

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190968 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.01(22) Дата подачи заявки
2019.10.07

(51) Int. Cl. C07D 209/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

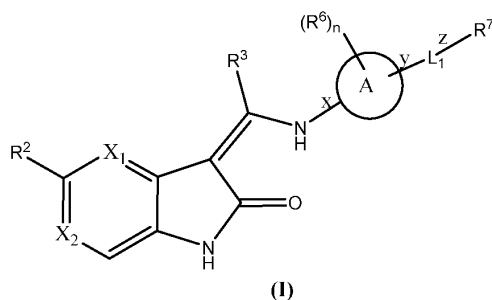
(54) ИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ МАР4К1

(31) 201821037777; 201921009045;
201921024673
(32) 2018.10.05; 2019.03.08; 2019.06.21
(33) IN
(86) PCT/EP2019/077086
(87) WO 2020/070331 2020.04.09
(71) Заявитель:
ИХНОС САЙЕНСИЗ С.А. (СН)

(72) Изобретатель:
Чодхари Сачин Сундарлал, Гхарат
Лаксмикант Атмарам, Ийер Правин,
Дхоне Сачин Васантрао, Адик Бхарат
Гангадхар, Вадекар Прашант Дилип,
Говда Нагарадж, Баджаи Малини
(СН)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Парамонова К.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где значения кольца А, кольца С, X^1 , X^2 , L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в настоящем документе, которые применимы в качестве ингибиторов МАР4К1, способам их получения, содержащим указанные соединения фармацевтическим композициям, и применению соединений или композиций для лечения или профилактики различных заболеваний, состояний и/или нарушений, опосредованных МАР4К1.



A1

202190968

202190968

A1

ИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MAP4K1

ОПИСАНИЕ

Перекрестные ссылки

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявками на патент Индии № 201821037777, поданной 05 октября 2018 года, № 201921009045, поданной 08 марта 2019 года, и № 201921024673, поданной 21 июня 2019 года, которые включены во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящая заявка относится к новым ингибиторам киназы 1 киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы, также известной как MAP4K1 или HPK1 (киназа 1 гемопозитического предшественника).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Протеинкиназы представляют собой крупное семейство белков, которые играют целый ряд ключевых ролей в регуляции широкого спектра клеточных процессов. Такие киназы включают в себя Akt, Ax1, Aurora A, Aurora B, DYRK2, EPHAa2, FGFR3, FLT-3, VEGFr3, IGFLr, IKK2, JNK3, VEGFr2, MEK1, MET, P70s6K, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt1, PDK1, Erk и RON. Ингибирование различных протеинкиназ, в особенности селективное ингибирование, стало важной стратегией при лечении многих заболеваний и нарушений.

MAP4K1 представляет собой сериновую/треониновую киназу семейства Ste20. Ферменты MAP4K (киназы MAP-киназы), как правило, участвуют на самом верхнем уровне по большей части линейного пути активации киназ. MAP4K фосфорилирует и активирует специфический субстрат, которым является MAP3K (киназа MAP-киназы). В свою очередь, MAP3K фосфорилирует и активирует MAP2K (киназу MAP-киназы). В свою очередь, MAP2K фосфорилирует и активирует MAPK (MAP-киназу). MAP-киназа является конечным эффектором пути и, в свою очередь, фосфорилирует субстрат для регуляции ключевых клеточных процессов, таких как пролиферация клеток,

дифференцировка клеток, экспрессия генов, регуляция транскрипции и апоптоз. Субстратом MAPK, как правило, является ядерный белок, такой как ядерный фактор карра-В (NF-κB). Активация MAPK посредством ее фосфорилирования MAP2K приводит к транслокации этого конечного фермента в каскад внутри ядра.

