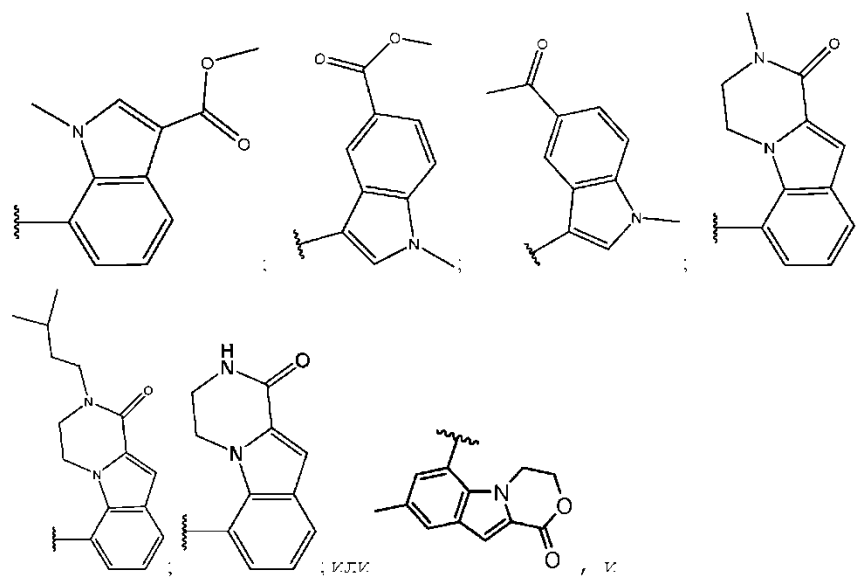




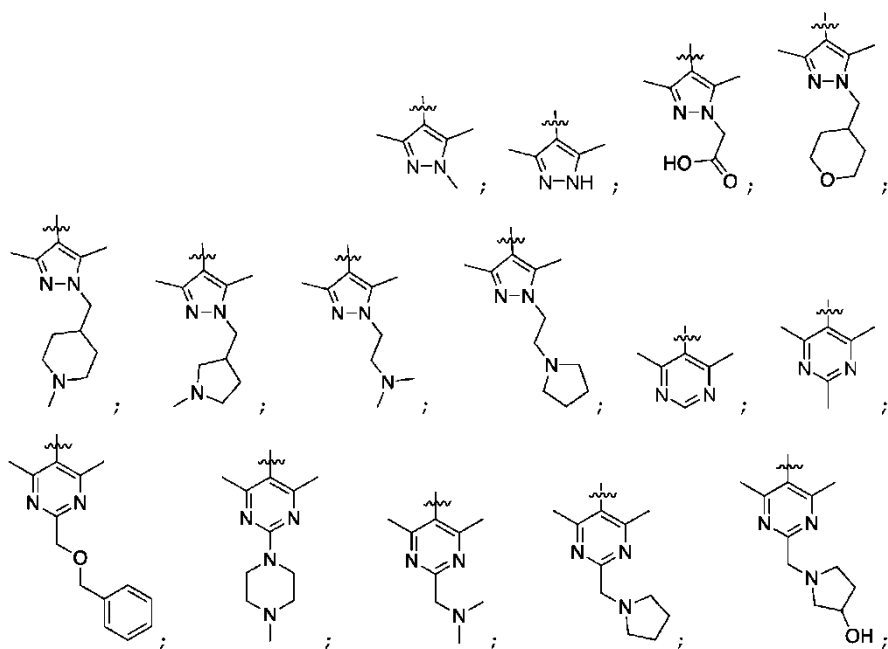


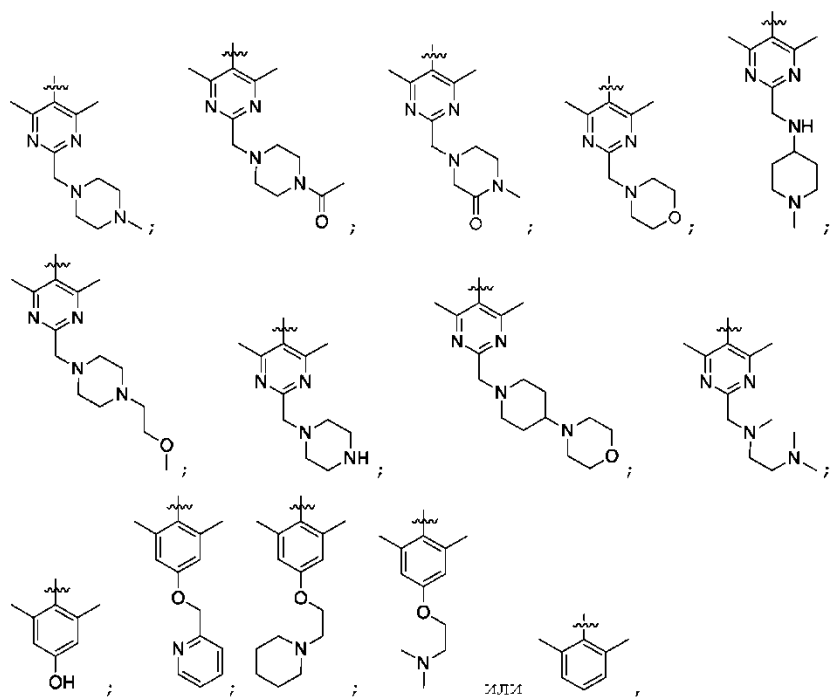






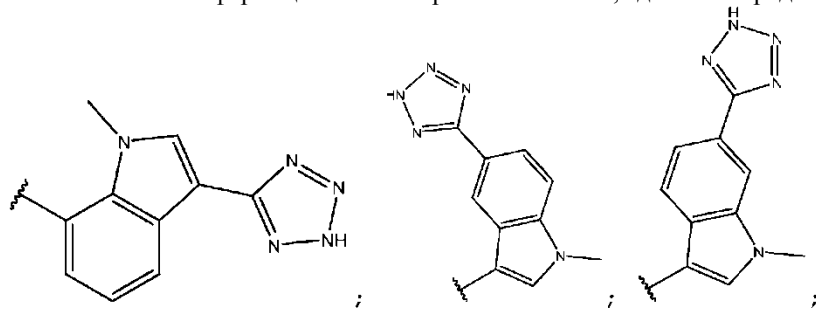
R⁷ представляет собой

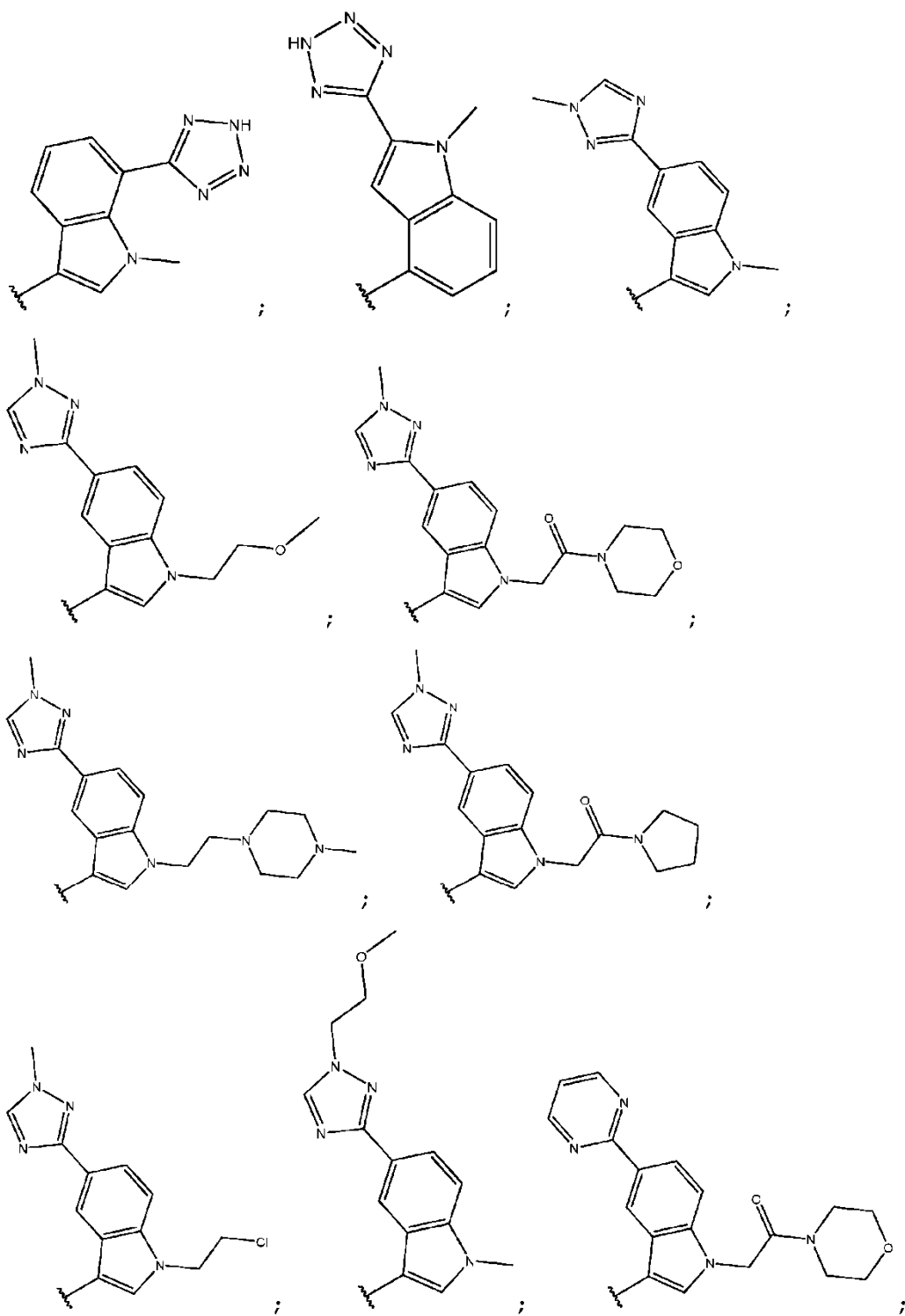


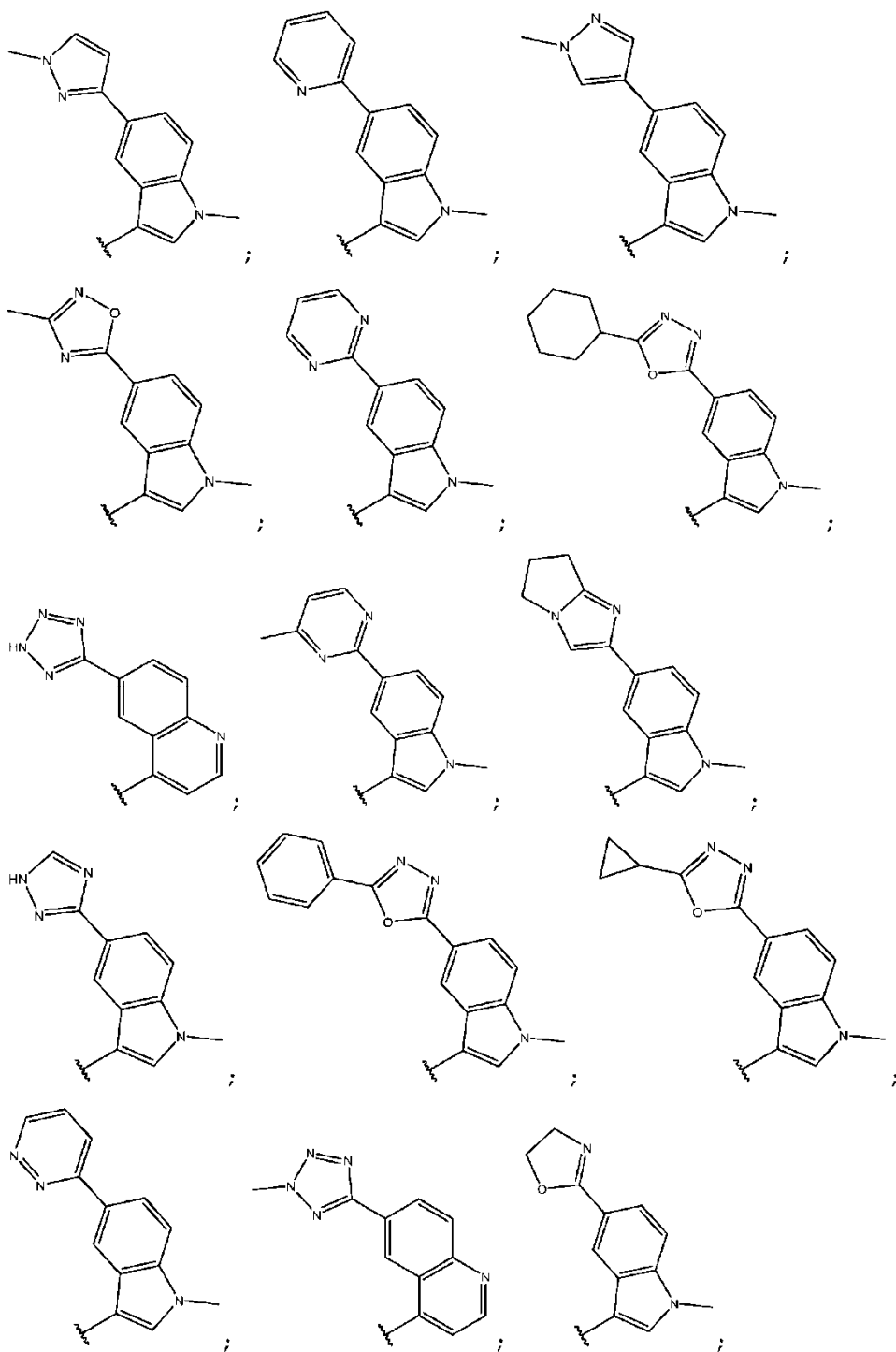


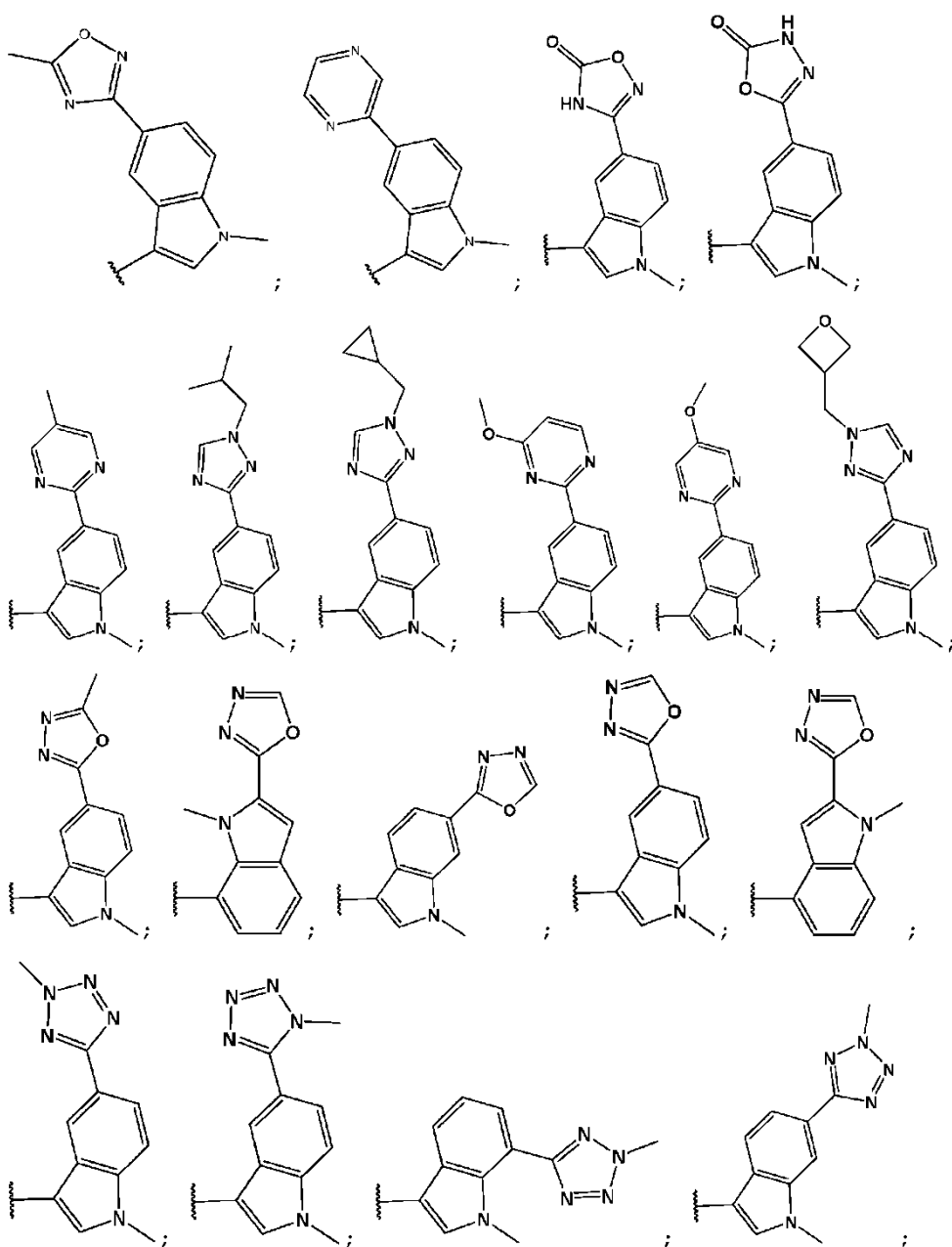
или его фармацевтически приемлемая соль.

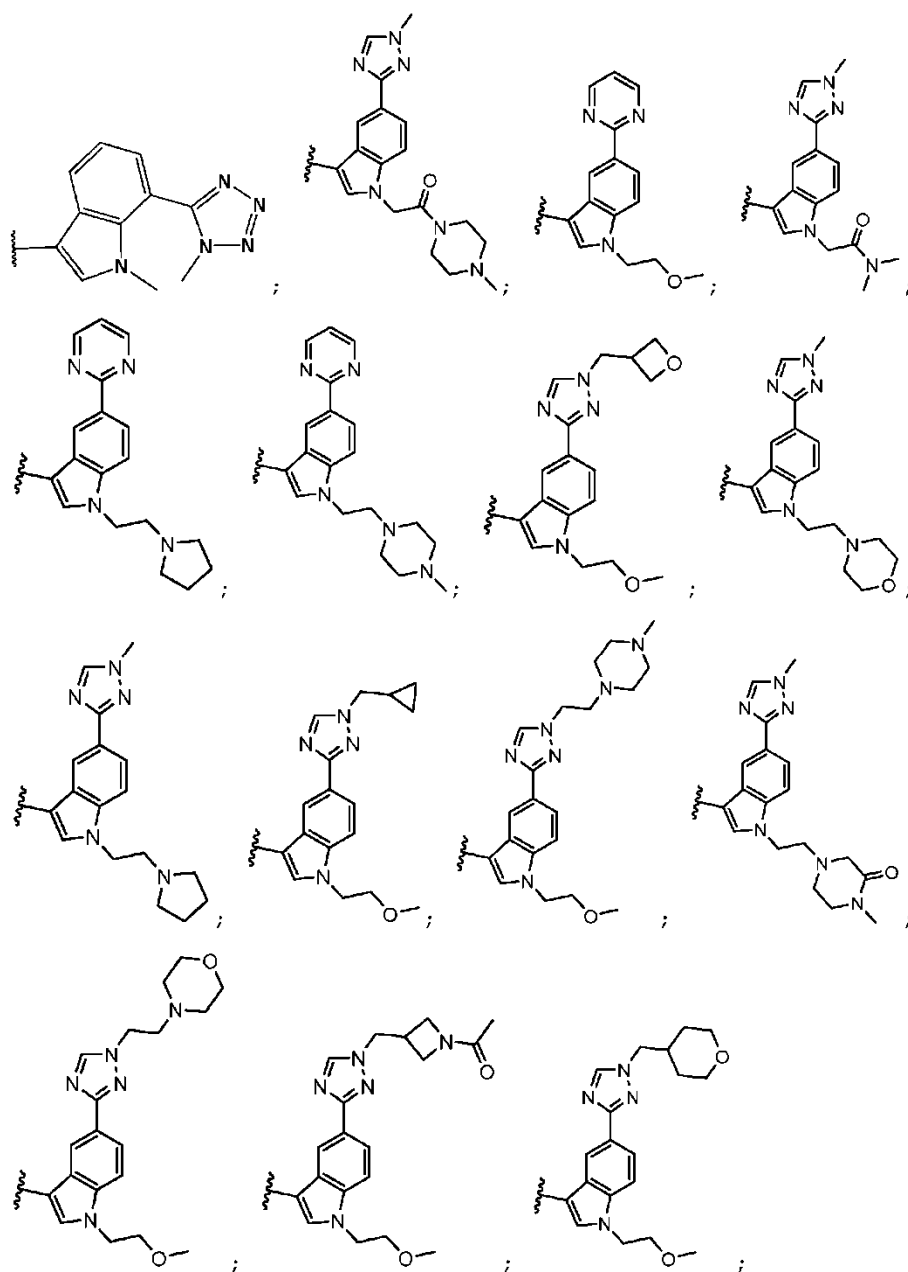
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^4-R^w представляет собой