MAP4K1, также известная как HPK1, экспрессируется, главным образом, в Т-клетках и В-клетках иммунной системы, которые играют ключевую роль в регуляции иммунной системы. Избыточная стимуляция путей активации Т-клеток и В-клеток может приводить к аутоиммунным заболеваниям, тогда как недостаточная стимуляция указанных путей может приводить к дисфункции иммунной системы, восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям и повышенной восприимчивости к злокачественным опухолям. MAP4K1 активируется посредством взаимодействия с активированными Т-клеточными рецепторами (TCR) и В-клеточными рецепторами (BCR), поэтому активация MAP4K1 служит для передачи сигнала активации клеток с поверхности Т- или В-клеток к эффекторным белкам в ядре. Также имеются доказательства, что MAP4K1 может активироваться через рецептор TGF-β, рецептор эритропоэтина и белок FAS (который вовлечен в сигнальную систему апоптоза). В конечном итоге, активация MAP4K1 приводит к активации нескольких идентифицированных эффекторных белков, включая белки, участвующие в сигнальных путях NF-κ1, AP-1, ERK2 и Fos.

MAP4K1 считается отрицательным регулятором сигналов активации Т-клеточных рецепторов (TCR) и является одной из эффекторных молекул, которая опосредует иммуносупрессию Т-клеточных реакций в ответ на воздействие простагландина E2 (PGE2). В исследованиях было показано, что активность MAPK1 снижает интенсивность каскада передачи сигналов Т-клеточными рецепторами, а потому направленное разрушение гена MAP4K1 приводит к усилению сигналов активации TCR.

Одним из особенно важных путей, в котором, по-видимому, задействована MAP4K1, является путь передачи сигналов JNK. MAP4K1 регулирует MAP3K киназы MEKK1, TAK1 и MLK3. Указанные киназы, в свою очередь, регулируют MAP2K киназы MKK4 и MKK7. Указанные киназы, в свою очередь, регулируют MAPK киназу JNK. Затем, JNK регулирует важные факторы транскрипции и другие белки, включая p53, SMAD4, NFAT-2, NFAT-4, ELK1, ATF2, HSF1, c-Jun и JunD. JNK участвует в апоптозе, нейродегенерации, дифференцировке и пролиферации клеток, воспалительных состояниях и продукции цитокинов.

Путь передачи сигналов JNK активируется в ответ на стресс, вызванный воздействием окружающей среды, и в результате связывания с некоторыми классами

рецепторов клеточной поверхности, включая рецепторы цитокинов, серпентиновые рецепторы и рецепторные тирозинкиназы. В клетках млекопитающих, путь JNK задействован в таких биологических процессах, как онкогенная трансформация и опосредование адаптивных ответов на стресс, вызванный воздействием окружающей среды. JNK также ассоциирована с модуляцией иммунных ответов, включая созревание и дифференцировку иммунных клеток, а также с индукцией запрограммированной гибели клеток, помеченных иммунной системой для разрушения. Помимо нескольких неврологических нарушений, сигнальная система JNK в частности участвует в ишемическом инсульте и болезни Паркинсона, а также в других заболеваниях, дополнительно упомянутых ниже.

Примечательно, что было показано, что MAPK p38alpha ингибирует пролиферацию клеток посредством антагонистического воздействия на путь JNK-c-Jun. По-видимому, p38alpha активно подавляет пролиферацию как нормальных, так и злокачественных опухолевых клеток, и это дает веские основания полагать, что JNK вовлечена в гиперпролиферативные заболевания (см., например, Hui et al., *Nature Genetics*, Vol. 39, No. 6, June 2007). Сигнальная система JNK также вовлечена в такие заболевания, как эксайтотоксичность нейронов гиппокампа, ишемия печени, реперфузия, нейродегенеративные заболевания, тугоухость, глухота, врожденные дефекты нервной трубки, злокачественная опухоль, хронические воспалительные заболевания, ожирение, диабет, в частности, инсулинорезистентный диабет, и было сделано предположение, что для лечения различных заболеваний необходимы селективные ингибиторы JNK с высокой степенью специфичности и с отсутствием токсичности.

Поскольку MAP4K1 представляет собой регулятор, задействованный на более ранней стадии каскада относительно JNK, эффективные ингибиторы MAP4K1 могли быть применимы при лечении тех же заболеваний, для которых предлагалось или рассматривалось применение ингибиторов JNK, в особенности если такое заболевание или дисфункция проявлялось в гемопоэтических клетках, таких как Т-клетки и В-клетки.

Было показано, что направленное разрушение аллелей MAP4K1 (HPK1) приводило к появлению Т-клеток с повышенной продукцией Th1 цитокинов в ответ на взаимодействие с TCR (Burakoff et al., *Immunologic Research*, 54(1): 262–265 (2012)). Было обнаружено, что HPK1^{-/-} Т-клетки пролиферируют быстрее по сравнению с аналогом того же гаплотипа дикого типа и устойчивы к простагландин E2 (PGE2)-опосредованной супрессии. Особенно удивительно то, что мыши, подвергнутые адоптивному переносу HPK1^{-/-} Т-клеток, приобретали устойчивость к росту опухоли легкого. Кроме того, утрата HPK1 дендритными клетками (DC) наделяла их более заметной антигенпрезентирующей

способностью, делая НРК1-/- DC способными обеспечивать более мощный противоопухолевый иммунный ответ при использовании в качестве противораковой вакцины. Считалось возможным, что блокирование киназной активности MAP4K1 низкомолекулярным ингибитором может активировать лучшую противоопухолевую активность клеток обоих типов, приводя к синергическому усилению противоопухолевого потенциала. С учетом того, что MAP4K1 не экспрессируется в каких-либо жизненно важных органах, маловероятно, что селективный ингибитор MAP4K1 сможет вызывать какие-либо серьезные побочные эффекты.

Следует особо отметить взаимосвязь между MAP4K1 и PGE2, поскольку PGE2 представляет собой основной продукт-эйкозаноид, высвобождаемый злокачественными опухолевыми клетками, включая клетки злокачественных опухолей легкого, толстой кишки и молочной железы. Известно, что вырабатываемый опухолью PGE2 в значительной степени влияет на опосредованную опухолью иммуносупрессию.

В работе Zhang et al., *J. Autoimmunity*, 37:180-189 (2011) описана сниженная экспрессия НРК1 в CD4 Т-клетках пациентов с волчанкой вследствие селективной утраты гистондеметиلاзы JMJD3, связывающейся с локусом НРК1. Это позволяет предположить, что НРК1 является одной из ключевых молекул, вовлеченных в поддержание периферической толерантности. Периферическая толерантность является одним из главных препятствий для развития эффективного противоопухолевого иммунитета.

Сообщалось о нескольких низкомолекулярных ингибиторах MAP4K1, но они не ингибировали MAP4K1 селективно или даже предпочтительно. Такие ингибиторы включают в себя стауроспорин, босутиниб, сунитиниб, лестауртиниб, кризотиниб, форетиниб, довитиниб и KW-2449. Стауроспорин, например, ингибирует широкий спектр разнообразных протеинкиназ из семейств как сериновых/треониновых киназ, так и тирозинкиназ. Босутиниб является ингибитором, главным образом, тирозинкиназы BCR-Abl с дополнительной активностью в отношении тирозинкиназ семейства Src. Сунитиниб является ингибитором широкого спектра тирозинкиназ. Лестауртиниб является ингибитором, главным образом, тирозинкиназ семейств FLT, JAK и TRK. Кризотиниб является ингибитором, главным образом, тирозинкиназ c-met и ALK. Форетиниб исследовался в качестве ингибитора тирозинкиназ c-Met и VEGFR. Довитиниб является ингибитором, главным образом, рецепторной тирозинкиназы FGFR. KW-2449 является экспериментальным ингибитором в отношении, главным образом, тирозинкиназы FLT3.