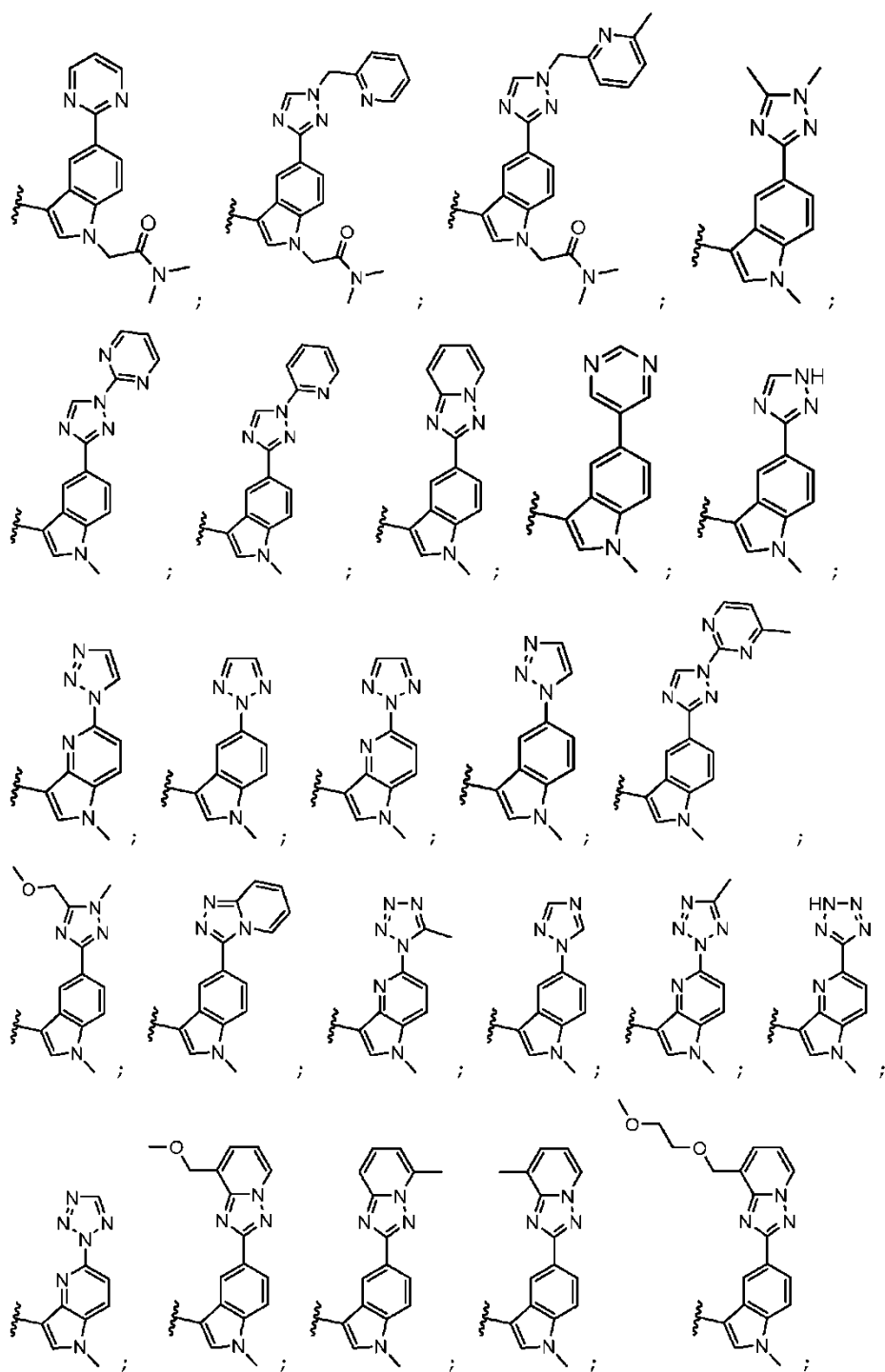


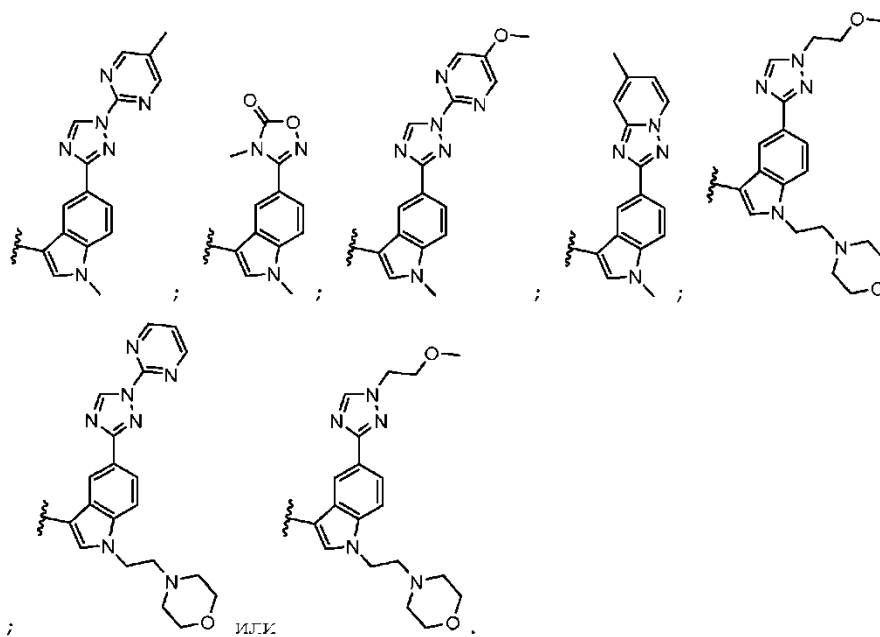




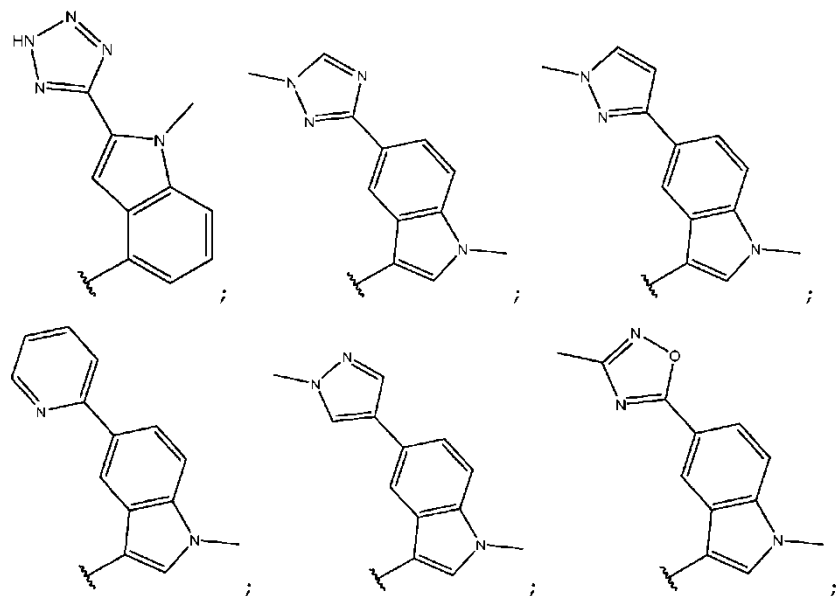


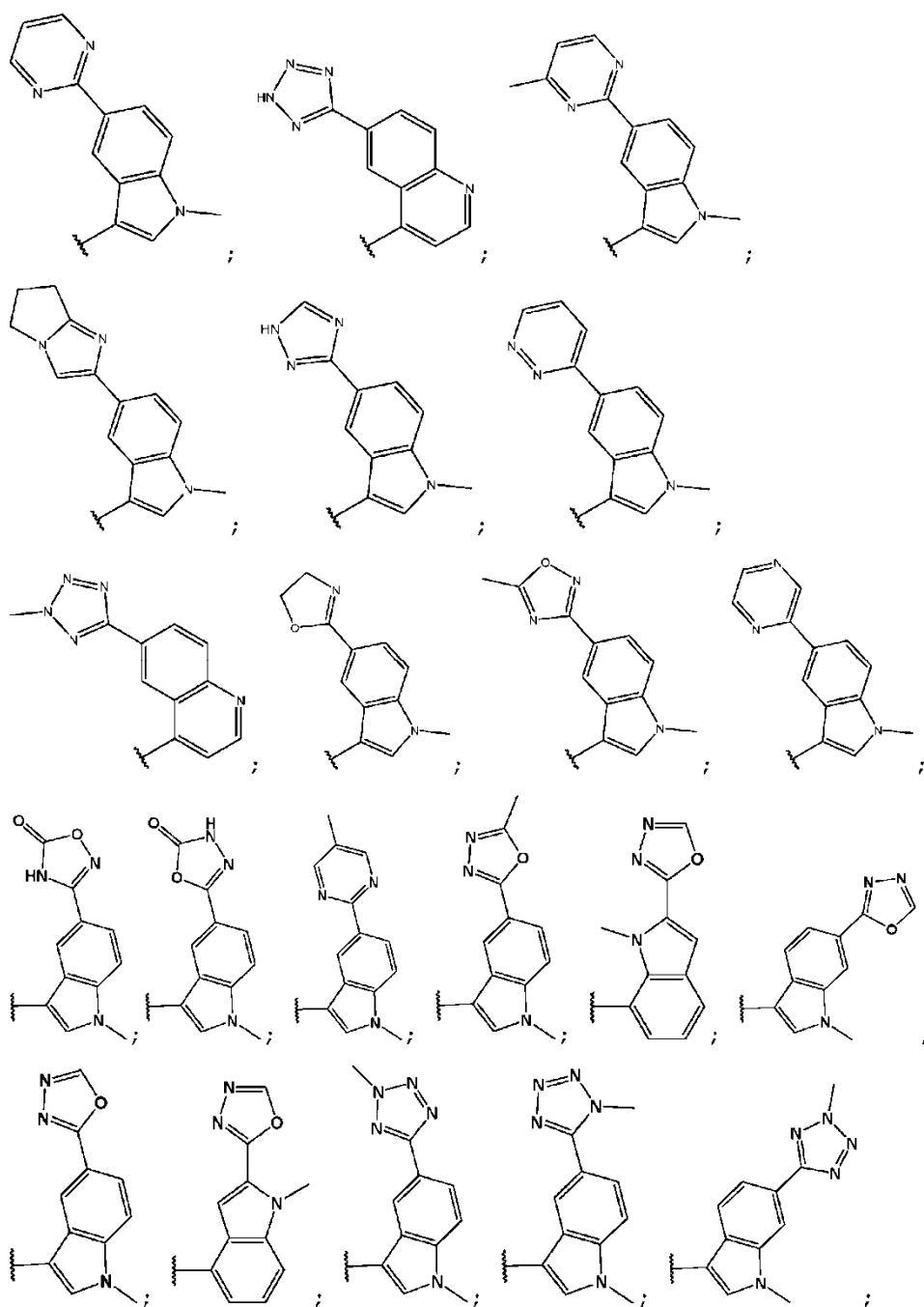


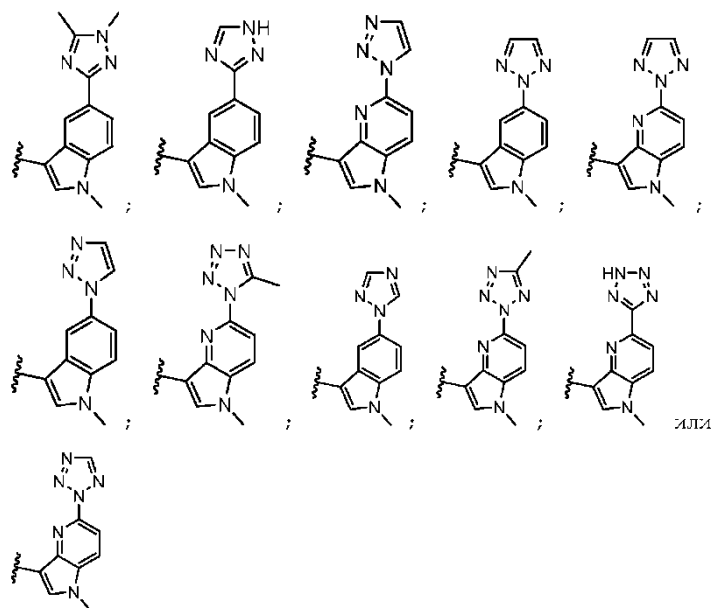




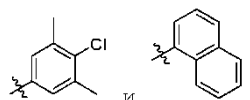
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^4-R^w представляет собой







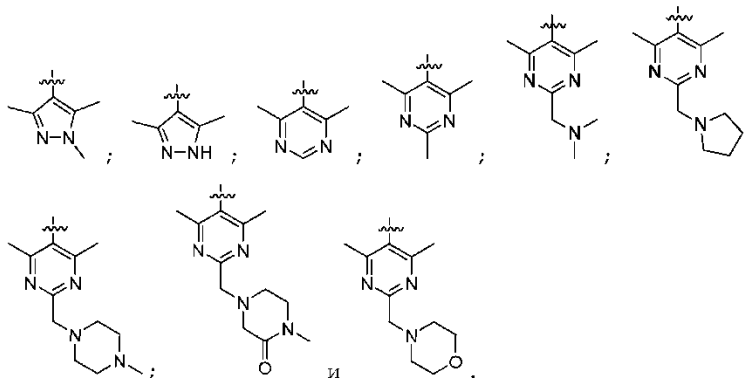
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из



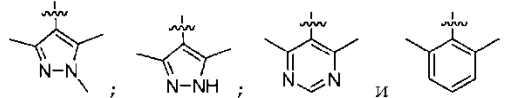
5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой



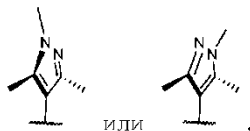
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 выбран из



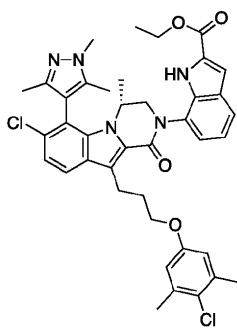
7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 выбран из



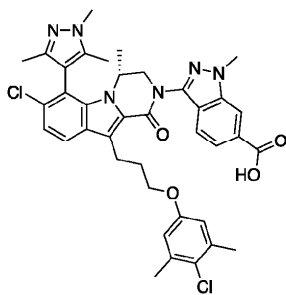
8. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой



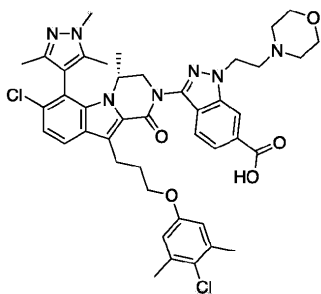
9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



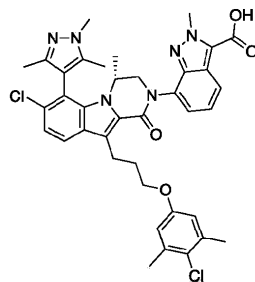
I-1,



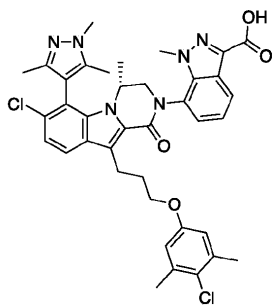
I-48,



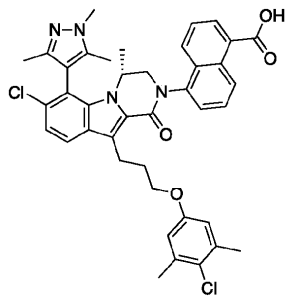
I-50,



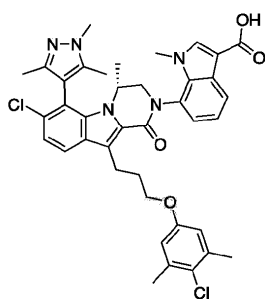
I-54,



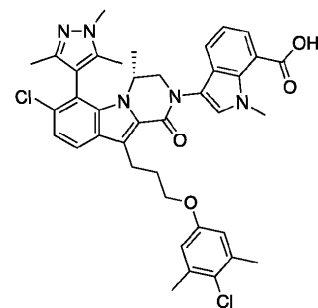
I-59,



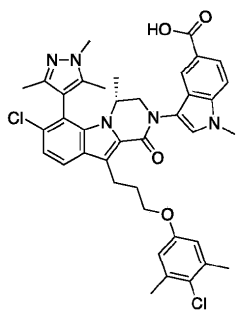
I-63,



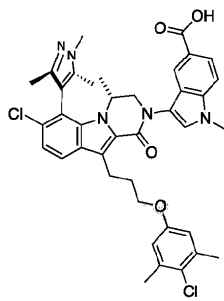
I-69,



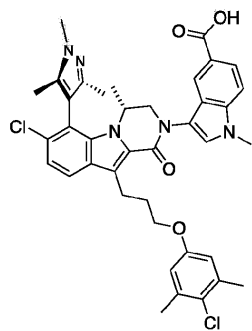
I-75,



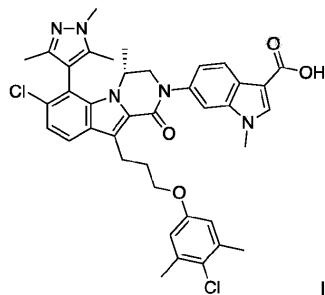
I-76,



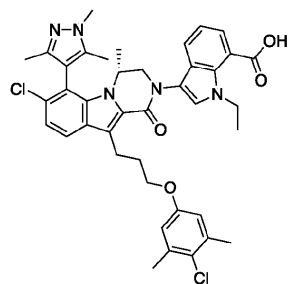
I-77,



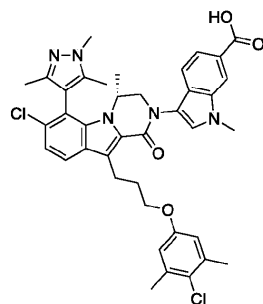
I-78,



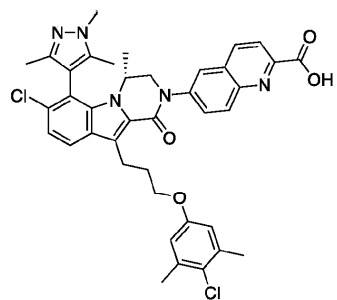
I-79,



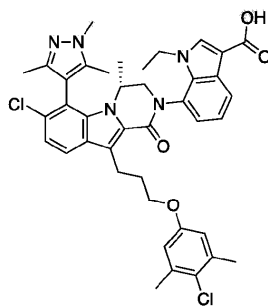
I-83,



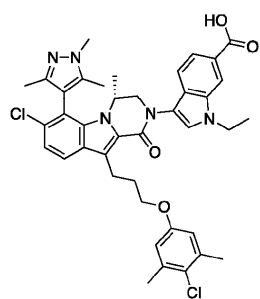
I-88,



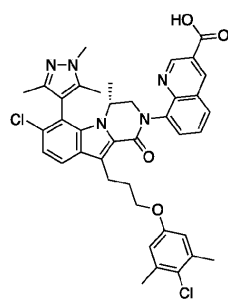
I-102,



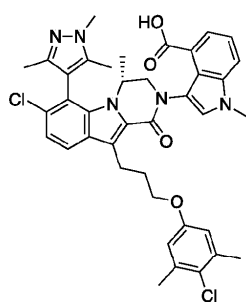
I-103,



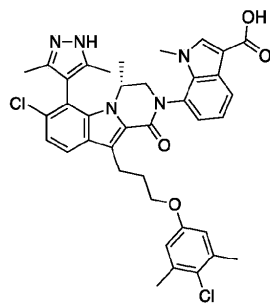
I-104,



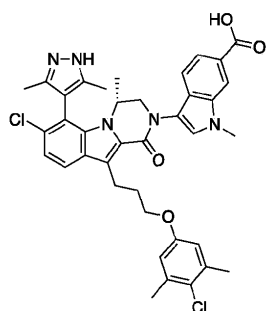
I-105,



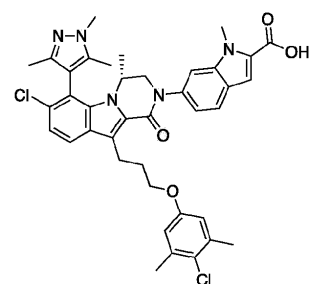
I-106,



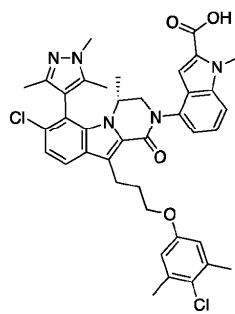
I-108,



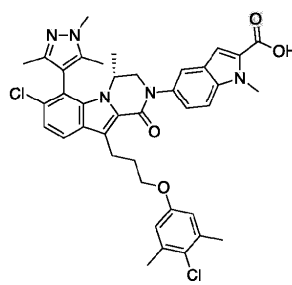
I-109,



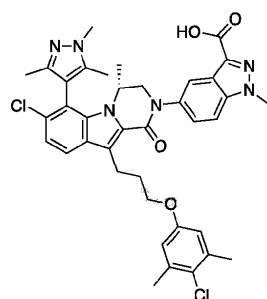
I-110,



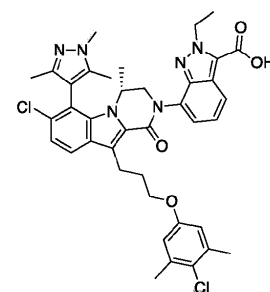
I-113,



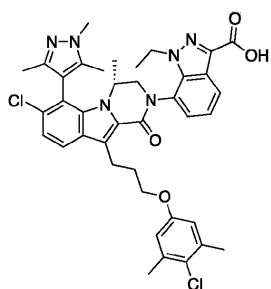
I-114,



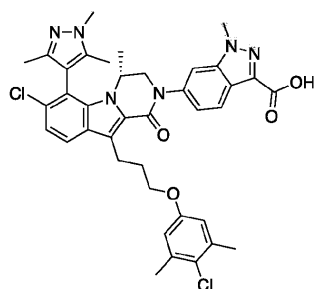
I-116,



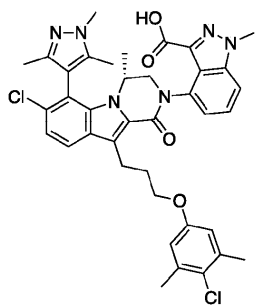
I-117,



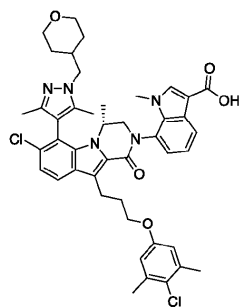
I-118,



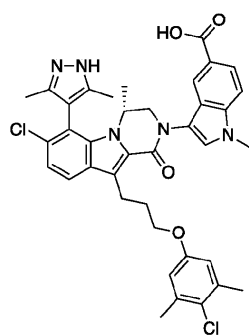
I-121,



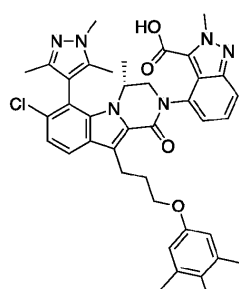
I-125,



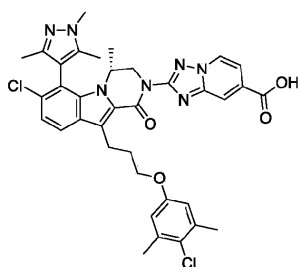
I-128,



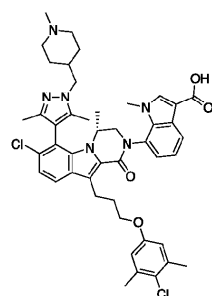
I-129,



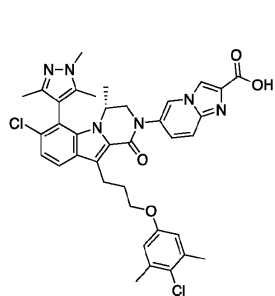
I-132,



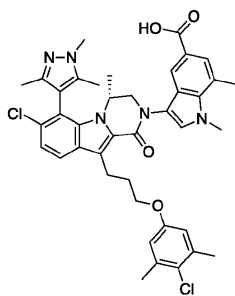
I-135,



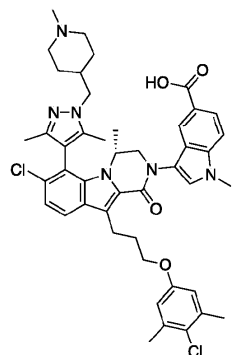
I-137,



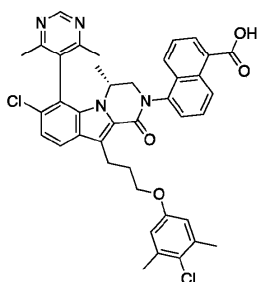
I-139,



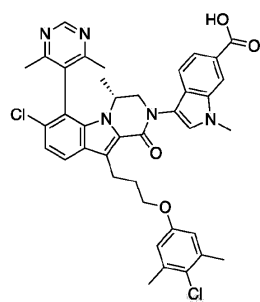
I-145,



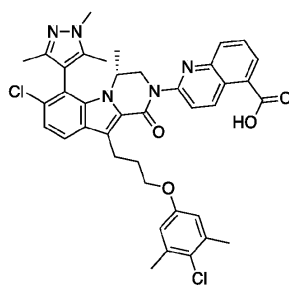
I-146,



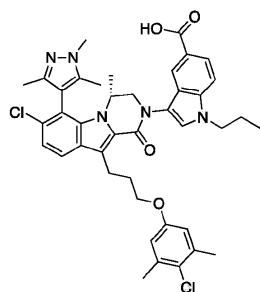
I-148,



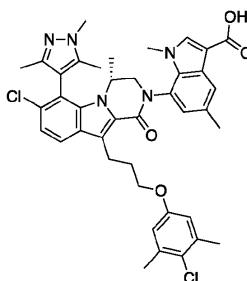
I-153,



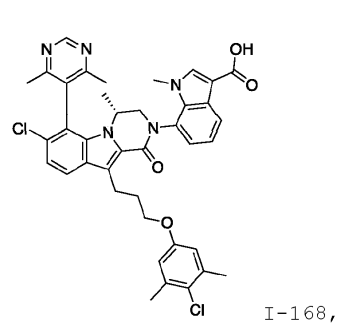
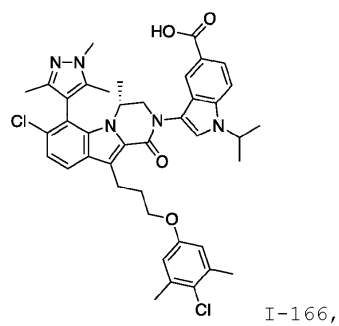
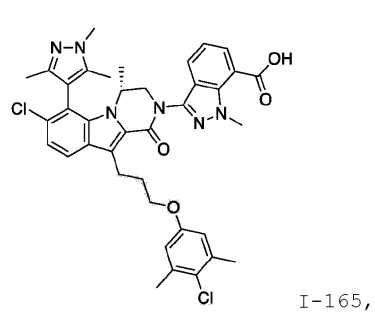
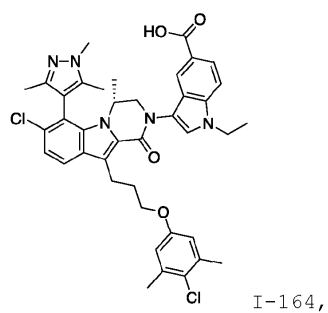
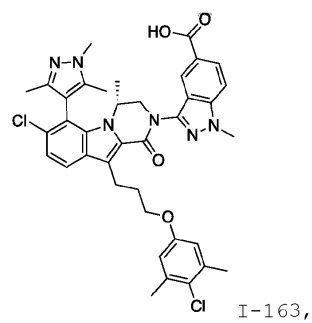
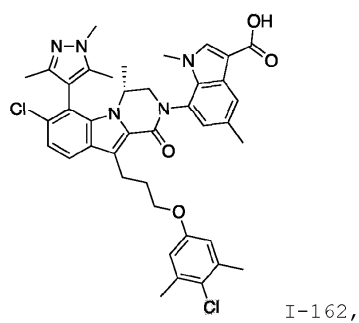
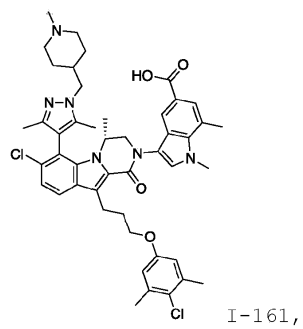
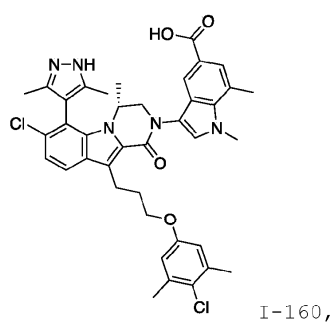
I-157,

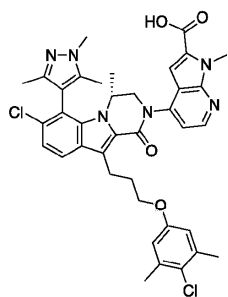


I-158,

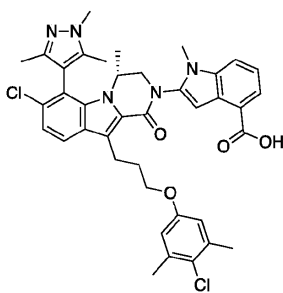


I-159,

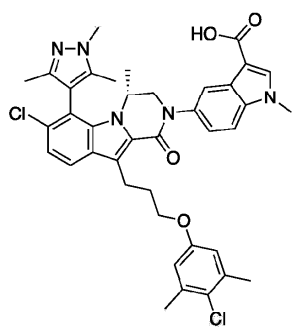




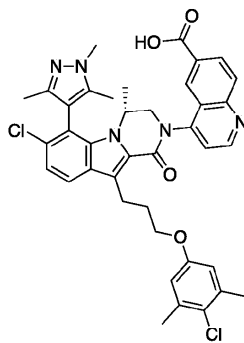
I-169,



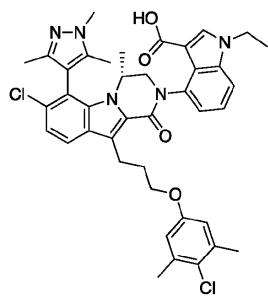
I-170,



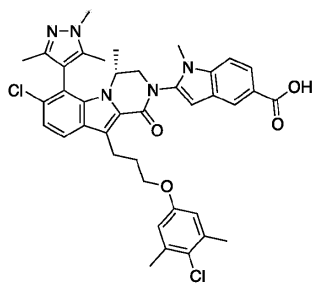
I-171,



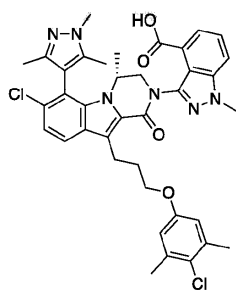
I-172,



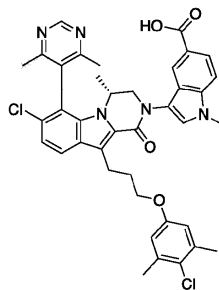
I-173,



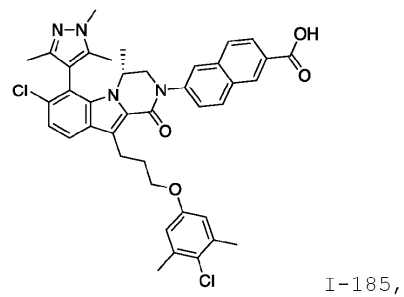
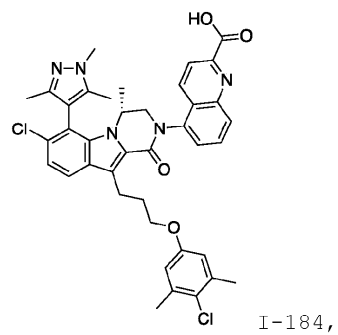
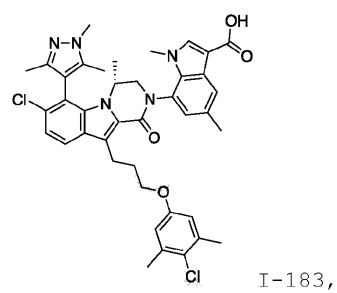
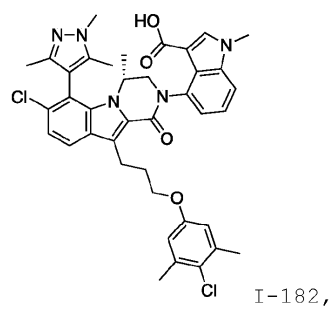
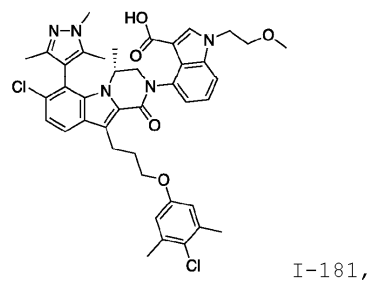
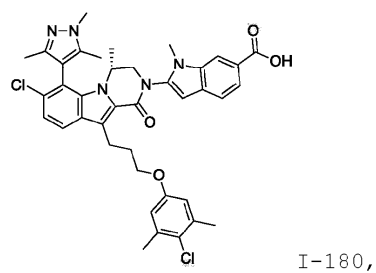
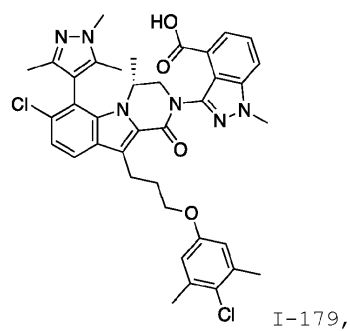
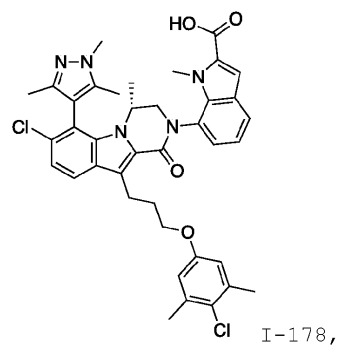
I-174,