Сунитиниб ингибирует MAP4K1 в наномолярных концентрациях, но является ингибитором широкого спектра рецепторных тирозинкиназ. Обработка Т-клеток сунитинибом приводит к усиленной продукции цитокинов, сходной с наблюдаемой для

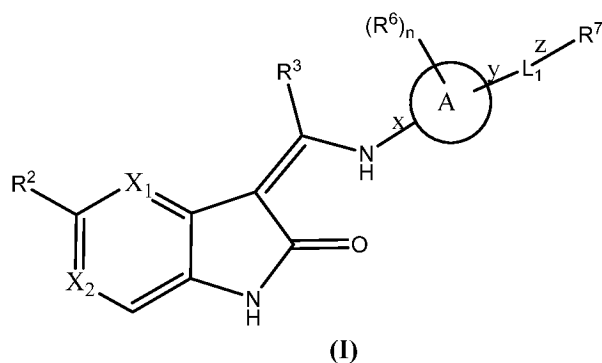
НРК1 –/– Т-клеток, что позволяет предположить, что селективный ингибитор MAP4K1 может индуцировать у Т-клеток тот же фенотип с усиленным иммунным ответом.

В настоящее время существует неудовлетворенная во многом потребность в эффективном пути лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с нарушением сигнальной системы протеинкиназ. Аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астма представляют собой заболевания и нарушения, на которые может влиять дисфункция сигнальной системы протеинкиназ. Настоятельно требуются улучшенные терапевтические соединения, композиции и способы для лечения указанных заболеваний и нарушений. Ингибирование MAP4K1 является особенно привлекательной мишенью для иммунотерапии злокачественных опухолей.

Основной проблемой, с которой в настоящее время сталкиваются в данной области, является отсутствие специфических ингибиторов MAP4K1. Настоящее раскрытие относится к новым высокоэффективным низкомолекулярным ингибиторам MAP4K1.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



его стереоизомеру, диастереоизомеру, энантиомеру или фармацевтически приемлемой соли,

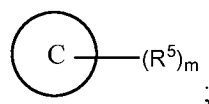
где

X¹ выбран из CH и N;

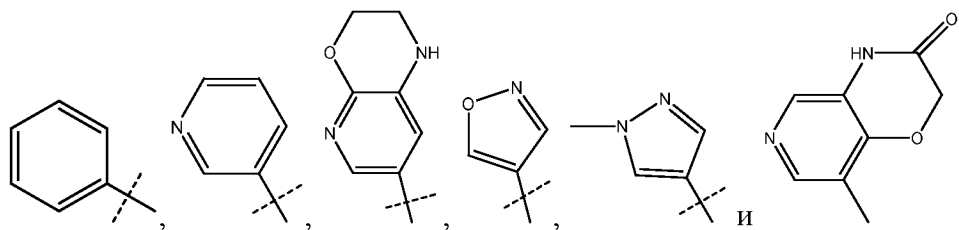
X² выбран из CH, CR¹ и N;

R¹ выбран из галогена, циано и C₁-алкила;