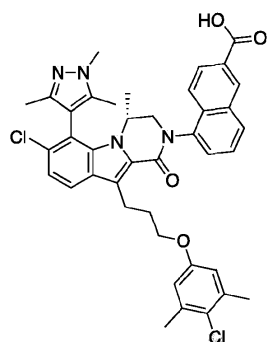


I-175,

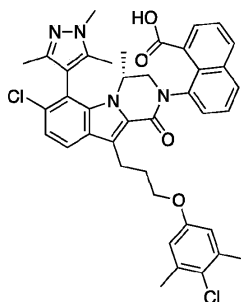


I-177,

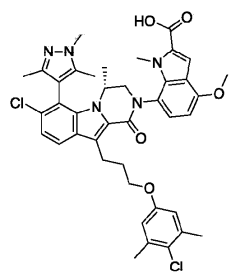




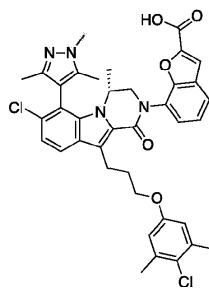
I-186,



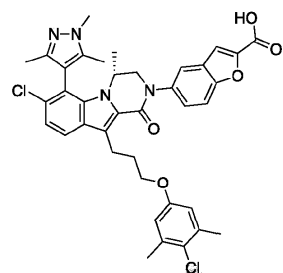
I-191,



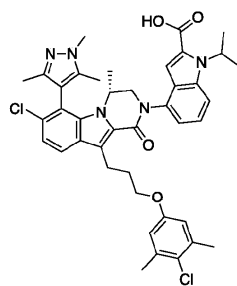
I-192,



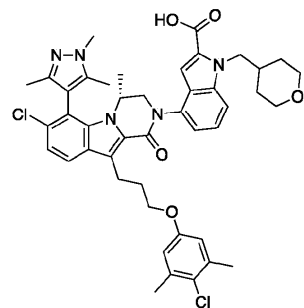
I-194,



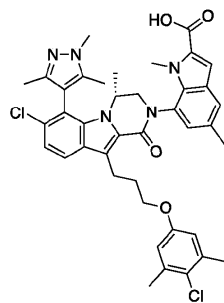
I-196,



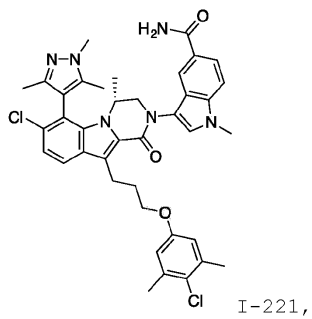
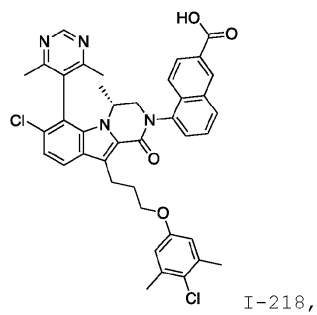
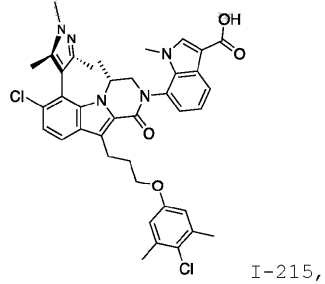
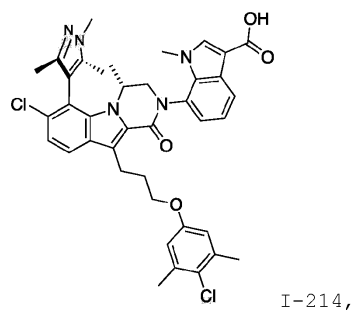
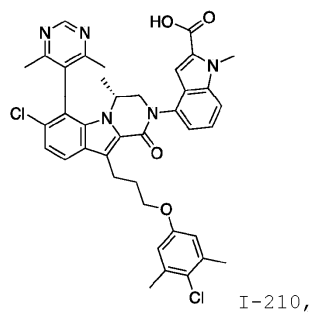
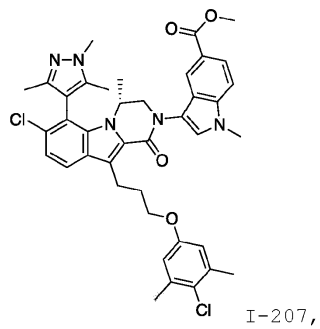
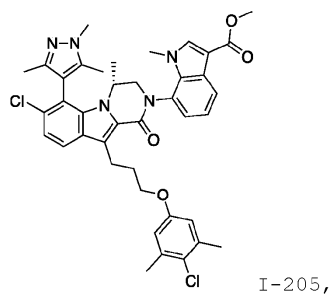
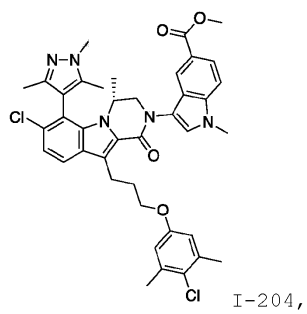
I-197,

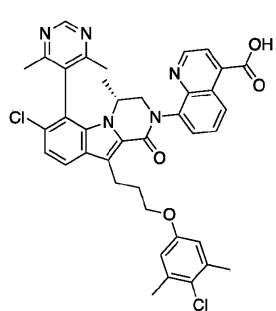


I-198,

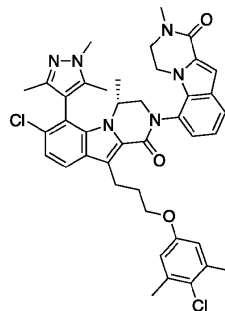


I-201,

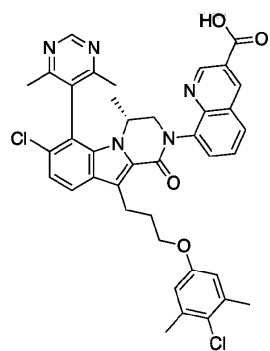




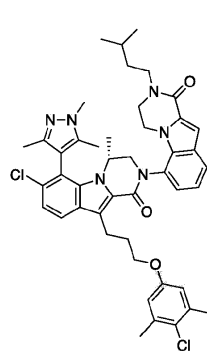
I-225,



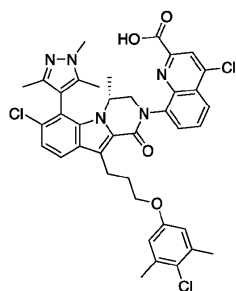
I-226,



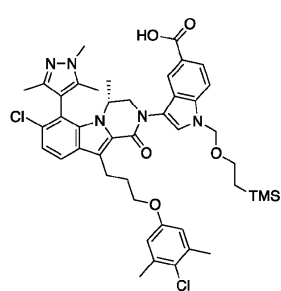
I-227,



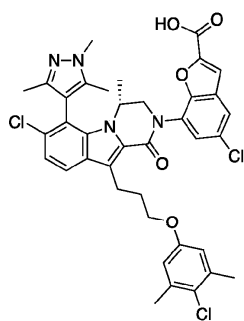
I-229,



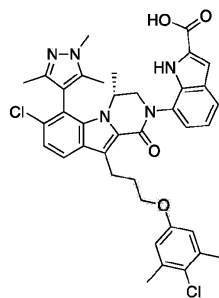
I-230,



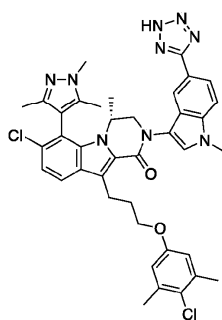
I-231,



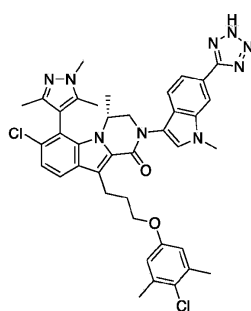
I-232,



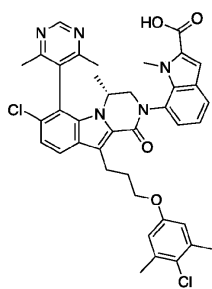
I-233,



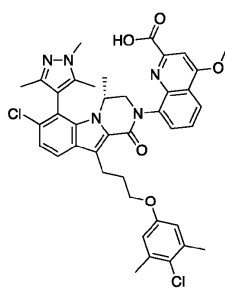
I-235,



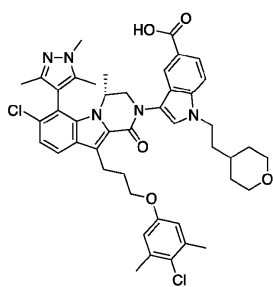
I-236,



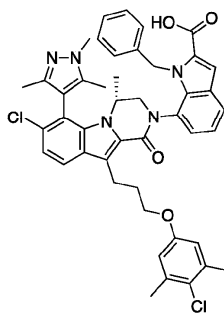
I-238,



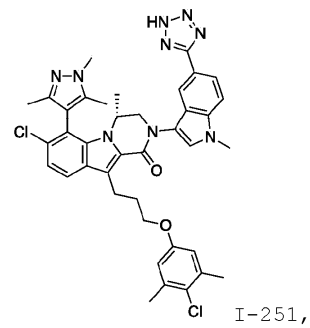
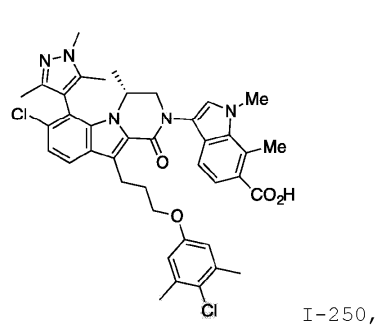
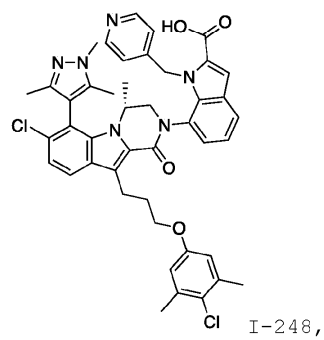
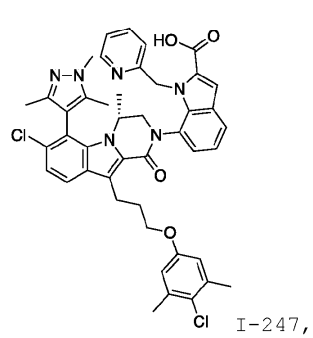
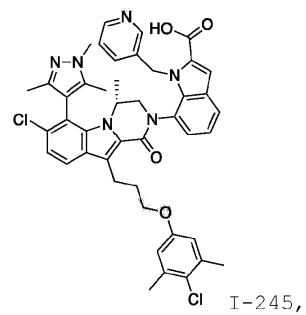
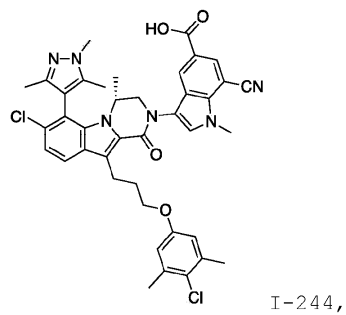
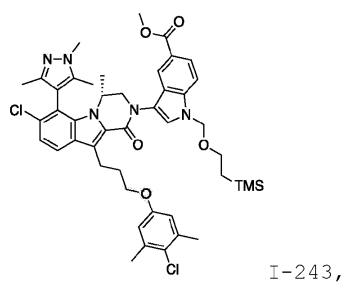
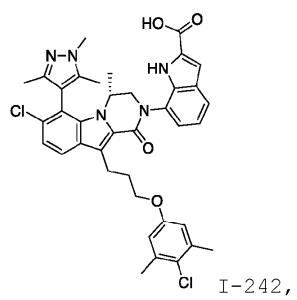
I-239,

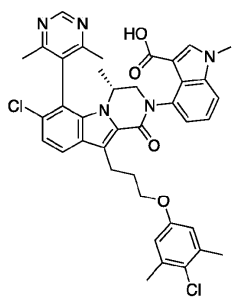


I-240,

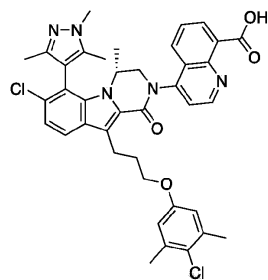


I-241,

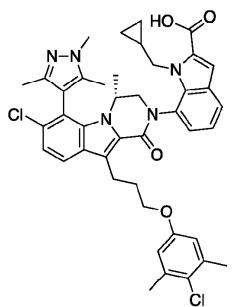




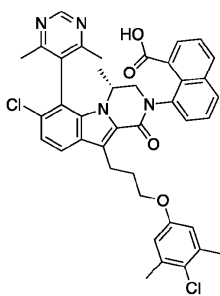
I-252,



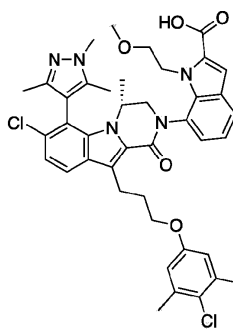
I-253,



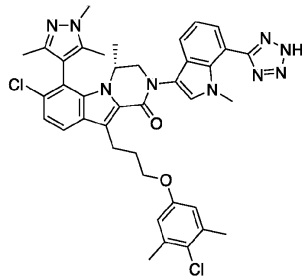
I-254,



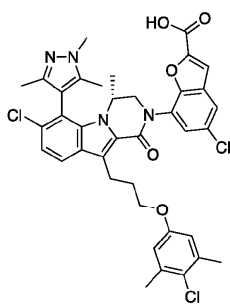
I-255,



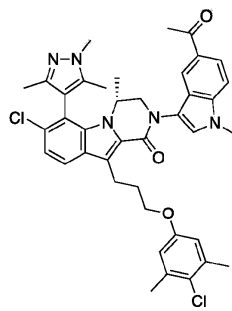
I-256,



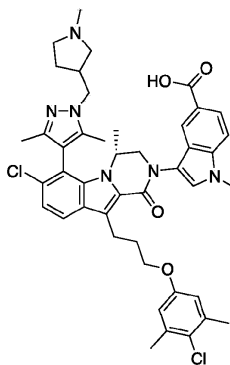
I-258,



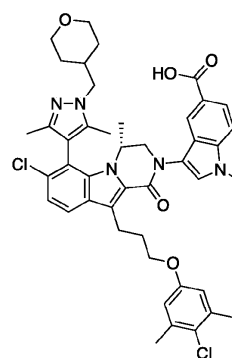
I-259,



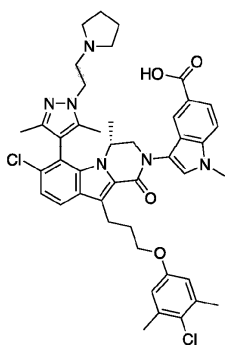
I-260,



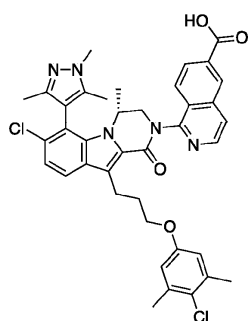
I-261,



I-262,

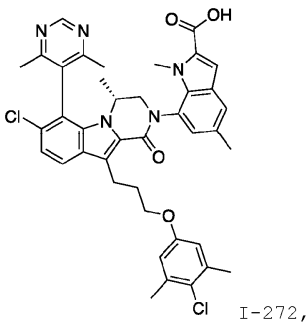
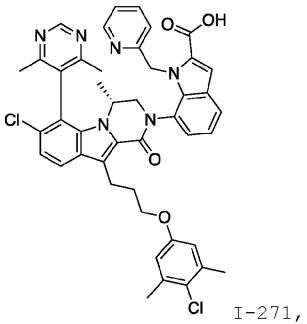
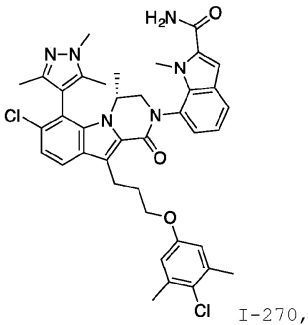
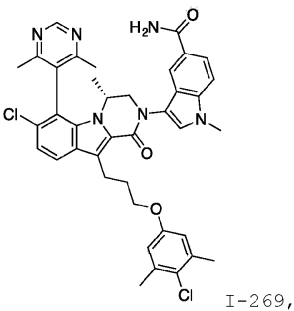
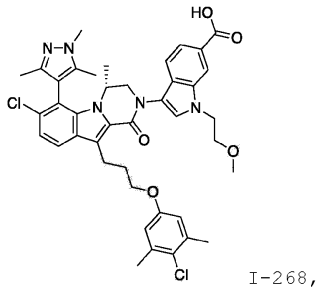
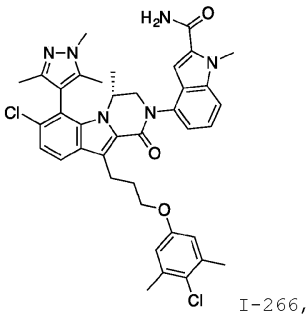


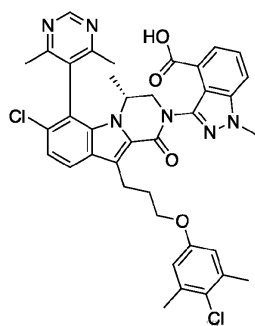
I-263,



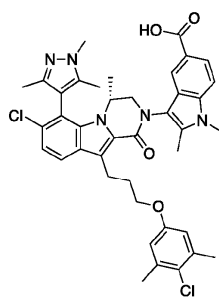
I-264,

038143

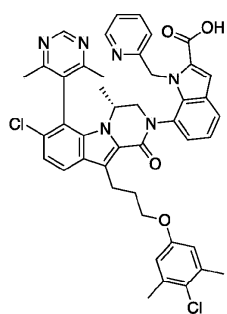




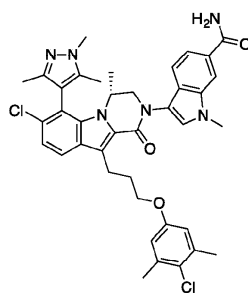
I-273,



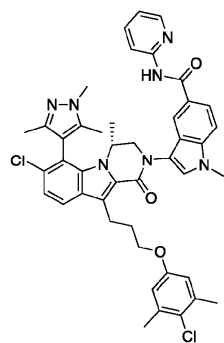
I-275,



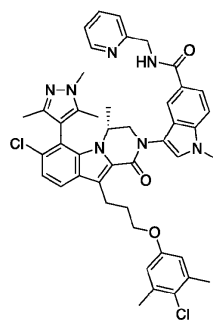
I-276,



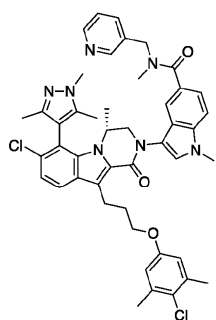
I-277,



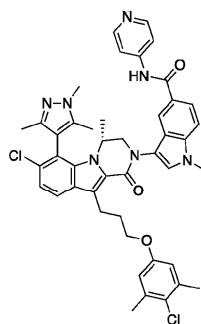
I-280,



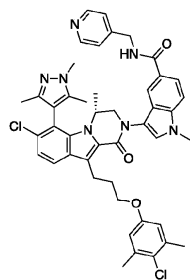
I-281,



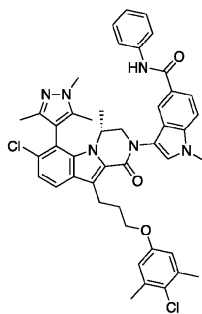
I-282,



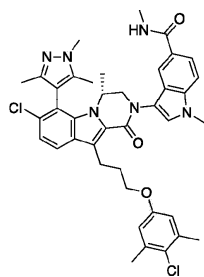
I-283,



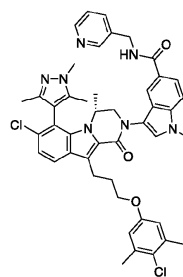
I-284,



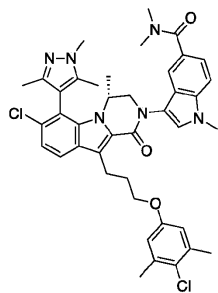
I-285,



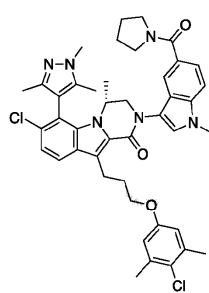
I-286,



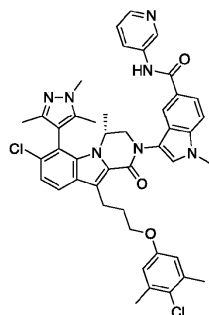
I-287,



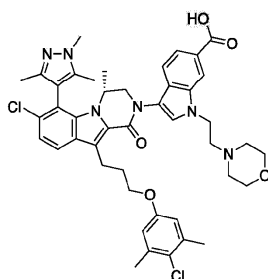
I-289,



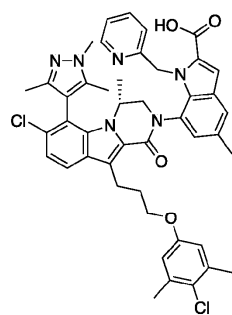
I-290,



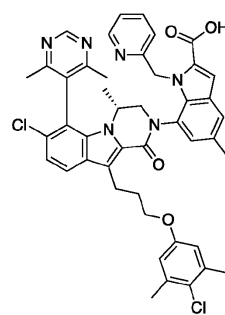
I-291,



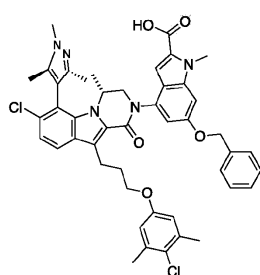
I-292,



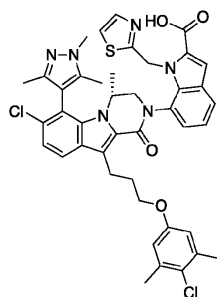
I-295,



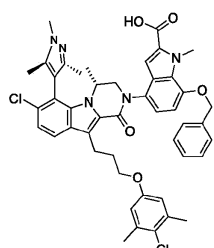
I-296,



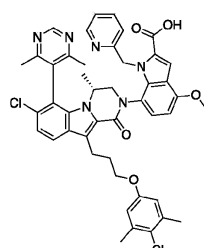
I-297,



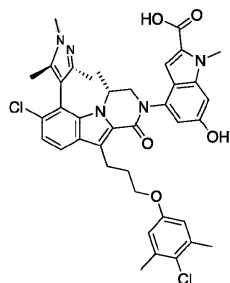
I-298,



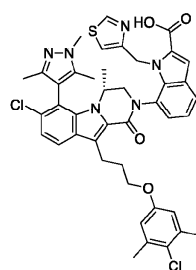
I-299,



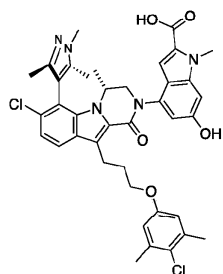
I-302,



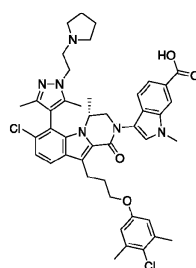
I-303,



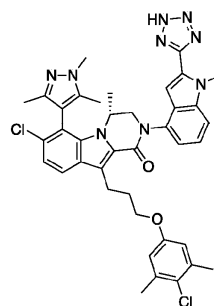
I-304,



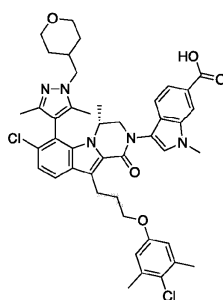
I-305,



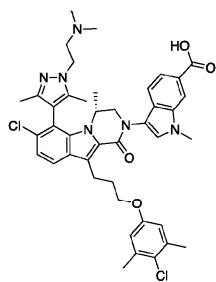
I-306,



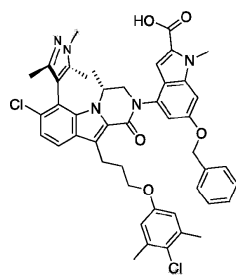
I-307,



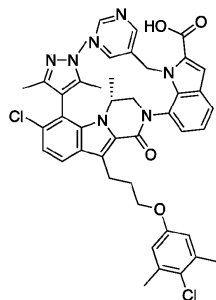
I-308,



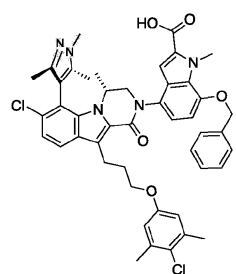
I-309,



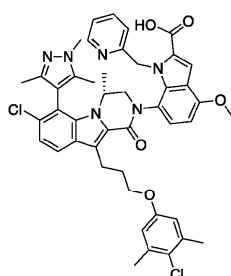
I-310,



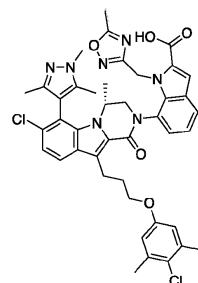
I-311,



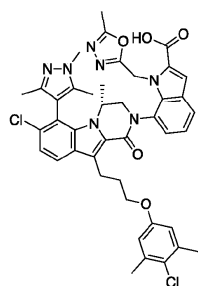
I-312,



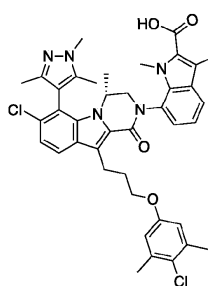
I-313,



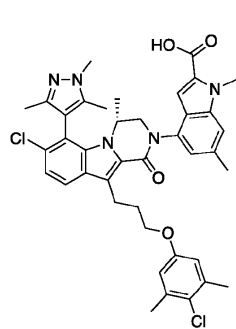
I-314,



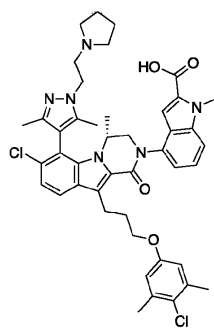
I-315,



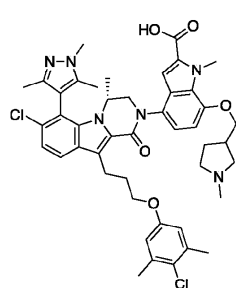
I-316,



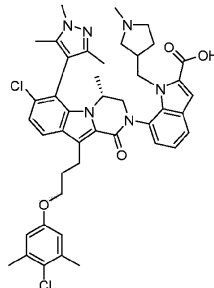
I-317,



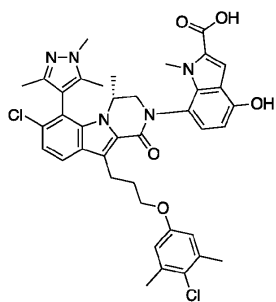
I-318,



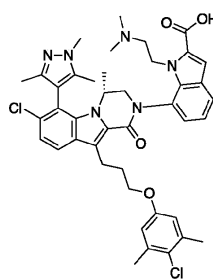
I-319,



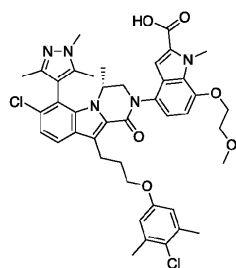
I-320,



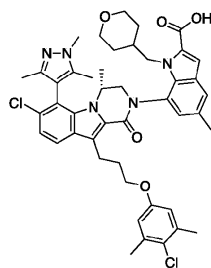
I-321,



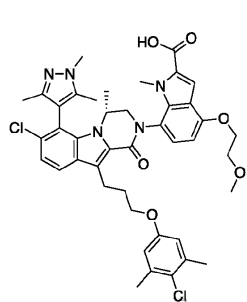
I-322,



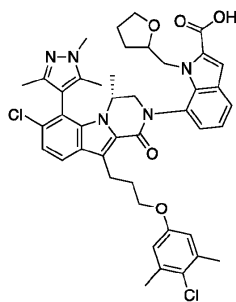
I-323,



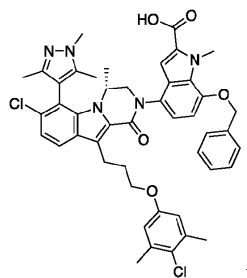
I-324,



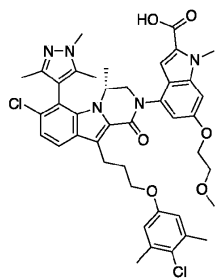
I-325,



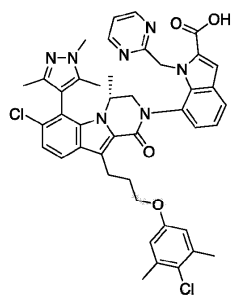
I-326,



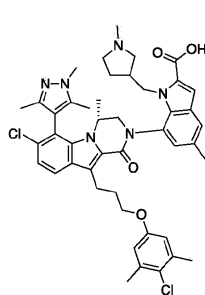
I-327,



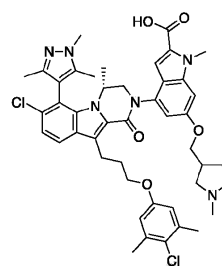
I-328,



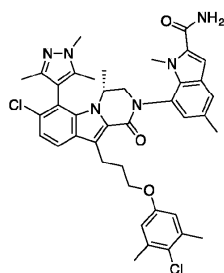
I-329,



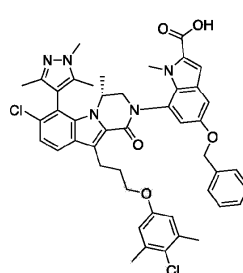
I-330,



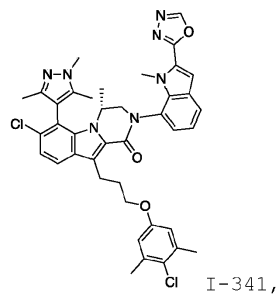
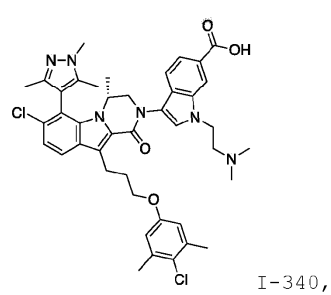
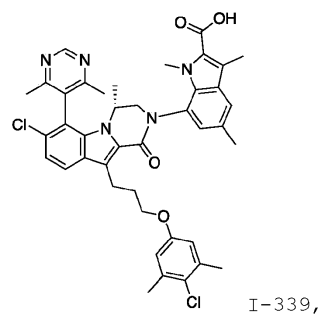
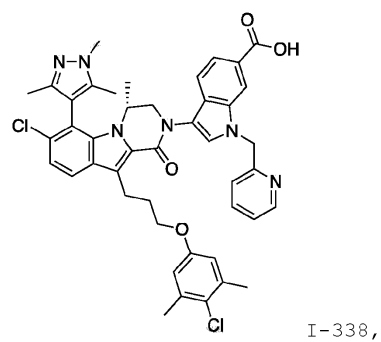
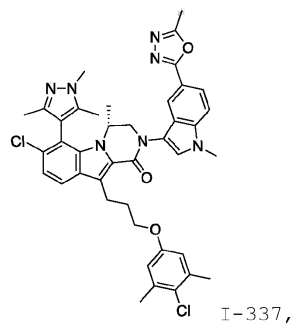
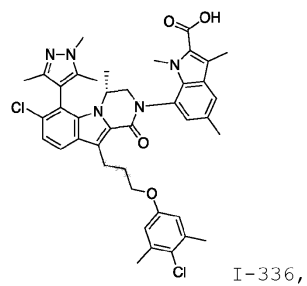
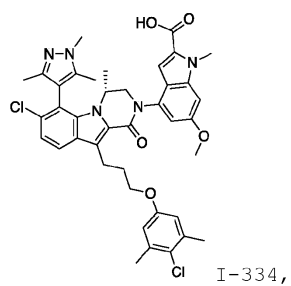
I-331,

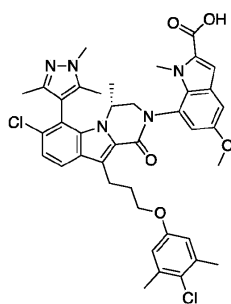


I-332,

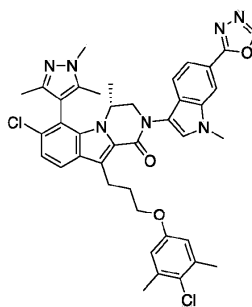


I-333,

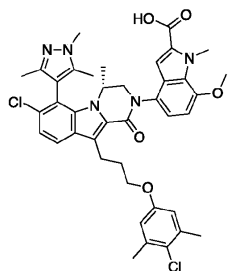




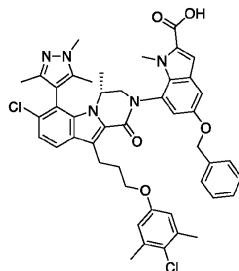
I-342,



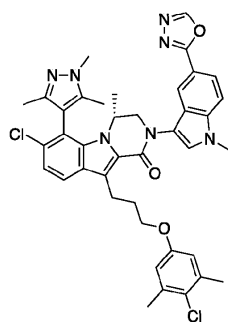
I-343,



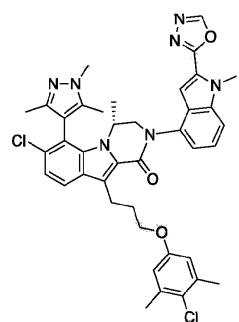
I-344,



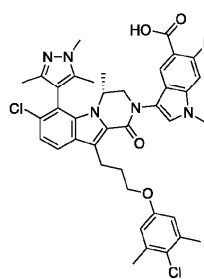
I-345,



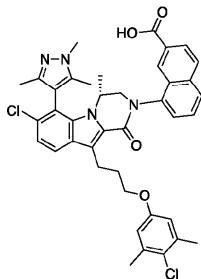
I-346,



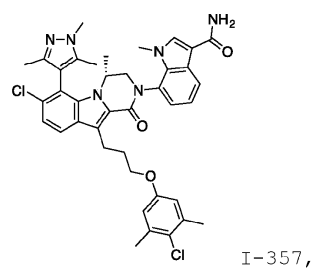
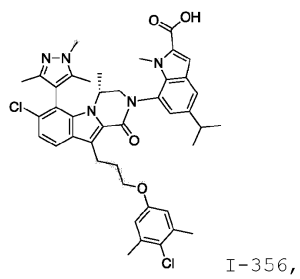
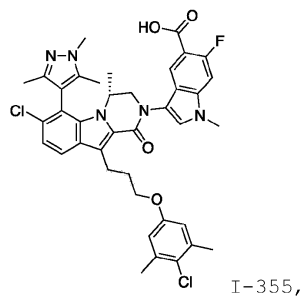
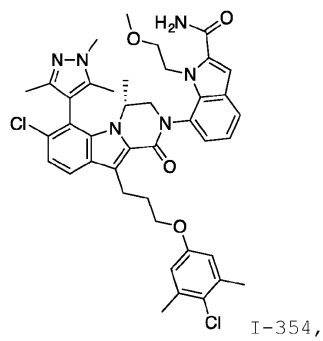
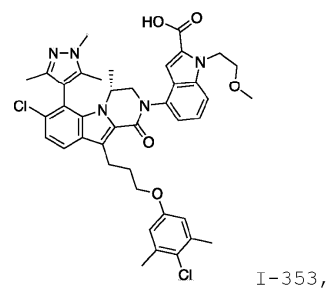
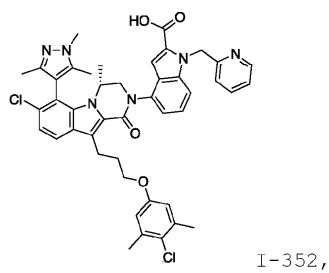
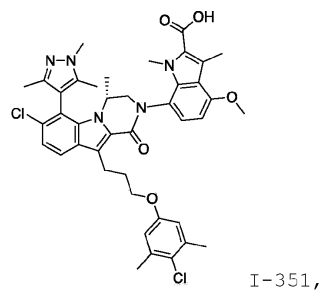
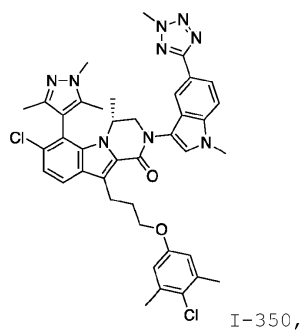
I-347,

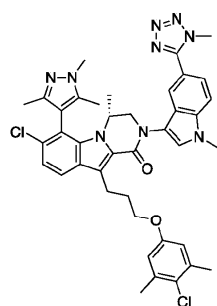


I-348,

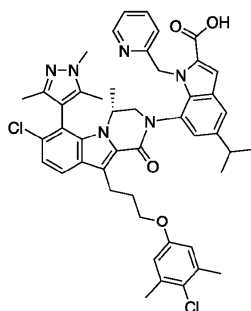


I-349,

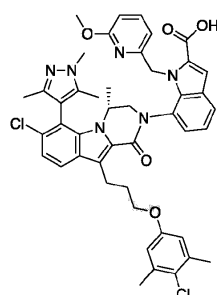




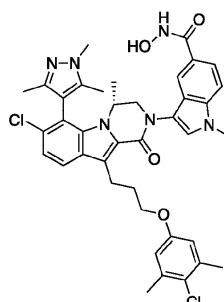
I-358,



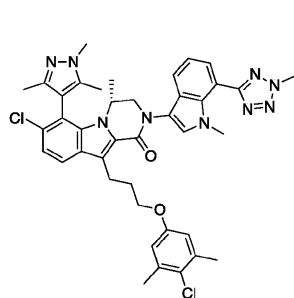
I-359,



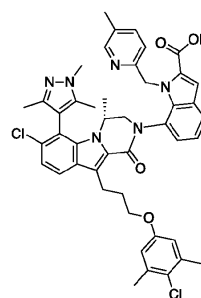
I-360,



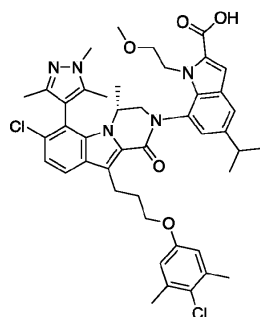
I-361,



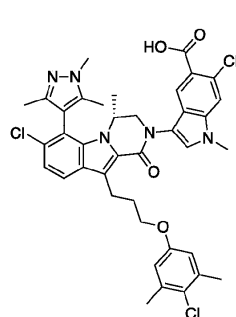
I-362,



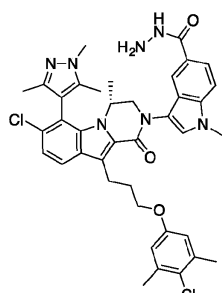
I-363,



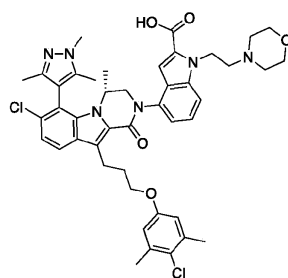
I-364,



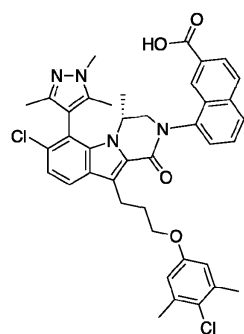
I-365,



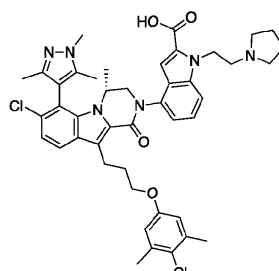
I-366,



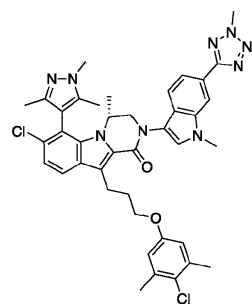
I-367,



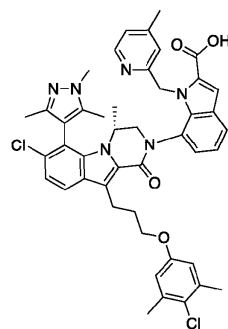
I-368,



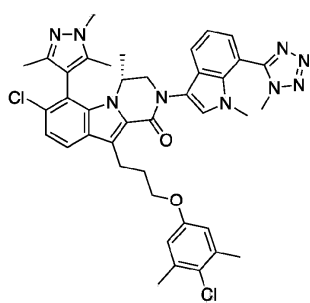
I-369,



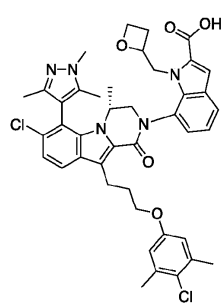
I-370,



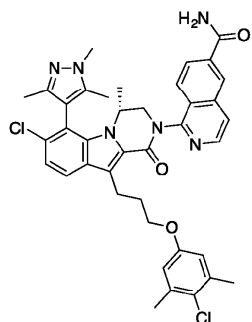
I-371,



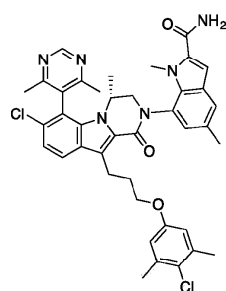
I-372,



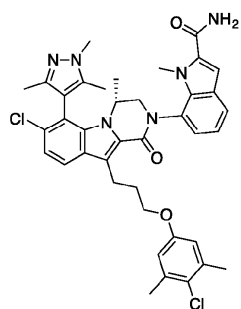
I-374,



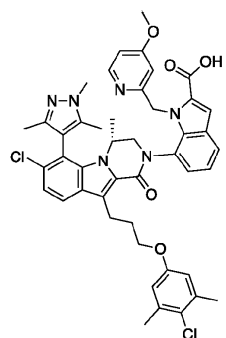
I-375,



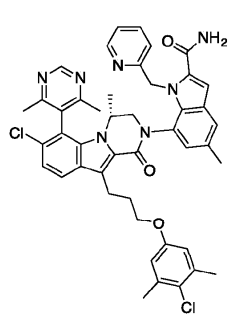
I-376,



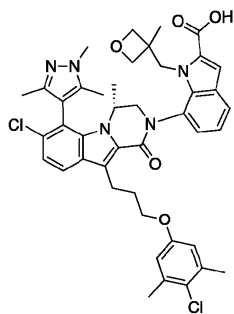
I-377,



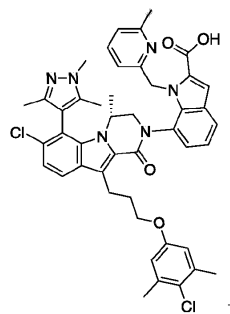
I-378,



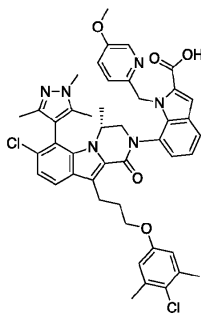
I-379,



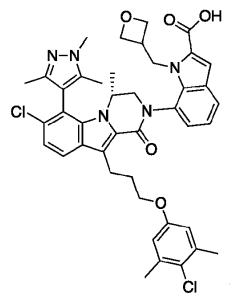
I-380,



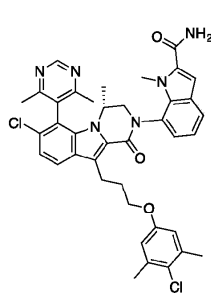
I-381,



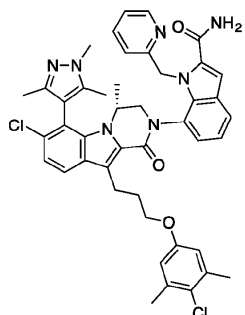
I-382,



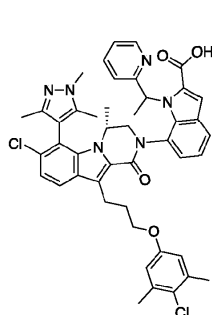
I-383,



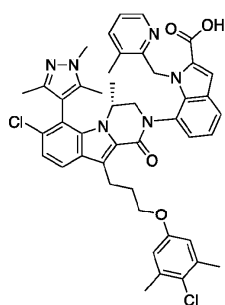
I-384,



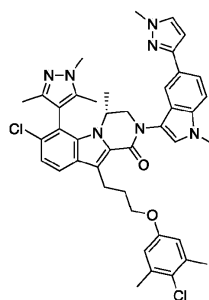
I-385,



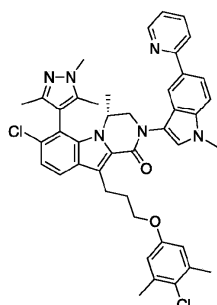
I-386,



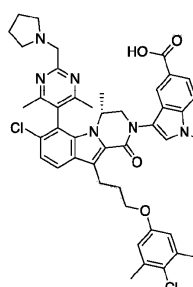
I-387,



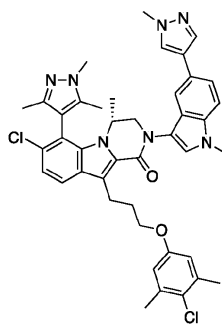
I-388,



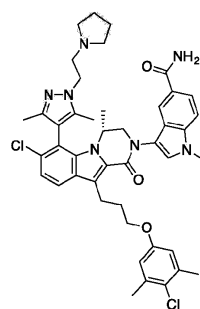
I-389,



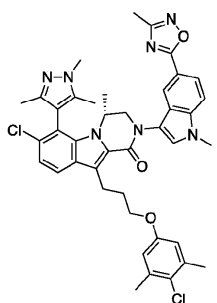
I-390,



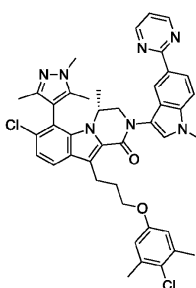
I-391,



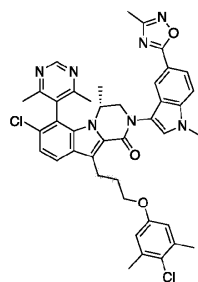
I-392,



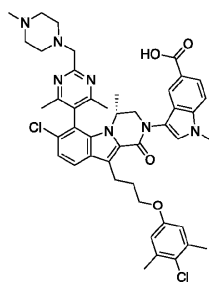
I-393,



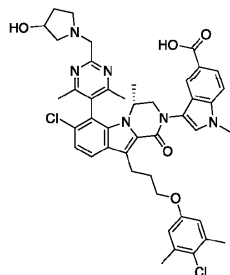
I-394,



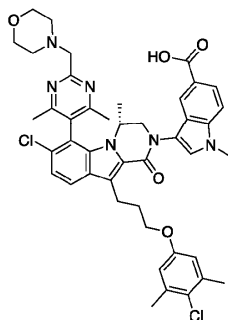
I-395,



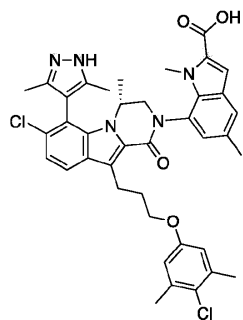
I-396,



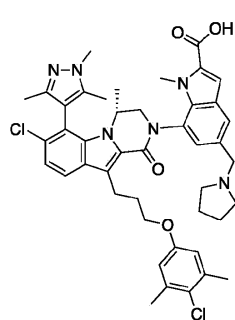
I-397,



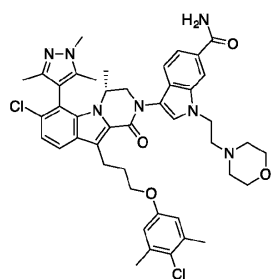
I-398,



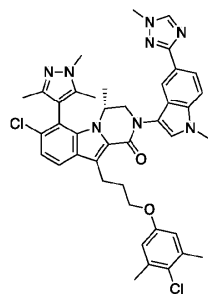
I-400,



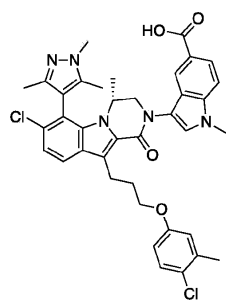
I-401,



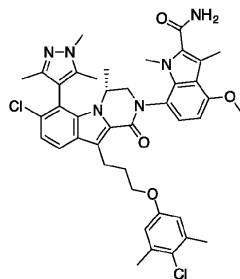
I-402,



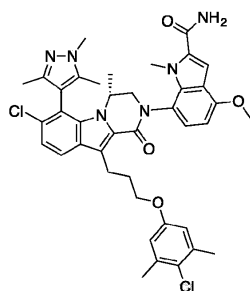
I-403,



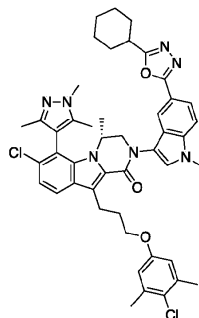
I-407,



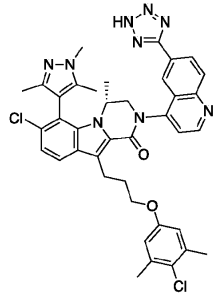
I-411,



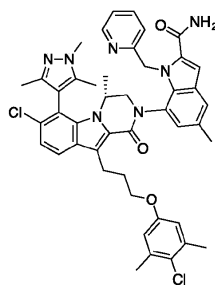
I-412,



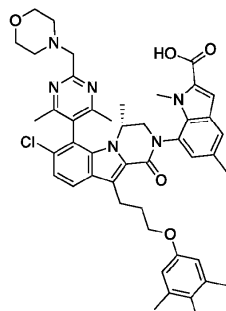
I-413,



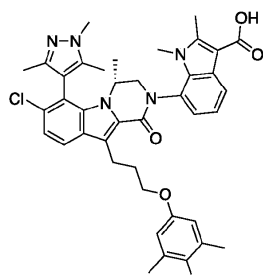
I-414,



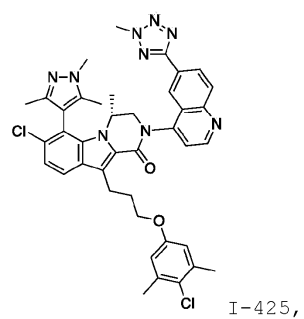
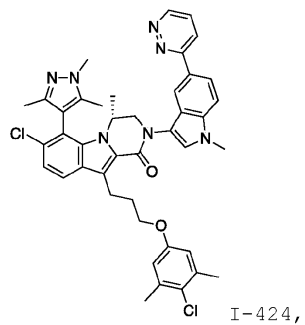
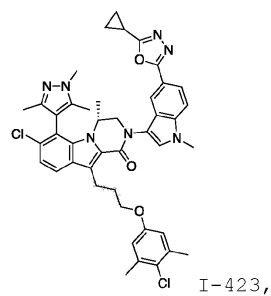
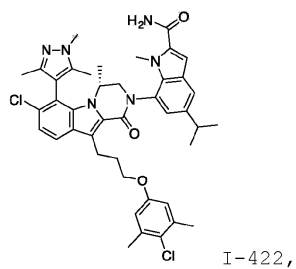
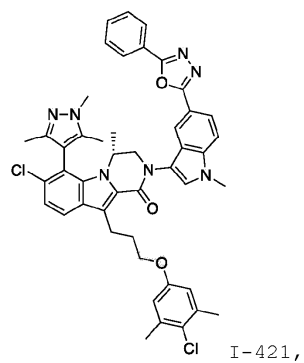
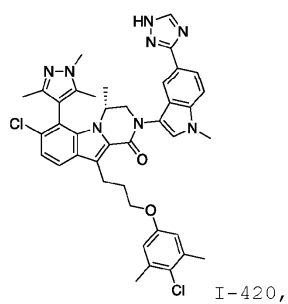
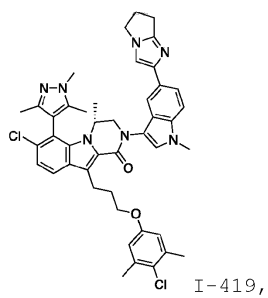
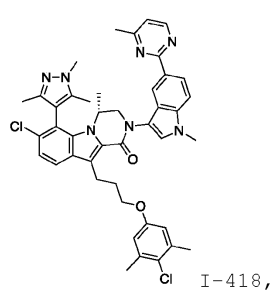
I-415,

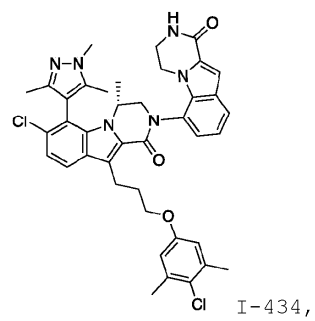
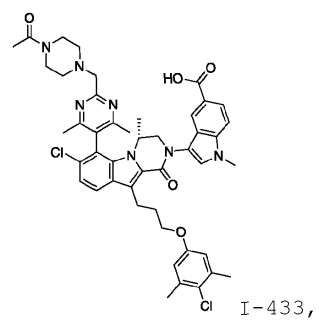
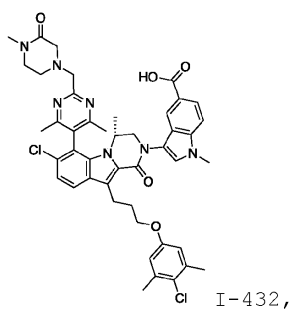
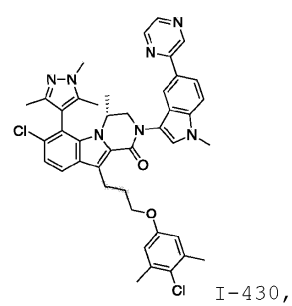
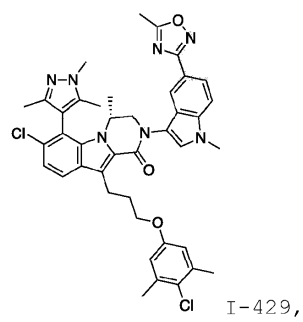
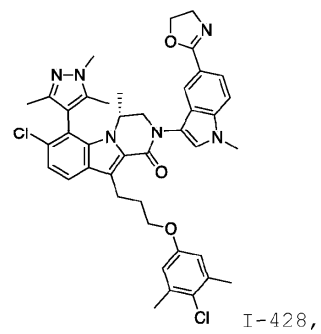
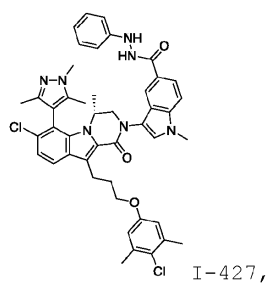
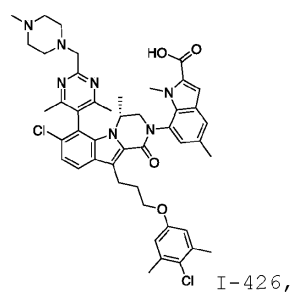


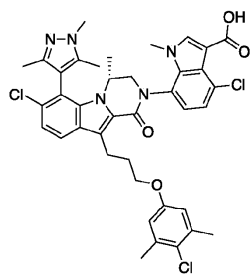
I-416,



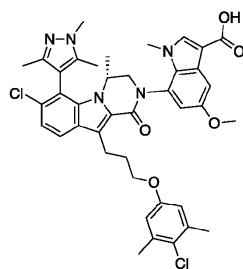
I-417,



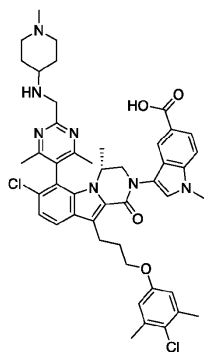




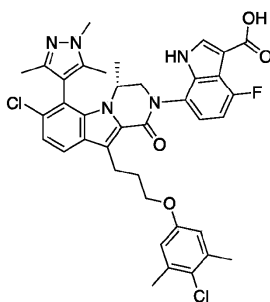
I-435,



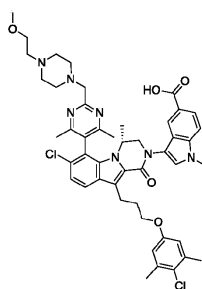
I-436,



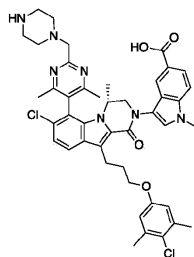
I-437,



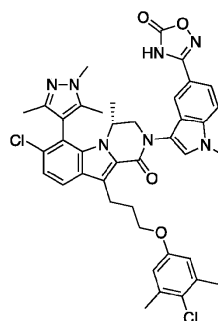
I-438,



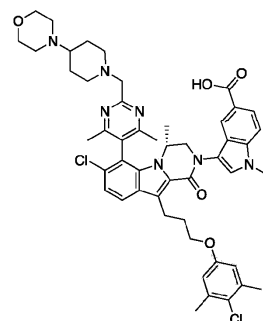
I-439,



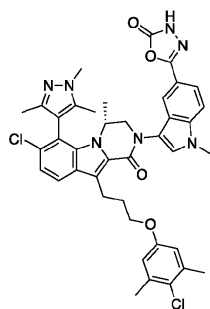
I-441,



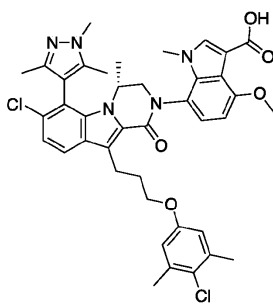
I-442,



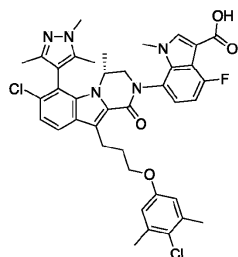
I-443,



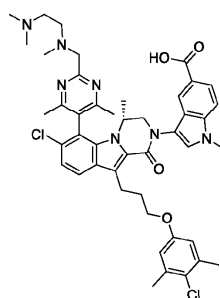
I-444,



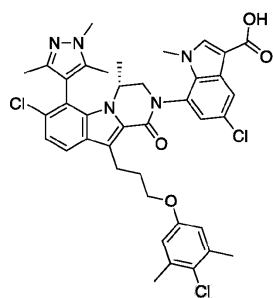
I-445,



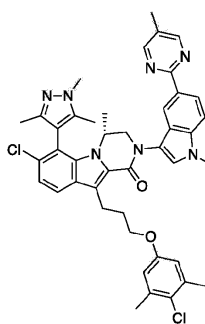
I-447,



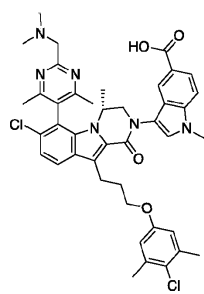
I-448,



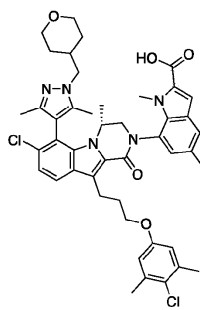
I-449,



I-450,

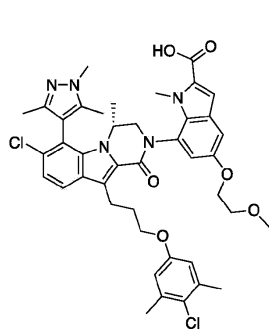


I-451,

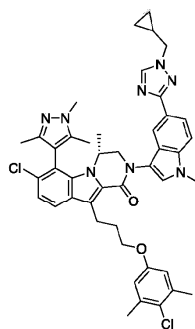


I-452,

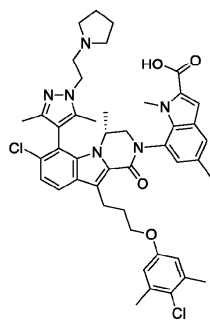




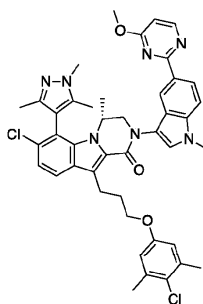
I-461,



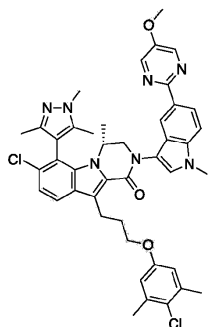
I-462,



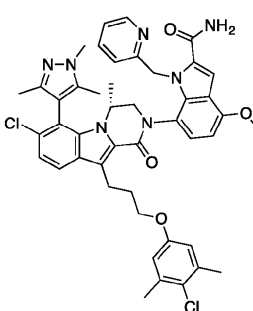
I-463,



I-464,

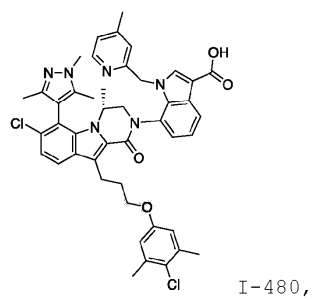
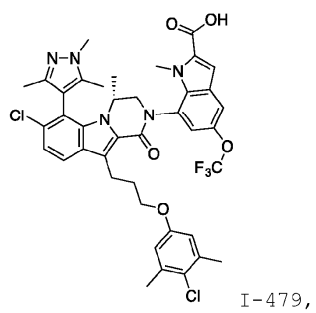
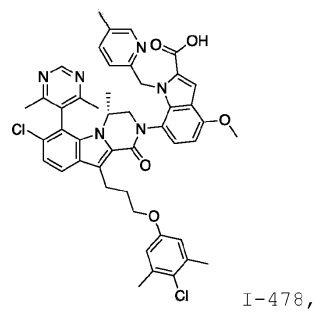
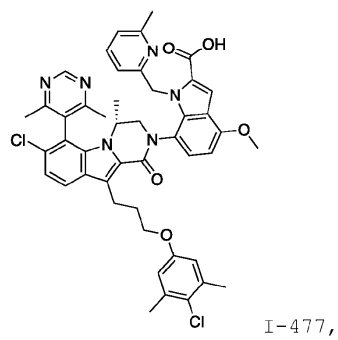
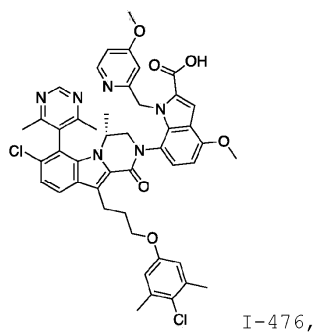
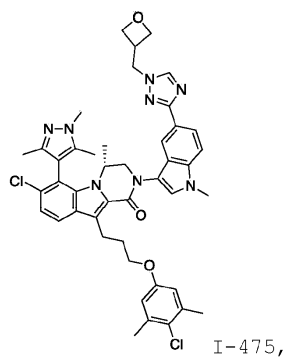


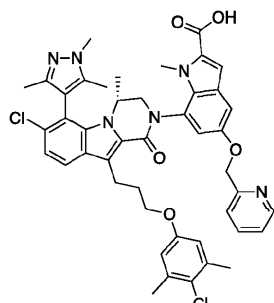
I-465,



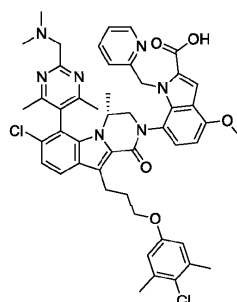
I-466,



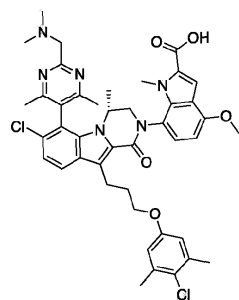




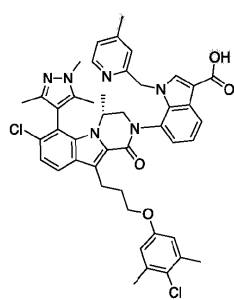
I-481,



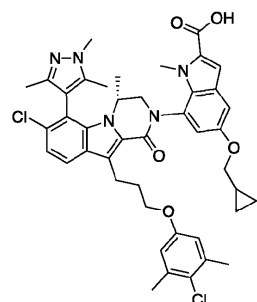
I-482,



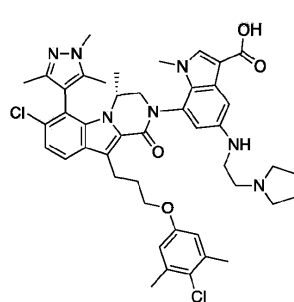
I-483,



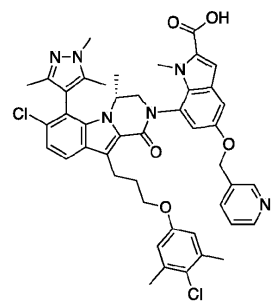
I-484,



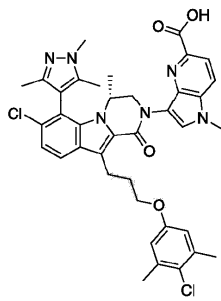
I-485,



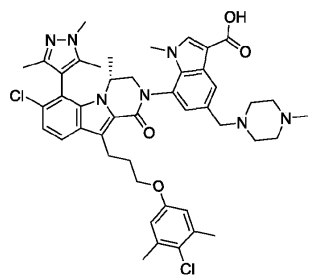
I-486,



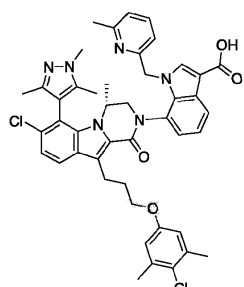
I-487,



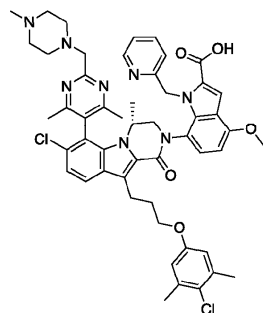
I-489,



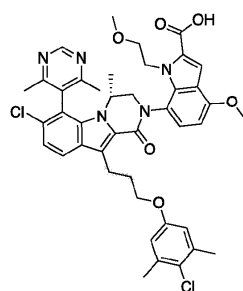
I-490,



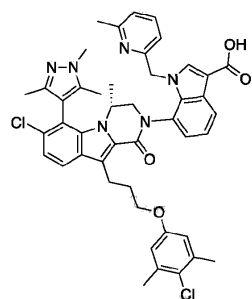
I-491,



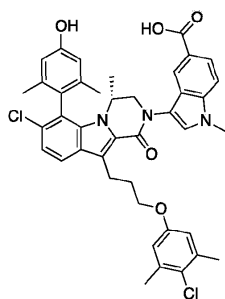
I-492,



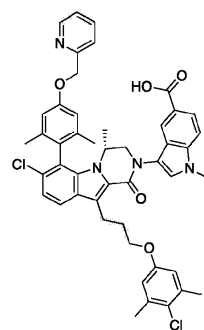
I-493,



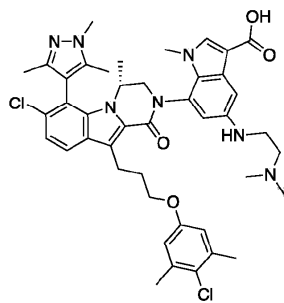
I-494,



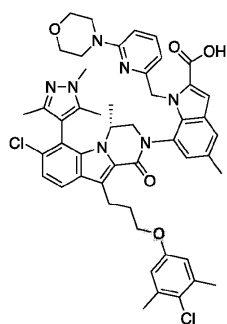
I-496,



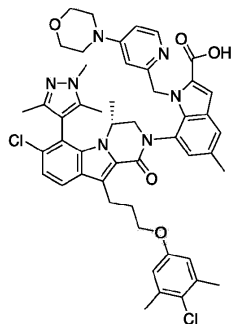
I-497,



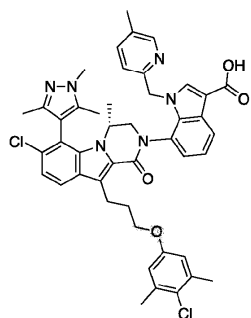
I-498,



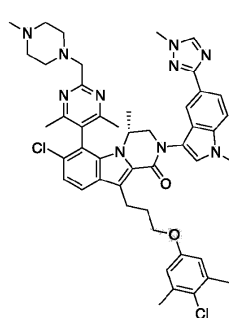
I-499,



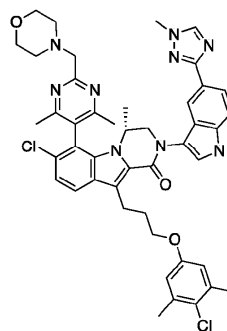
I-500,



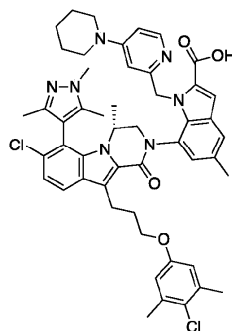
I-501,



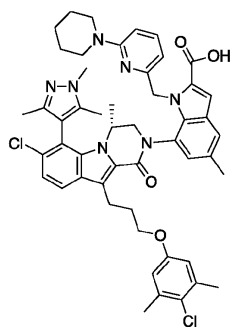
I-502,



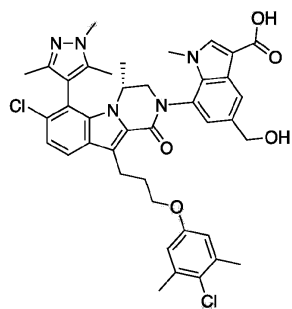
I-503,



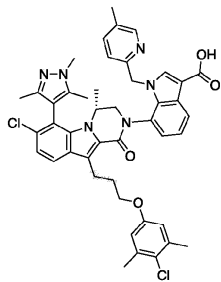
I-504,



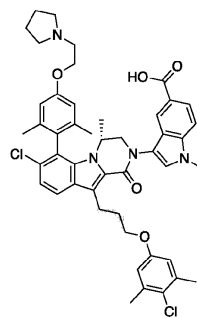
I-505,



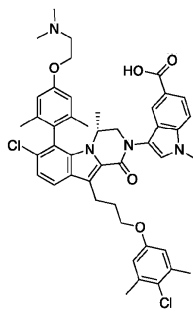
I-506,



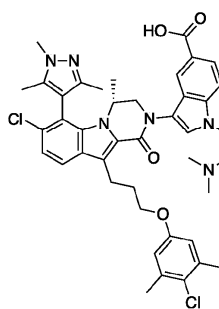
I-507,



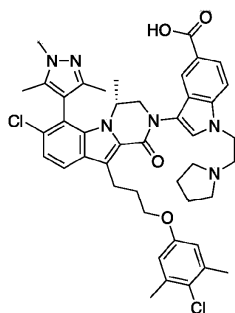
I-508,



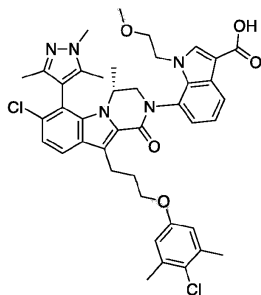
I-509,



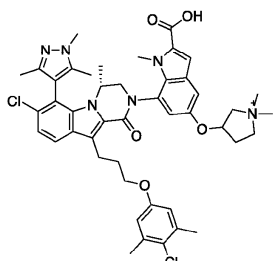
I-510,



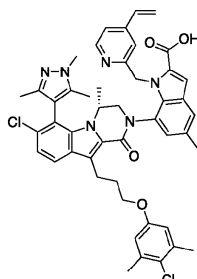
I-511,



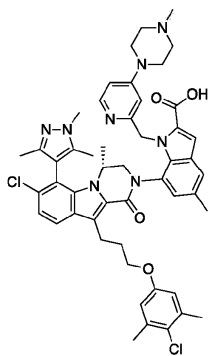
I-512,



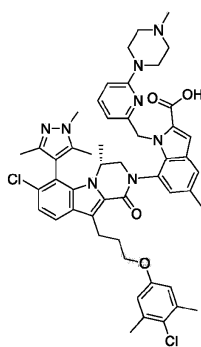
I-513,



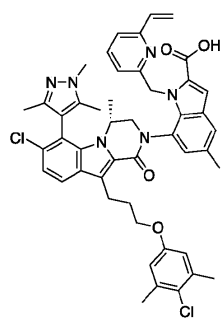
I-514,



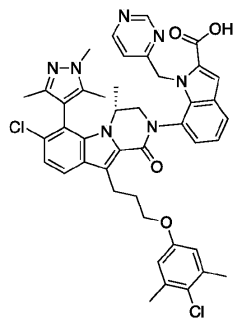
I-515,



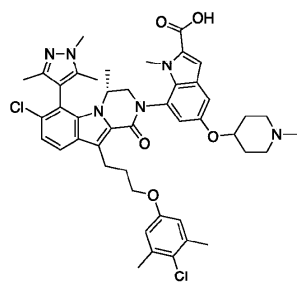
I-516,



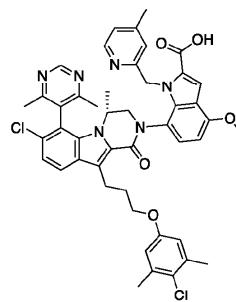
I-517,



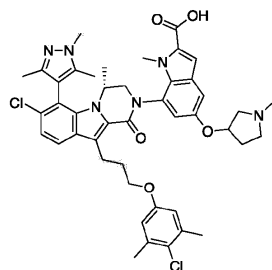
I-518,



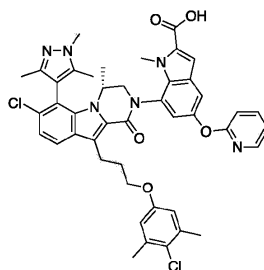
I-519,



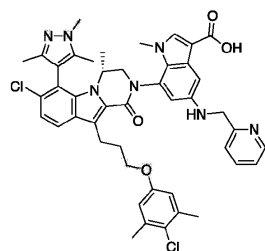
I-520,



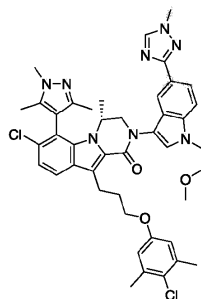
I-521,



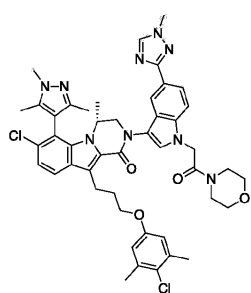
I-522,



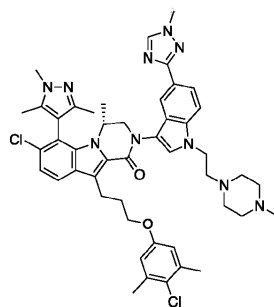
I-523,



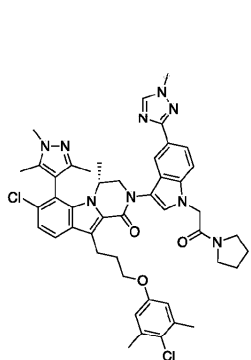
I-524,



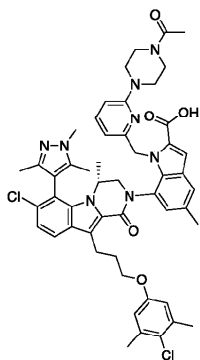
I-525,



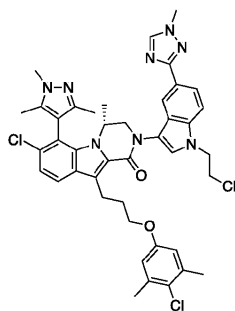
I-526,



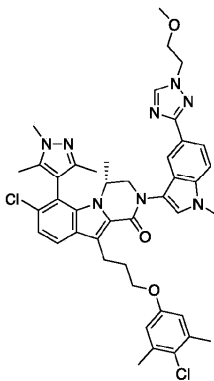
I-527,



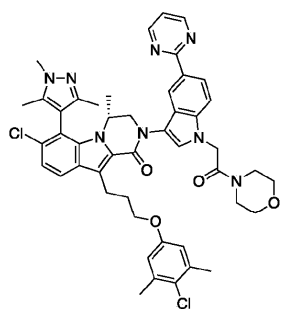
I-528,



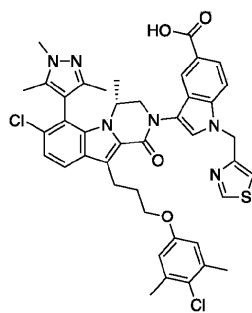
I-529,



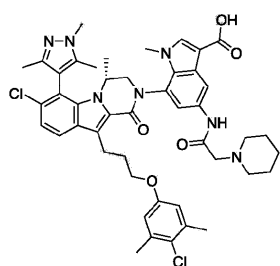
I-530,



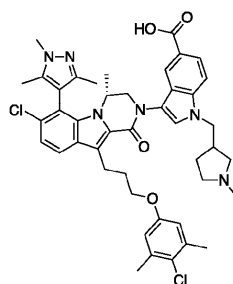
I-531,



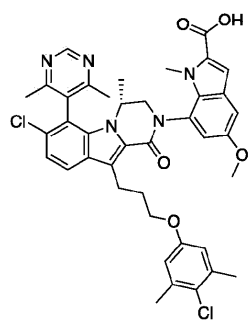
I-532,



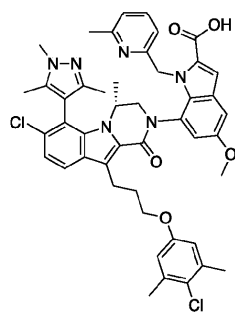
I-533,



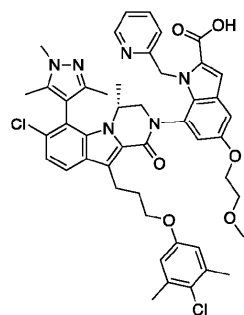
I-534,



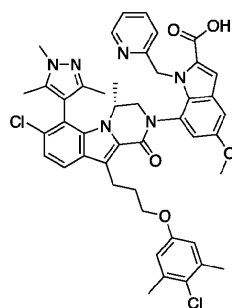
I-535,



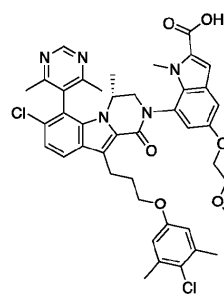
I-536,



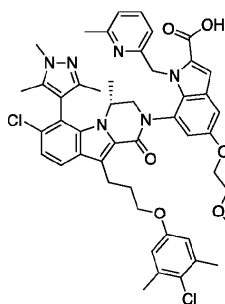
I-537,



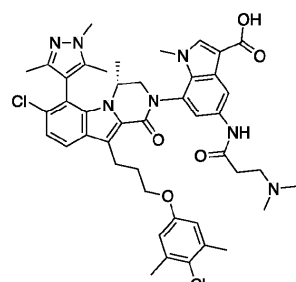
I-538,



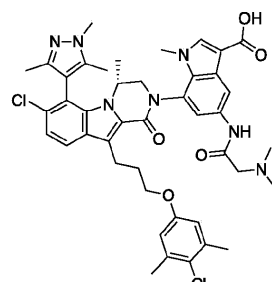
I-539,



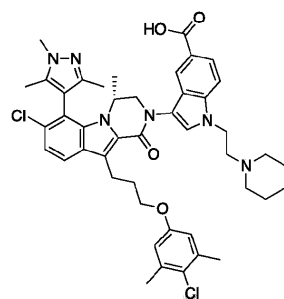
I-540,



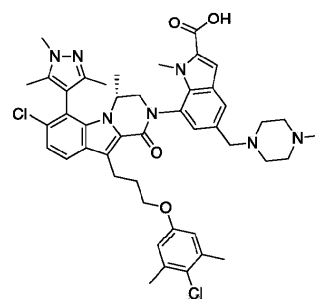
I-541,



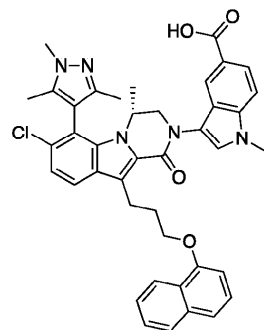
I-542,



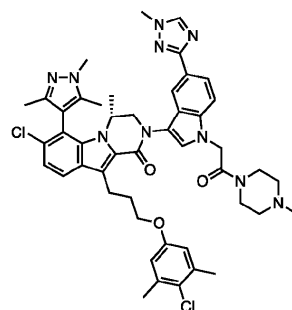
I-543,



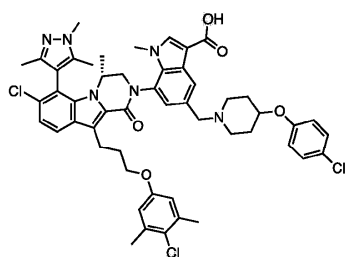
I-544,



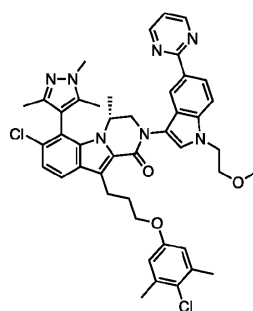
I-545,



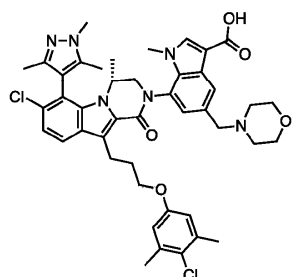
I-546,



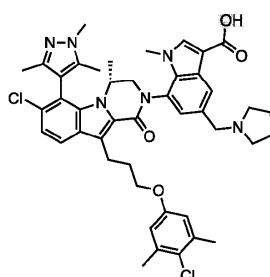
I-547,



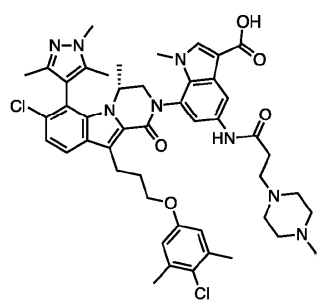
I-548,



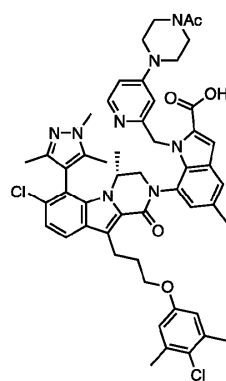
I-549,



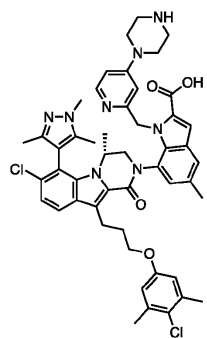
I-550,



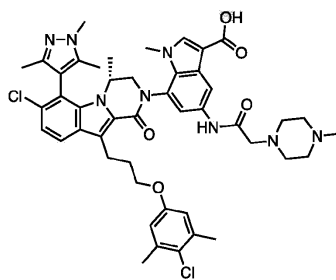
I-551,



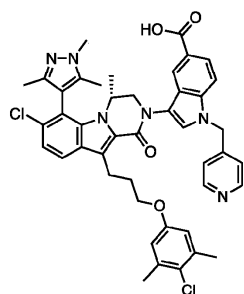
I-552,



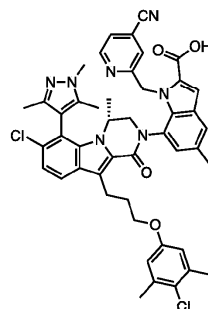
I-553,



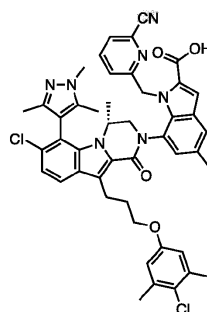
I-554,



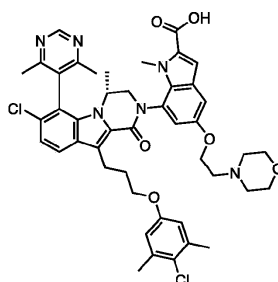
I-555,



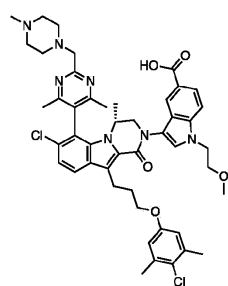
I-556,



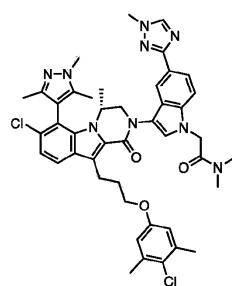
I-557,



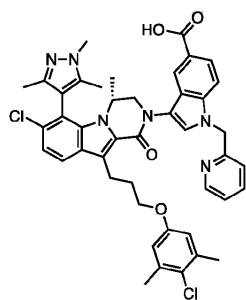
I-558,



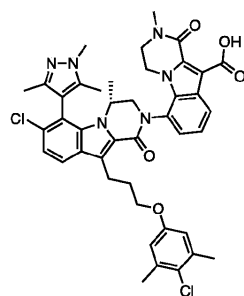
I-559,



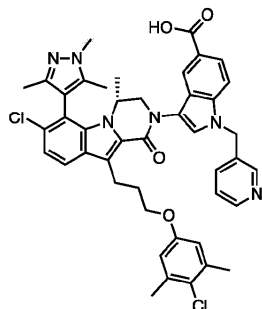
I-560,



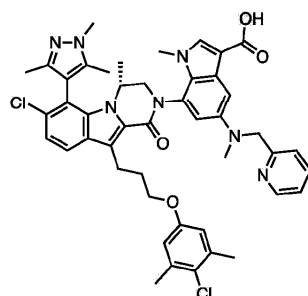
I-561,



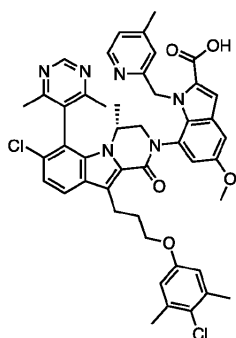
I-562,



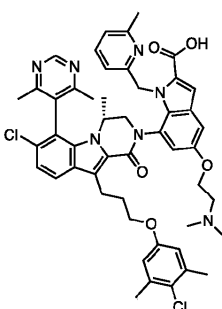
I-563,



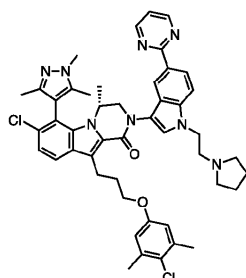
I-564,



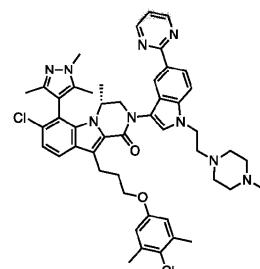
I-565,



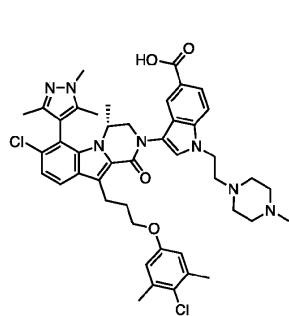
I-566,



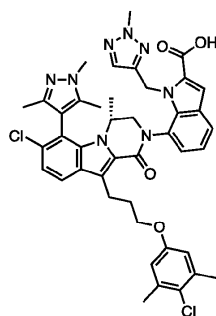
I-567,



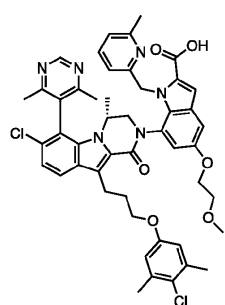
I-568,



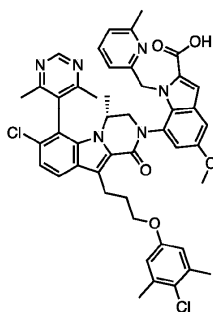
I-569,



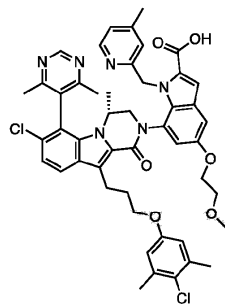
I-570,



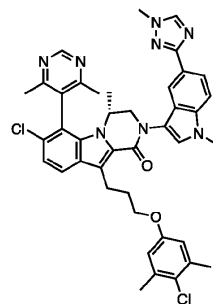
I-571,



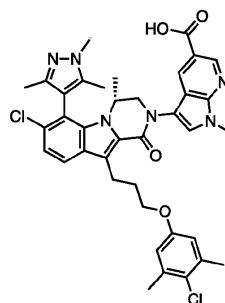
I-572,



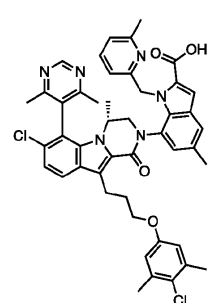
I-573,



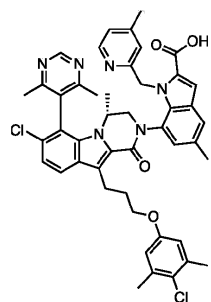
I-574,



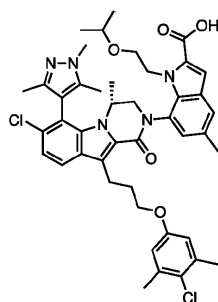
I-575,



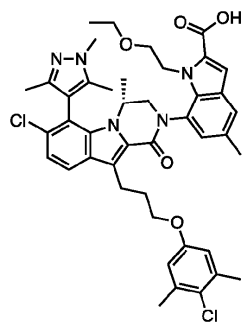
I-576,



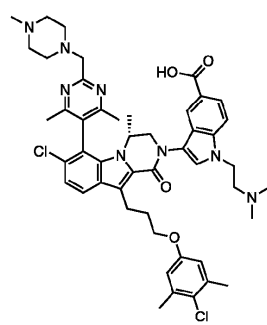
I-577,



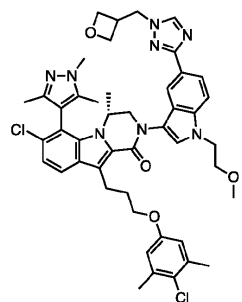
I-578,



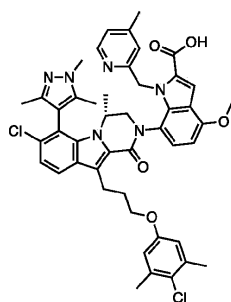
I-579,



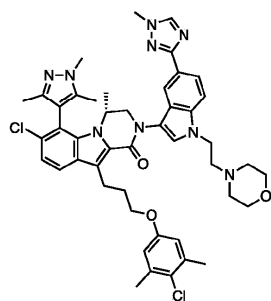
I-580,



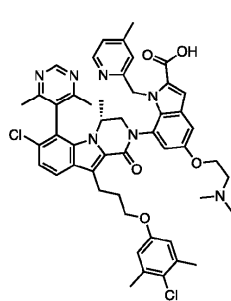
I-581,



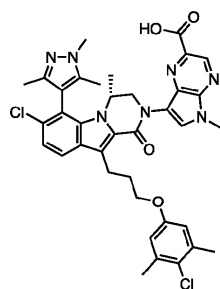
I-582,



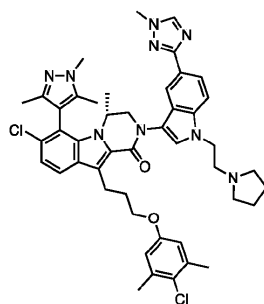
I-583,



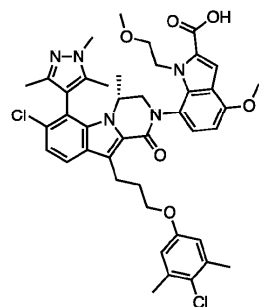
I-584,



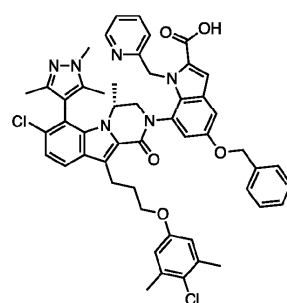
I-585,



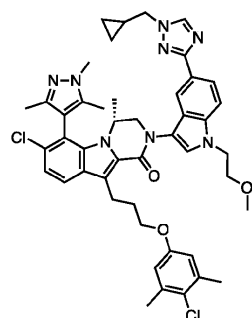
I-586,



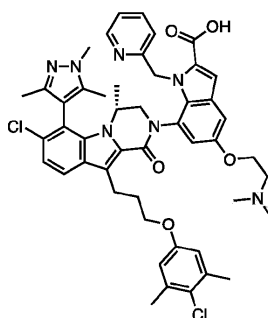
I-587,



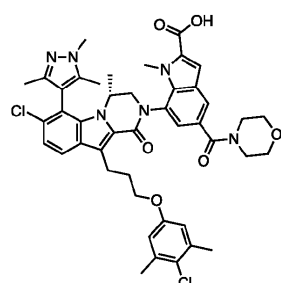
I-588,



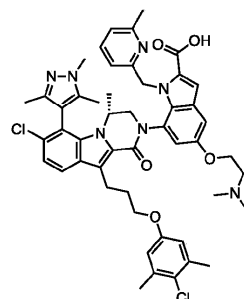
I-589,



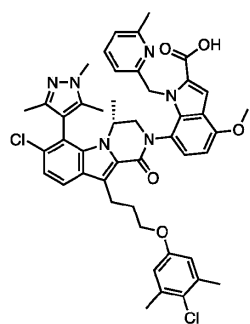
I-590,



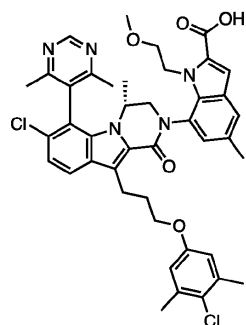
I-591,



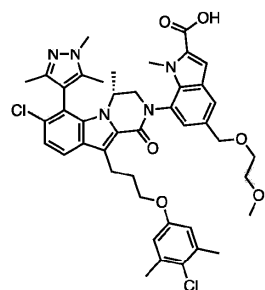
I-592,



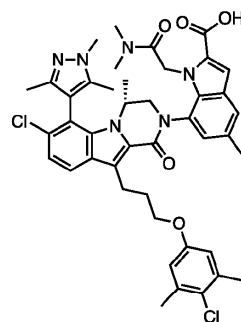
I-593,



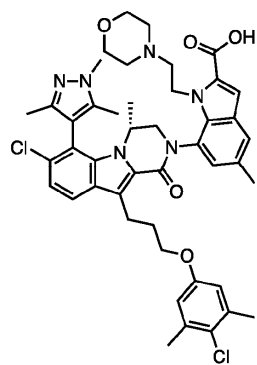
I-594,



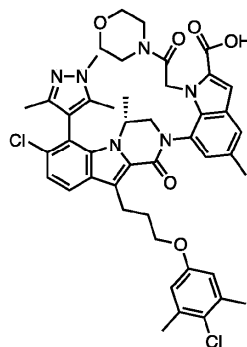
I-595,



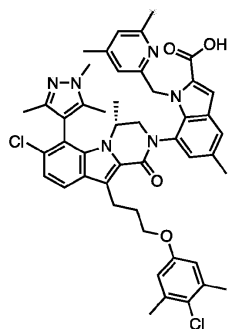
I-596,



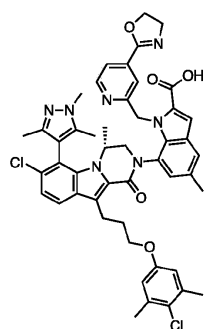
I-597,



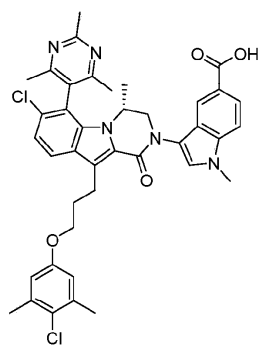
I-598,



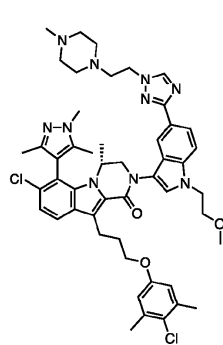
I-599,



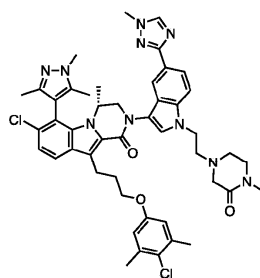
I-600,



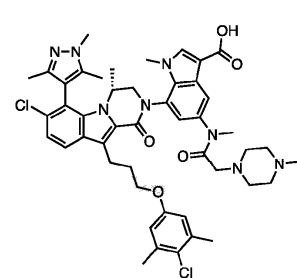
I-601,



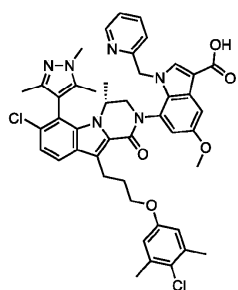
I-602,



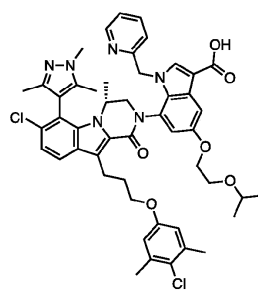
I-603,



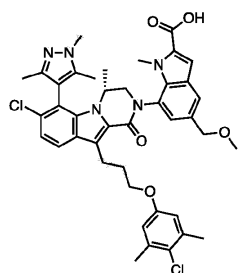
I-604,



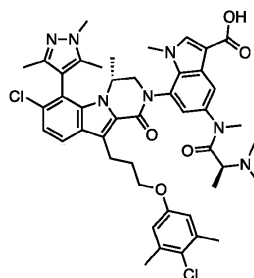
I-605,



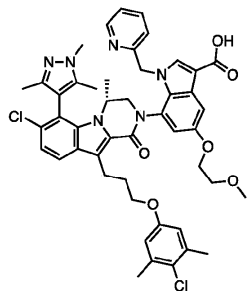
I-606,



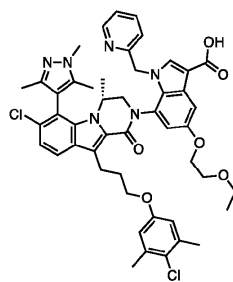
I-607,



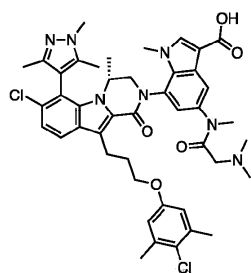
I-608,



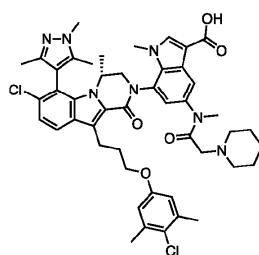
I-609,



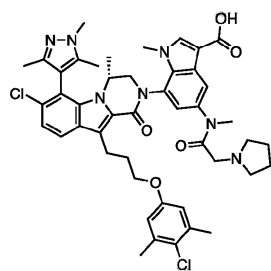
I-610,



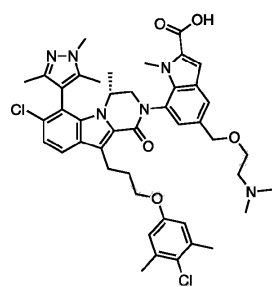
I-611,



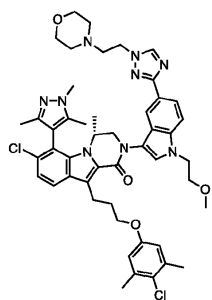
I-612,



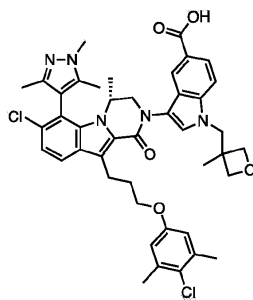
I-613,



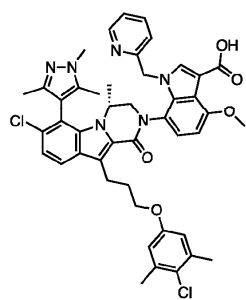
I-614,



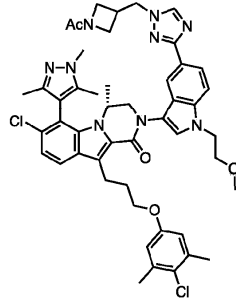
I-615,



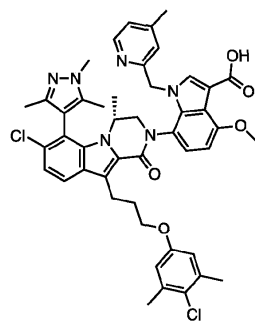
I-616,



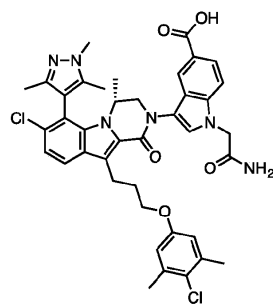
I-617,



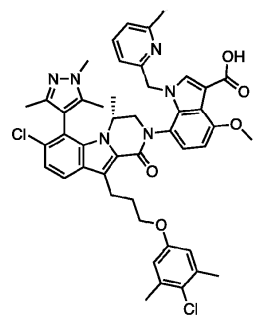
I-618,



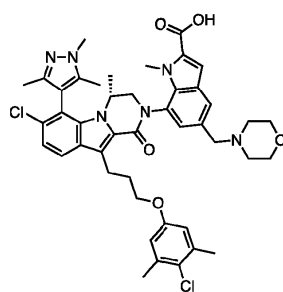
I-619,



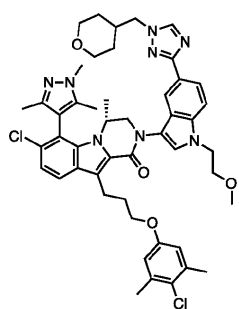
I-620,



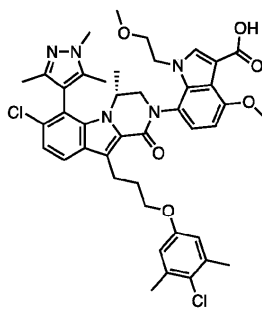
I-621,



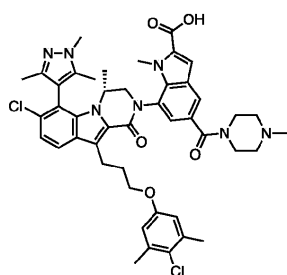
I-623,



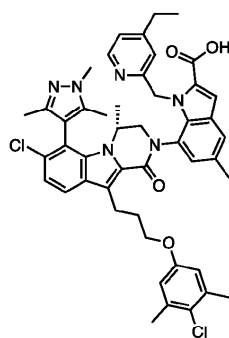
I-624,



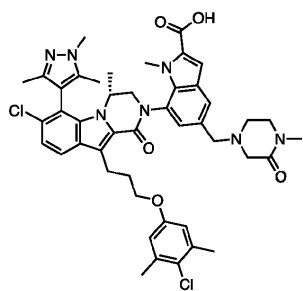
I-625,



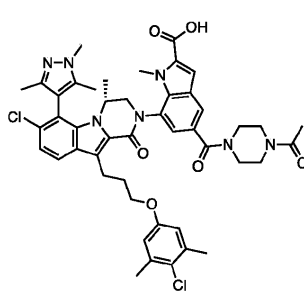
I-626,



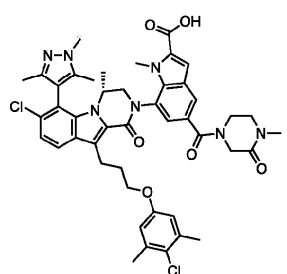
I-627,



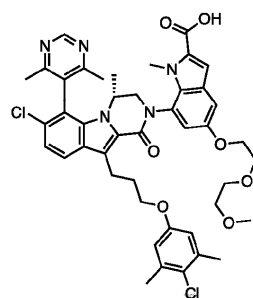
I-628,



I-629,

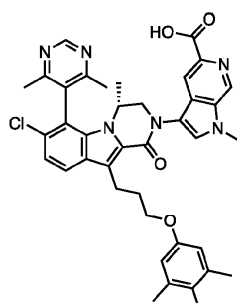


I-630,

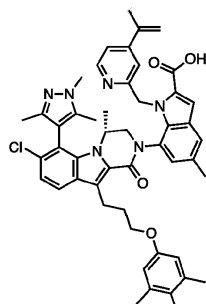


I-631,

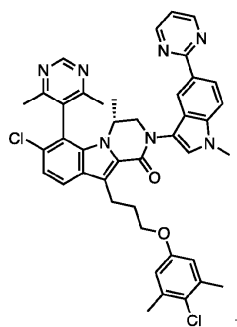




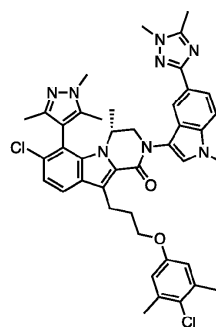
I-640,



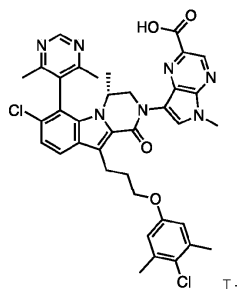
I-641,



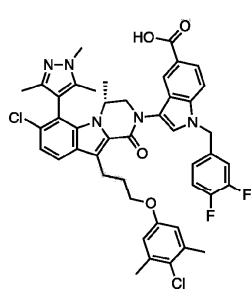
I-642,



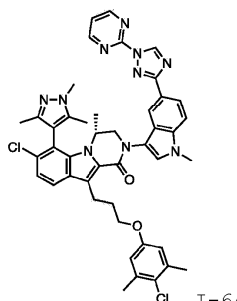
I-643,



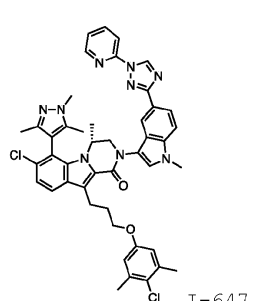
I-644,



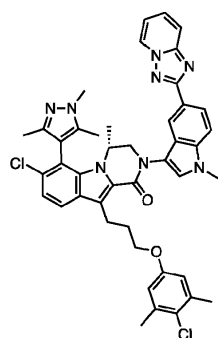
I-645,



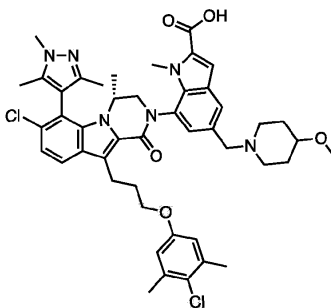
I-646,



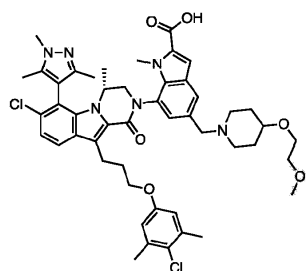
I-647,



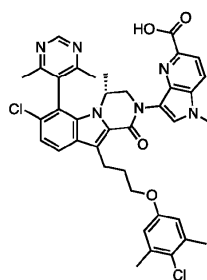
I-648,



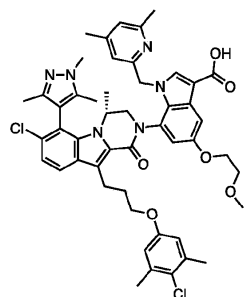
I-649,



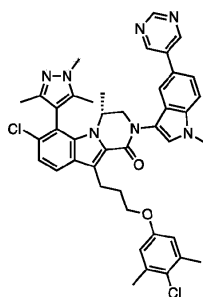
I-650,



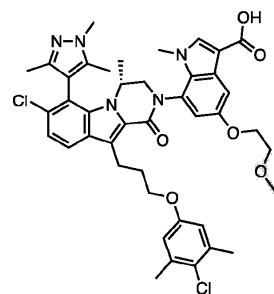
I-651,



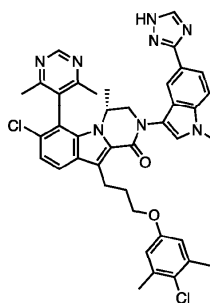
I-652,



I-653,

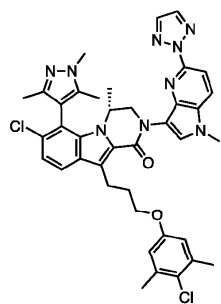


I-654,

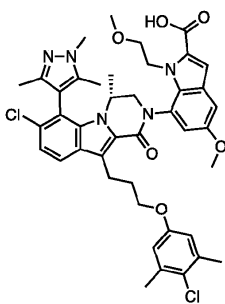


I-655,

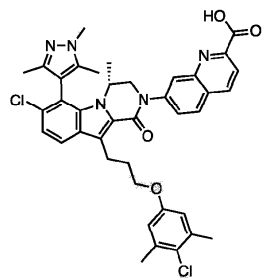




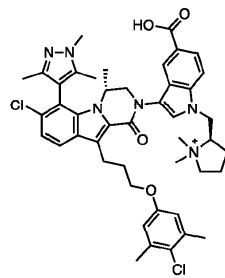
I-664,



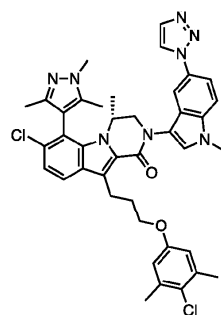
I-665,



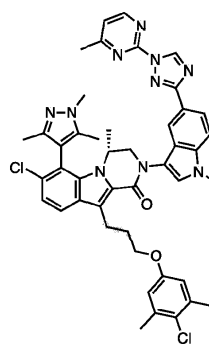
I-666,



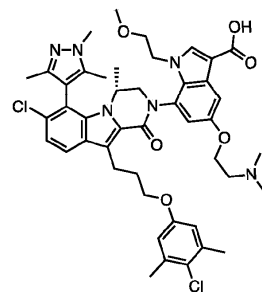
I-667,



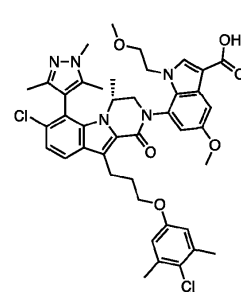
I-668,



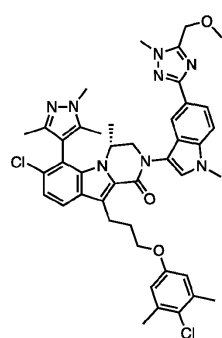
I-670,



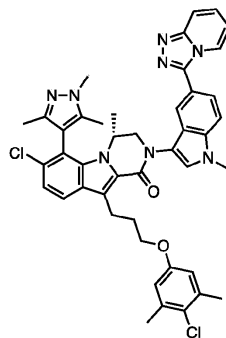
I-671,



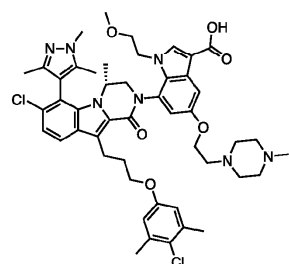
I-672,



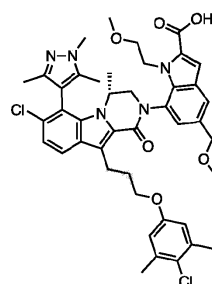
I-674,



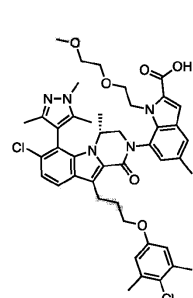
I-675,



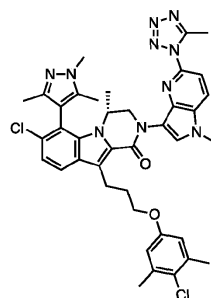
I-676,



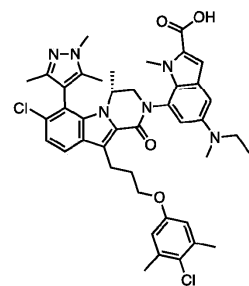
I-677,



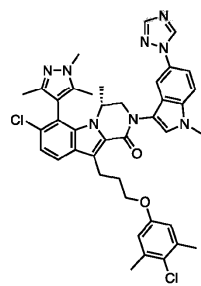
I-678,



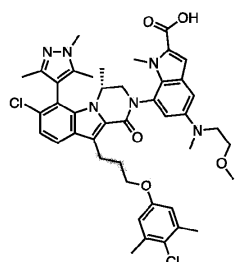
I-679,



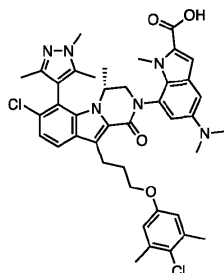
I-680,



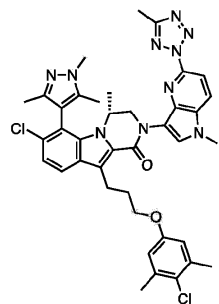
I-681,



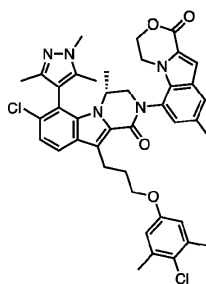
I-682,



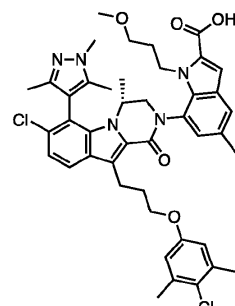
I-683,



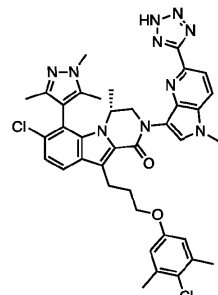
I-684,



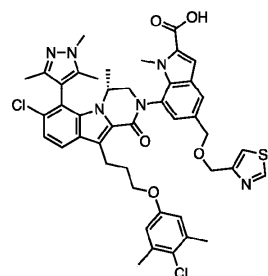
I-685,



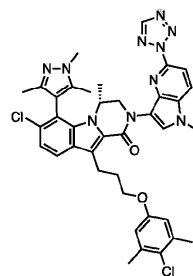
I-686,



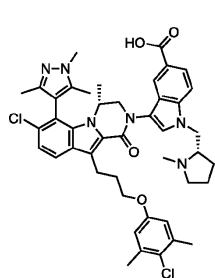
I-687,



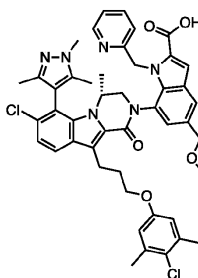
I-688,



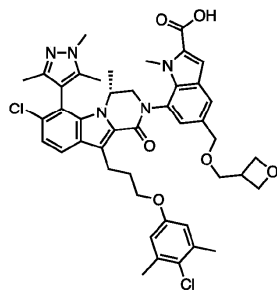
I-689,



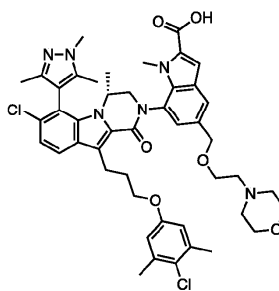
I-690,



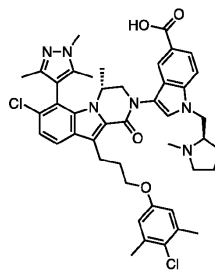
I-691,



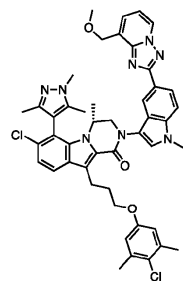
I-692,



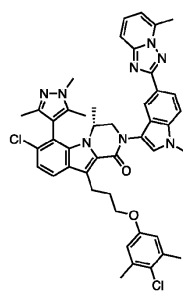
I-693,



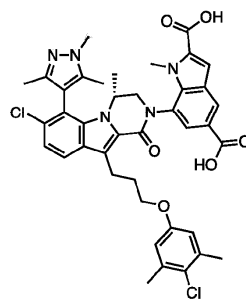
I-694,



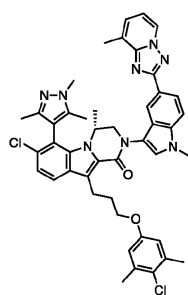
I-695,



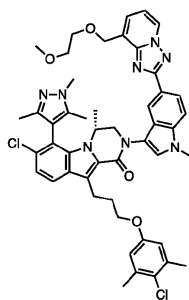
I-696,



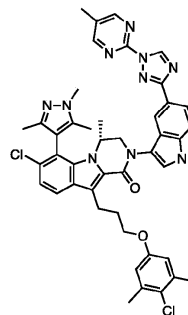
I-697,



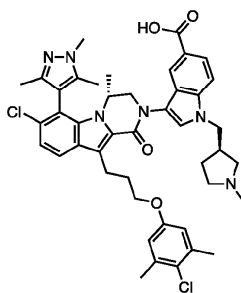
I-698,



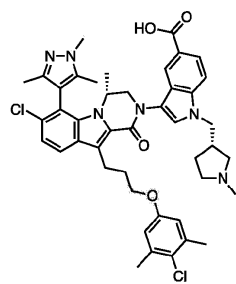
I-699,



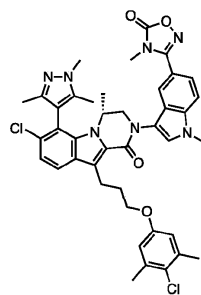
I-700,



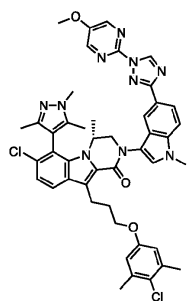
I-701,



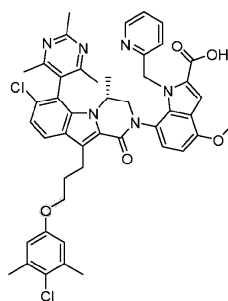
I-702,



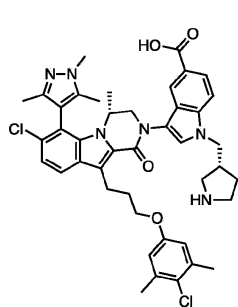
I-703,



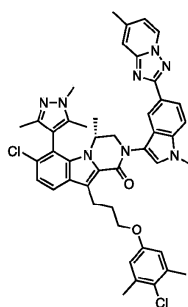
I-704,



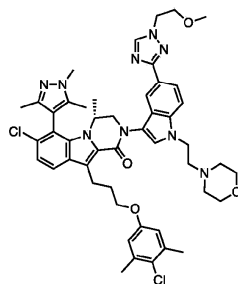
I-705,



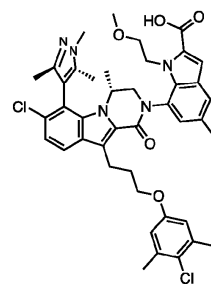
I-706,



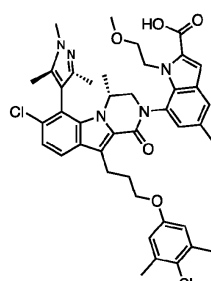
I-707,



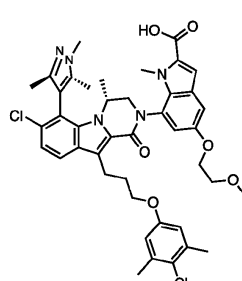
I-708,



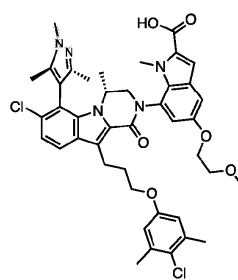
I-709,



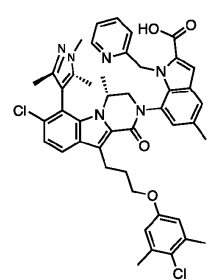
I-710,



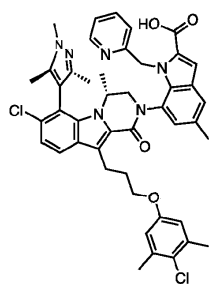
I-711,



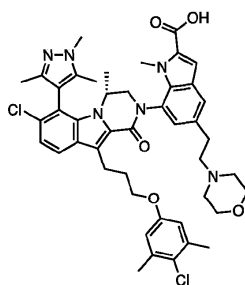
I-712,



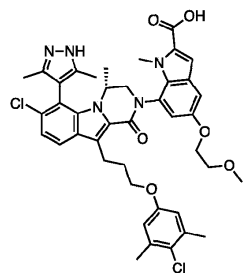
I-713,



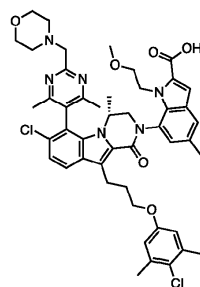
I-714,



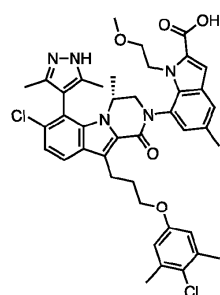
I-715,



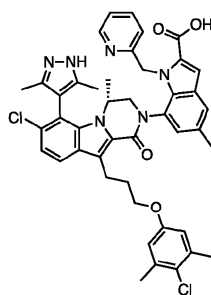
I-716,



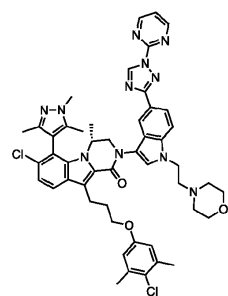
I-717,



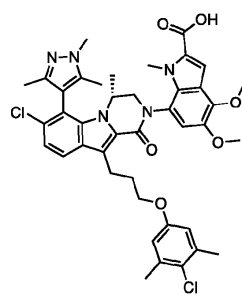
I-718,



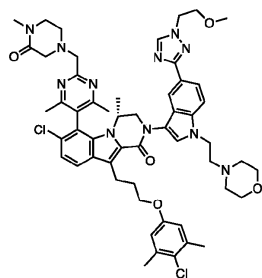
I-719,



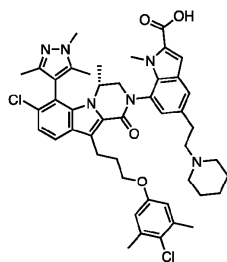
I-720,



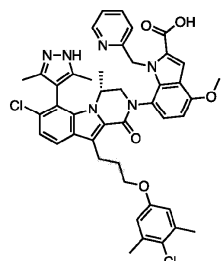
I-721,



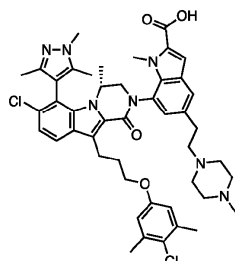
I-722,



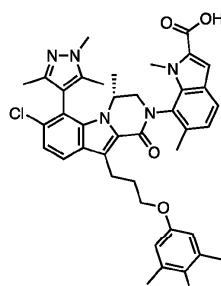
I-723,



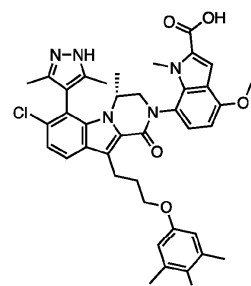
I-724,



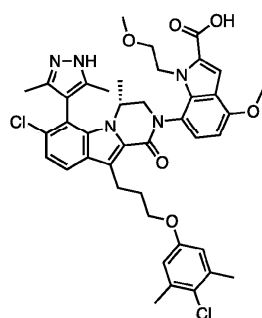
I-725,



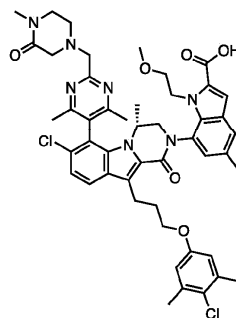
I-726,



I-727,



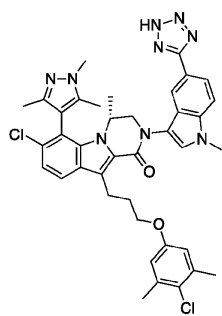
I-728 и



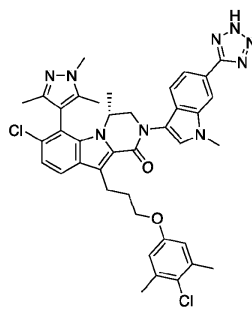
I-729,

или его фармацевтически приемлемая соль.

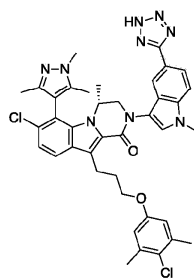
10. Соединение по п.9, выбранное из группы, состоящей из



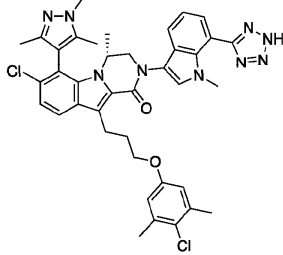
I-235,



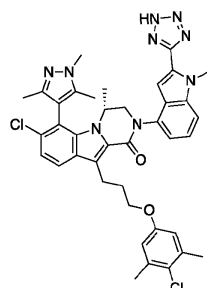
I-236,



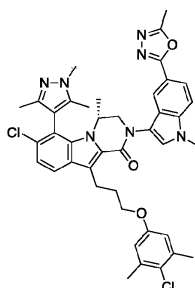
I-251,



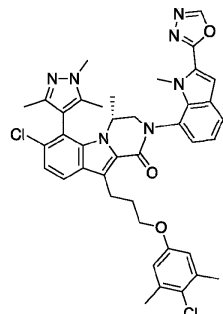
I-256,



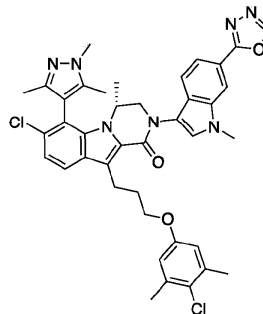
I-307,



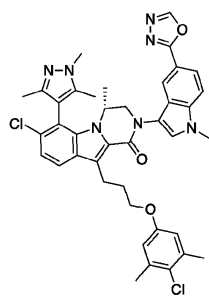
I-337,



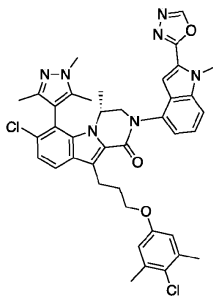
I-341,



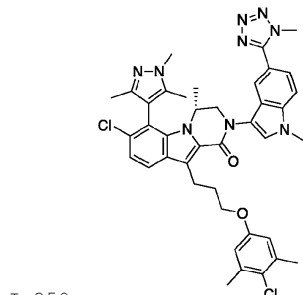
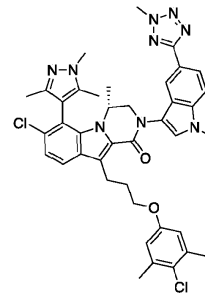
I-343,



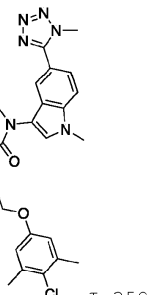
I-346,



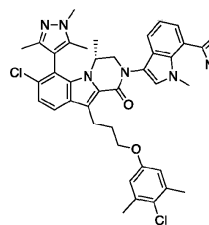
I-347,



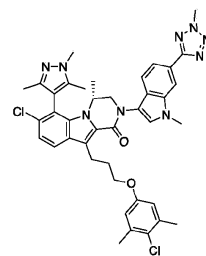
I-350,



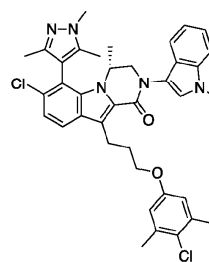
I-358,



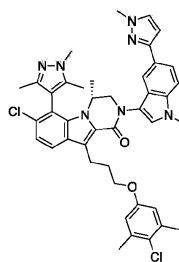
I-362,



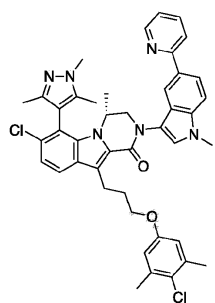
I-370,



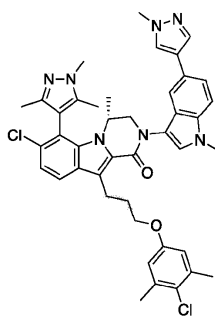
I-372,



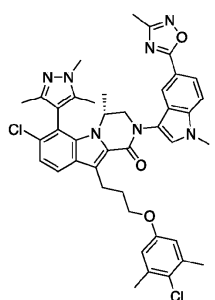
I-388,



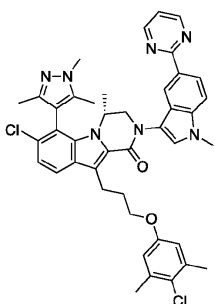
I-389,



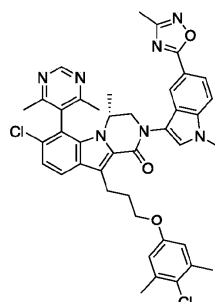
I-391,



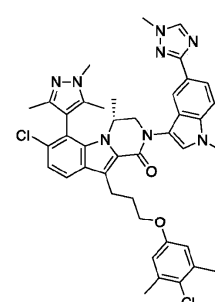
I-393,



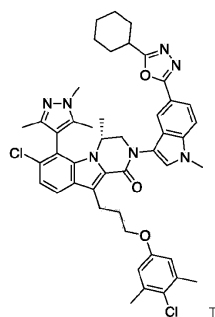
I-394,



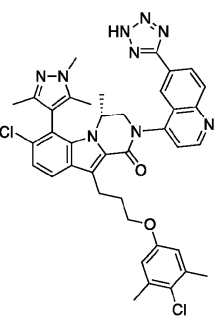
I-395,



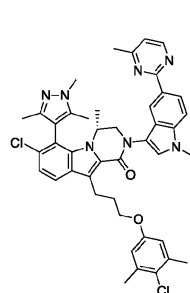
I-403,



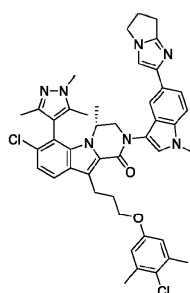
I-413,



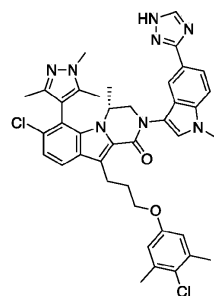
I-414,



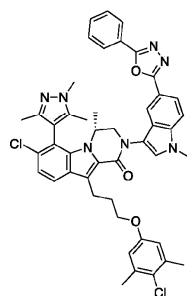
I-418,



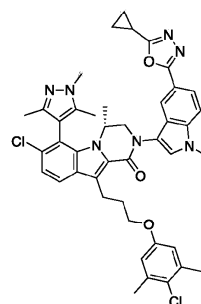
I-419,



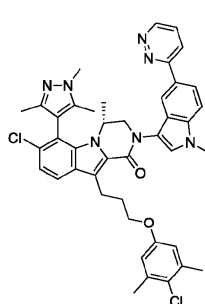
I-420,



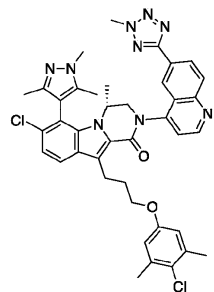
I-421,



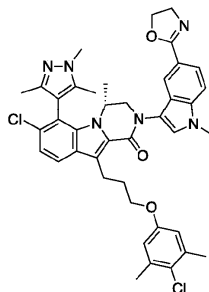
I-423,



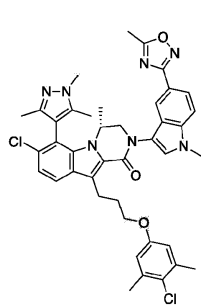
I-424,



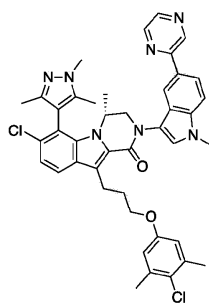
I-425,



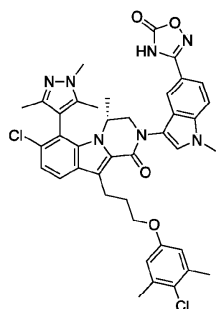
I-428,



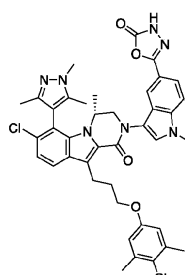
I-429,



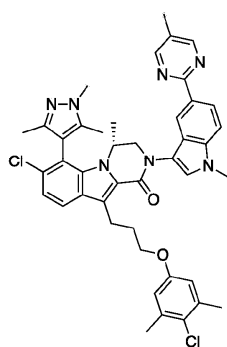
I-430,



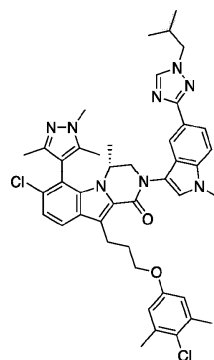
I-442,



I-444,



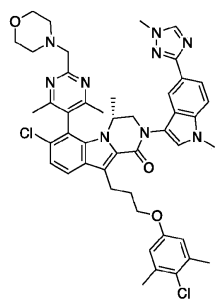
I-450,



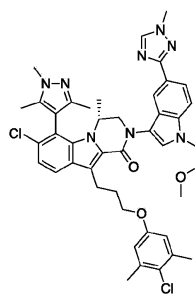
I-454,

038143

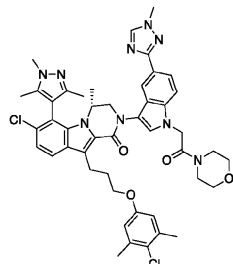




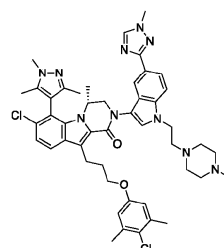
I-503,



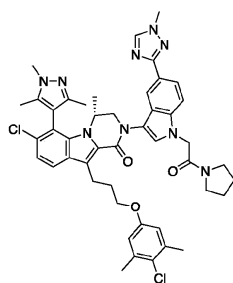
I-524,



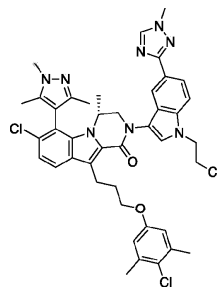
I-525,



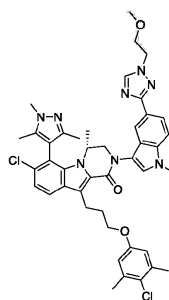
I-526,



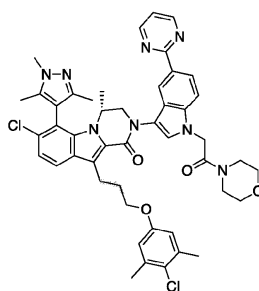
I-527,



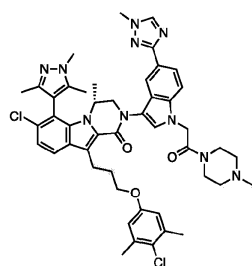
I-529,



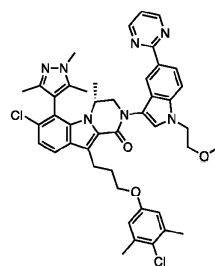
I-530,



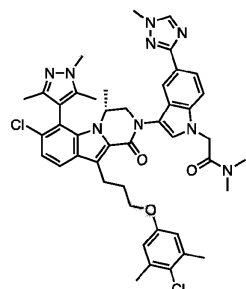
I-531,



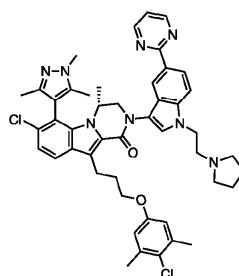
I-546,



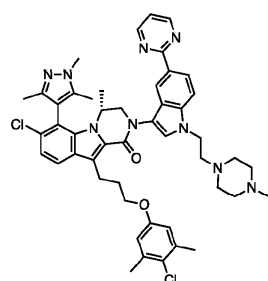
I-548,



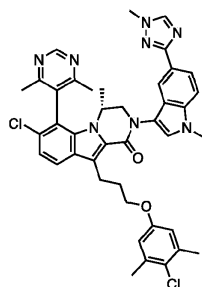
I-560,



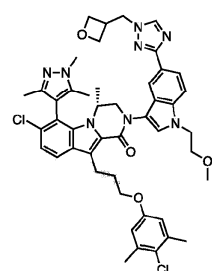
I-567,



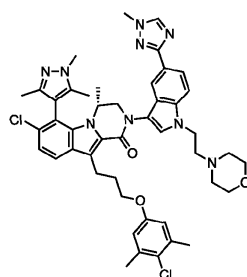
I-568,



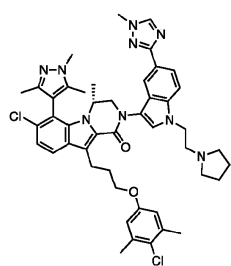
I-574,



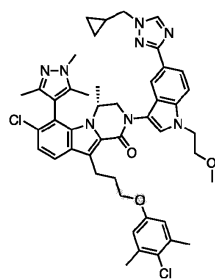
I-581,



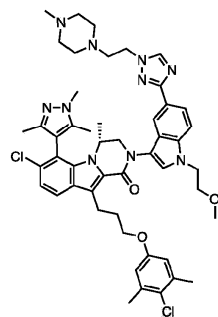
I-583,



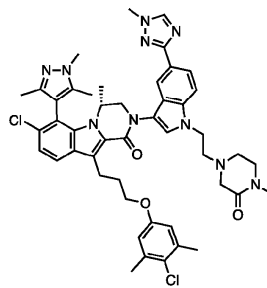
I-586,



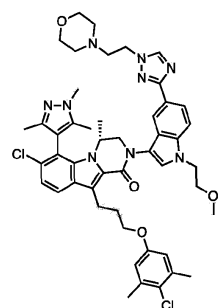
I-589,



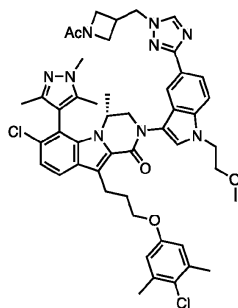
I-602,



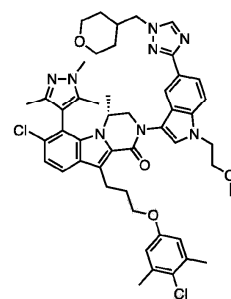
I-603,



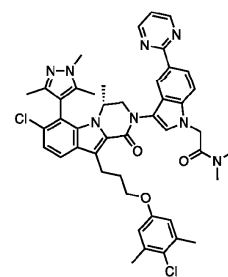
I-615,



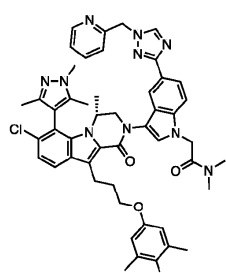
I-618,



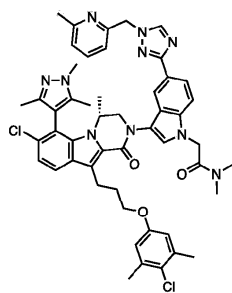
I-624,



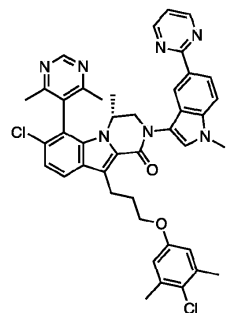
I-637,



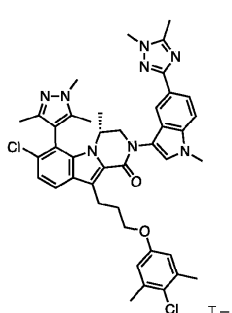
I-638,



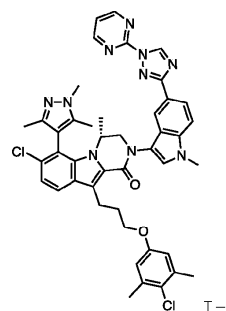
I-639,



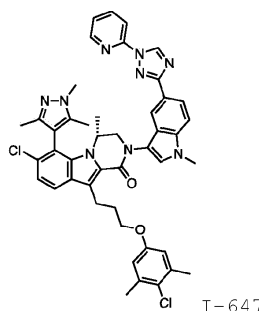
I-642,



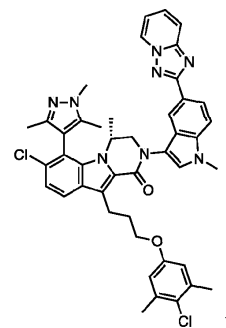
I-643,



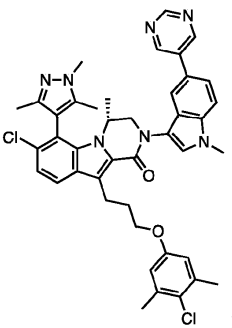
I-646,



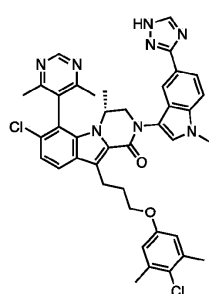
I-647,



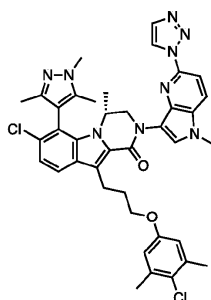
I-648,



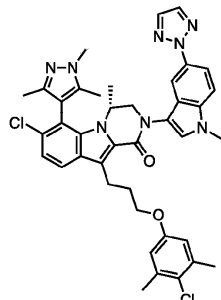
I-653,



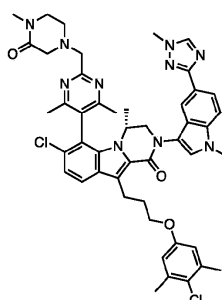
I-655,



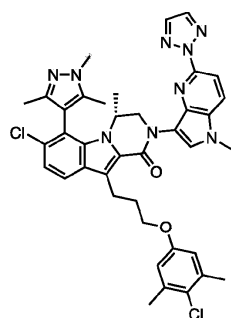
I-659,



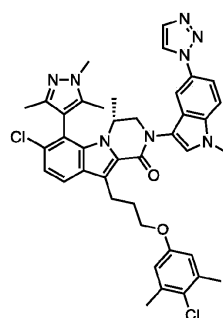
I-662,



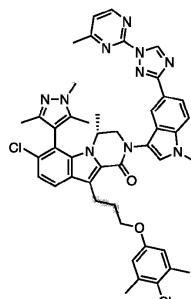
I-663,



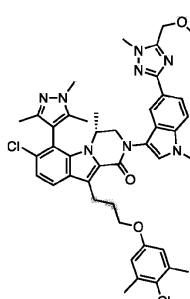
I-664,



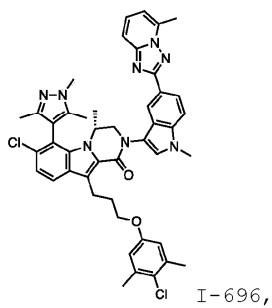
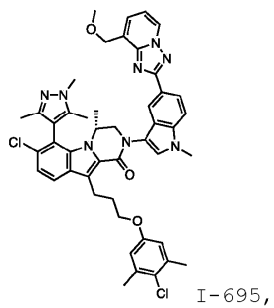
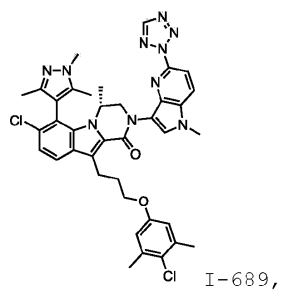
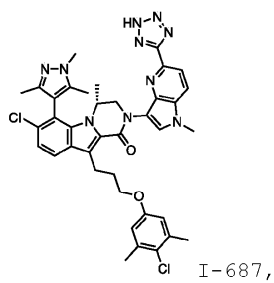
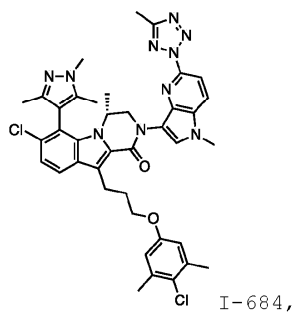
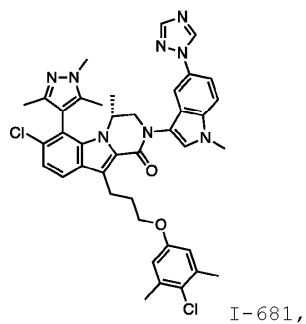
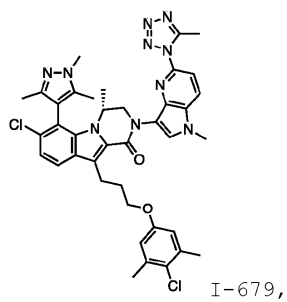
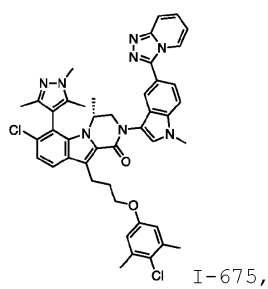
I-668,

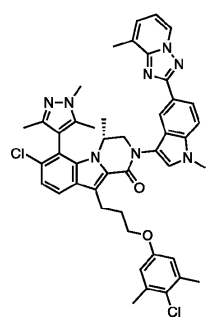


I-670,

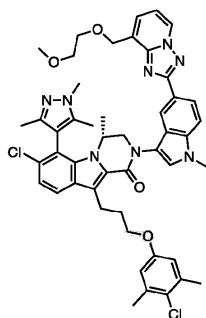


I-674,

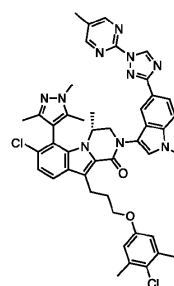




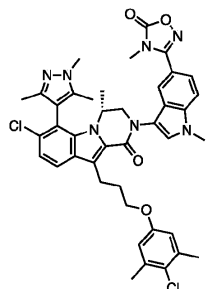
I-698,



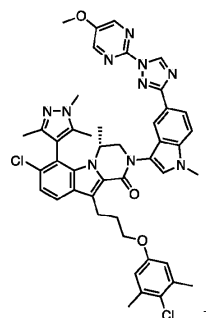
I-699,



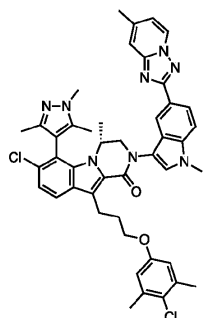
I-700,



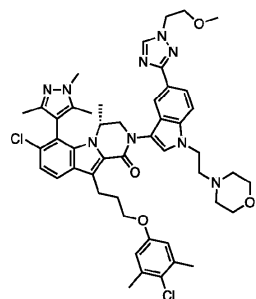
I-703,



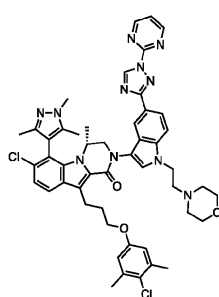
I-704,



I-707,

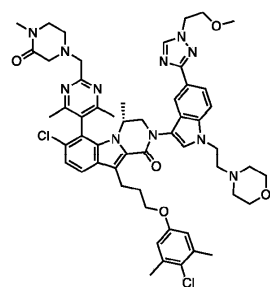


I-708,



I-720

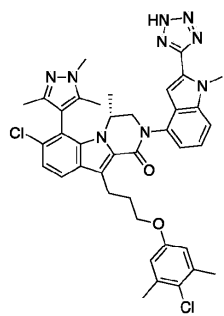
и



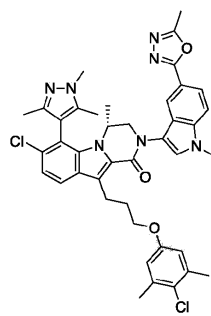
I-722

или его фармацевтически приемлемая соль.

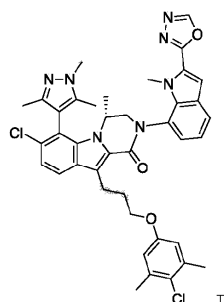
11. Соединение по п.10, выбранное из группы, состоящей из



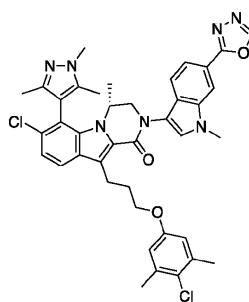
I-307,



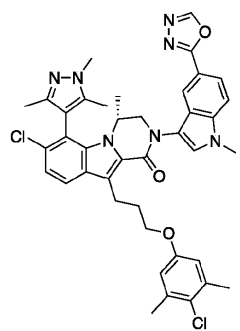
I-337,



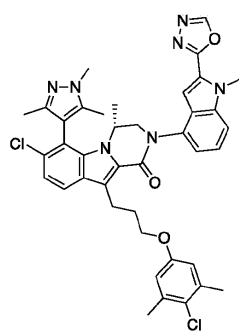
I-341,



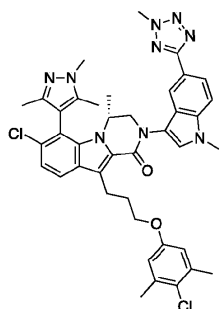
I-343,



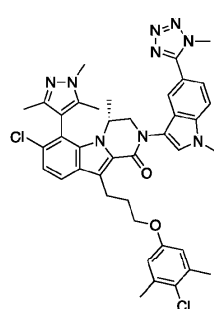
I-346,



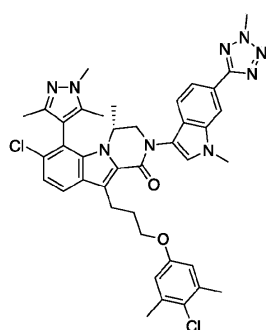
I-347,



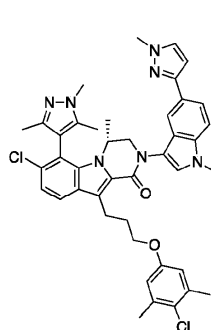
I-350,



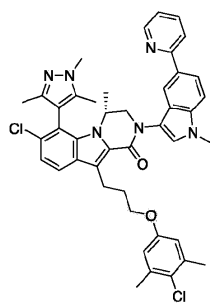
I-358,



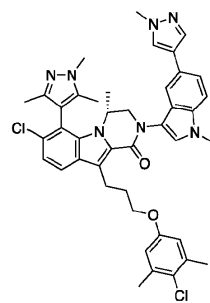
I-370,



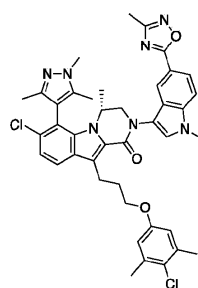
I-388,



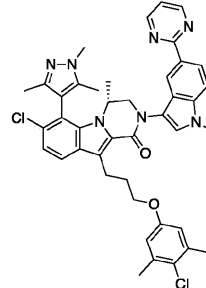
I-389,



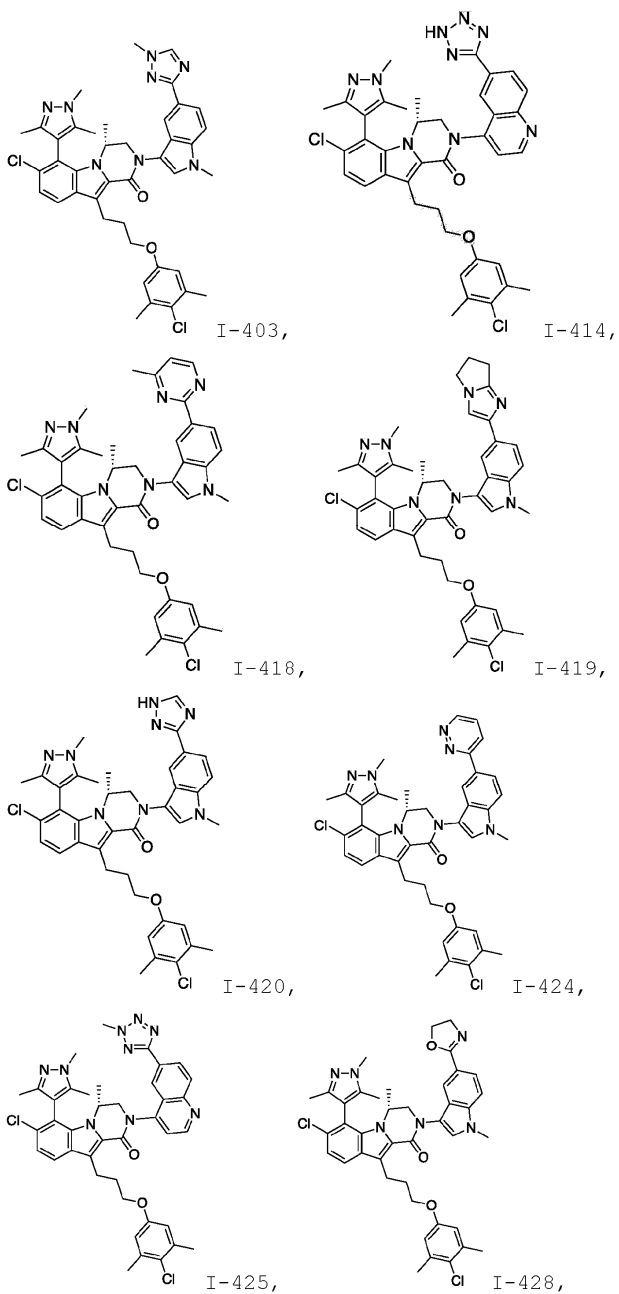
I-391,

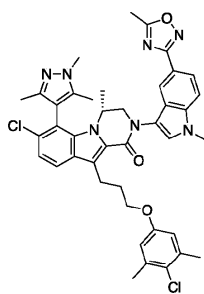


I-393,

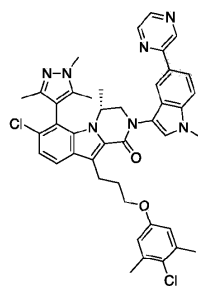


I-394,

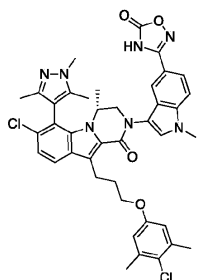




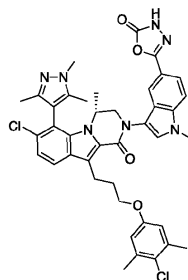
I-429,



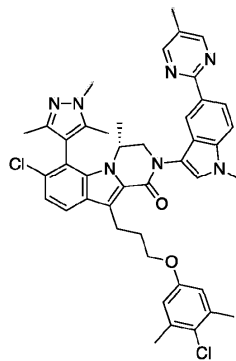
I-430,



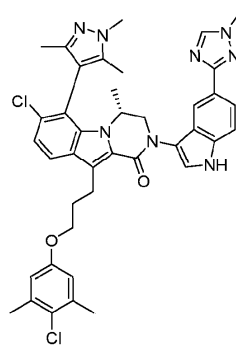
I-442,



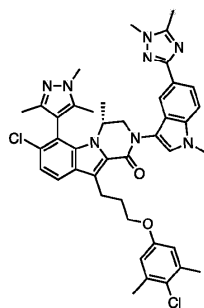
I-444,



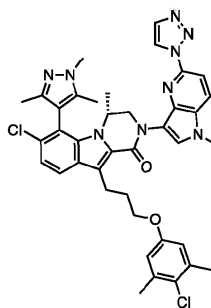
I-450,



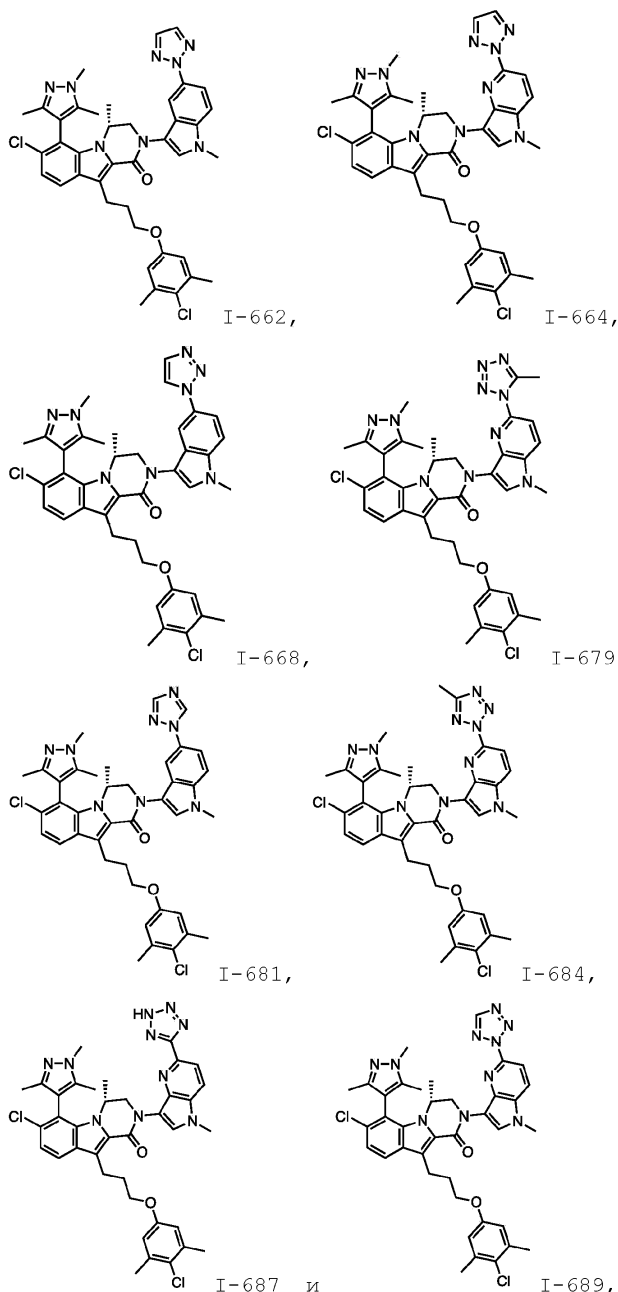
I-471,



I-643,



I-659,



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

13. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

14. Соединение по п.11, выбранное из (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

15. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

16. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-7-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

18. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-2-(6-(2H-тетразол-5-ил)хинолин-4-ил)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-4-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

20. Соединение по п.11, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

21. Соединение по п.1, представляющее собой (R)-7-хлор-10-(3-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)пропил)-4-метил-2-(1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он.

22. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности белка 1, ассоциированного с миелоидным лейкозом (Mcl-1), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-21 и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Способ ингибирования активности белков семейства Bcl-2, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту, являющемуся млекопитающим, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-21.

24. Способ по п.23, где белок семейства Bcl-2 представляет собой антиапоптотический белок 1, ассоциированный с миелоидным лейкозом (Mcl-1), и указанное соединение характеризуется значением K_i , составляющим менее приблизительно 1 мкМ для подавления Mcl-1.

25. Способ лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с экспрессией или сверхэкспрессией Mcl-1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-21, где заболевания или нарушения выбраны из группы, состоящей из миеломы и множественной миеломы.

26. Способ предупреждения, подавления или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с экспрессией или сверхэкспрессией антиапоптотических представителей семейства белков Bcl-2, включающий введение пациенту, являющемуся млекопитающим, который нуждается в предупреждении, подавлении или лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-21, где заболевания или нарушения выбраны из группы, состоящей из миеломы и множественной миеломы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