R² представляет собой



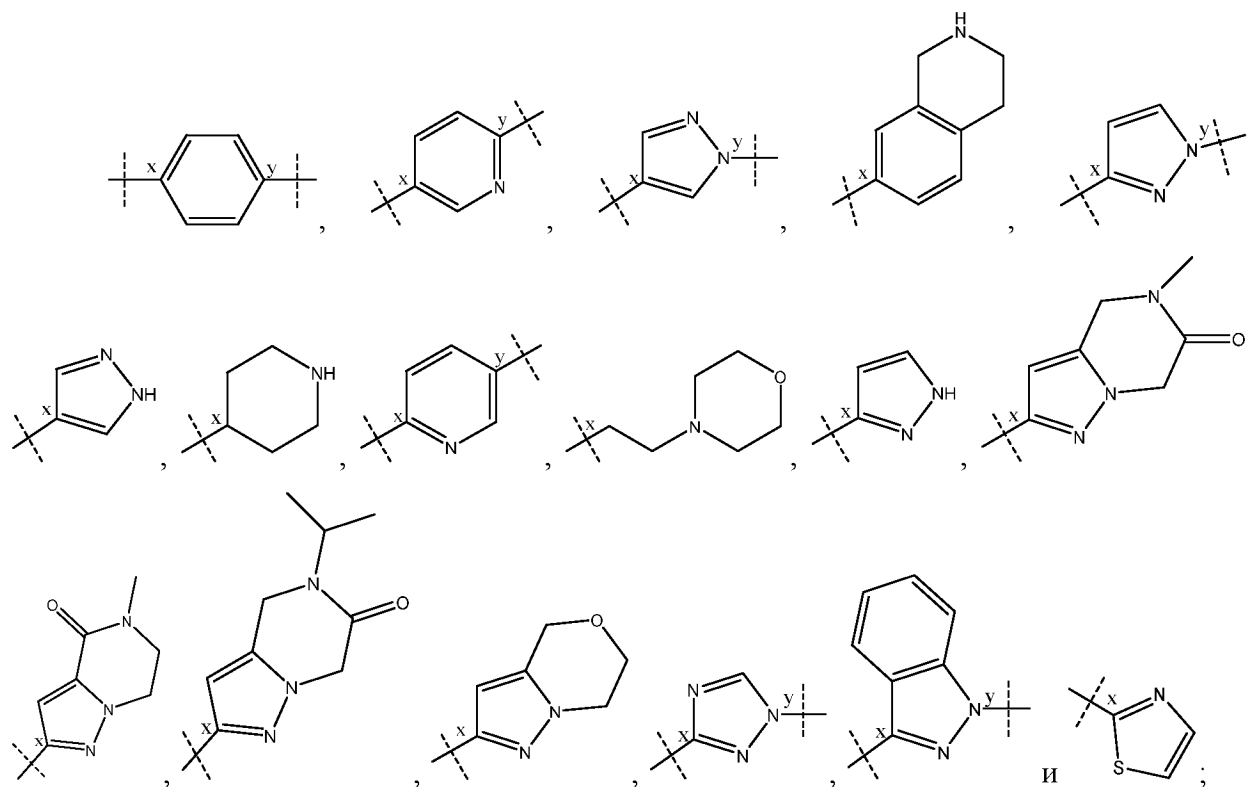
кольцо С выбрано из



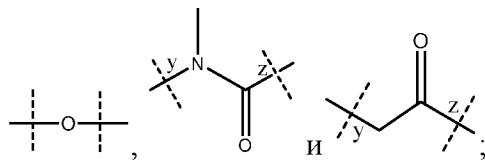
в каждом случае R^5 выбран из циано, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген C_{1-8} алкокси, C_{3-12} циклоалкила, C_{1-8} алкокси C_{3-12} циклоалкила, гидроксиг C_{1-8} алкила и амина;

R^3 представляет собой C_{1-8} алкил;

кольцо А выбрано из

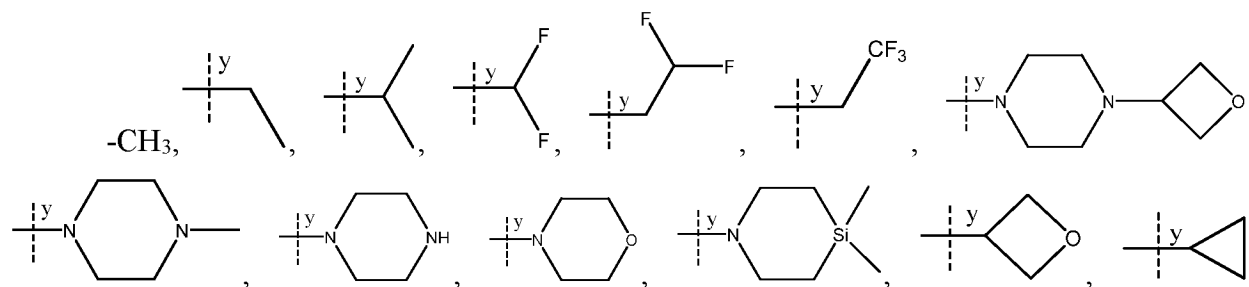


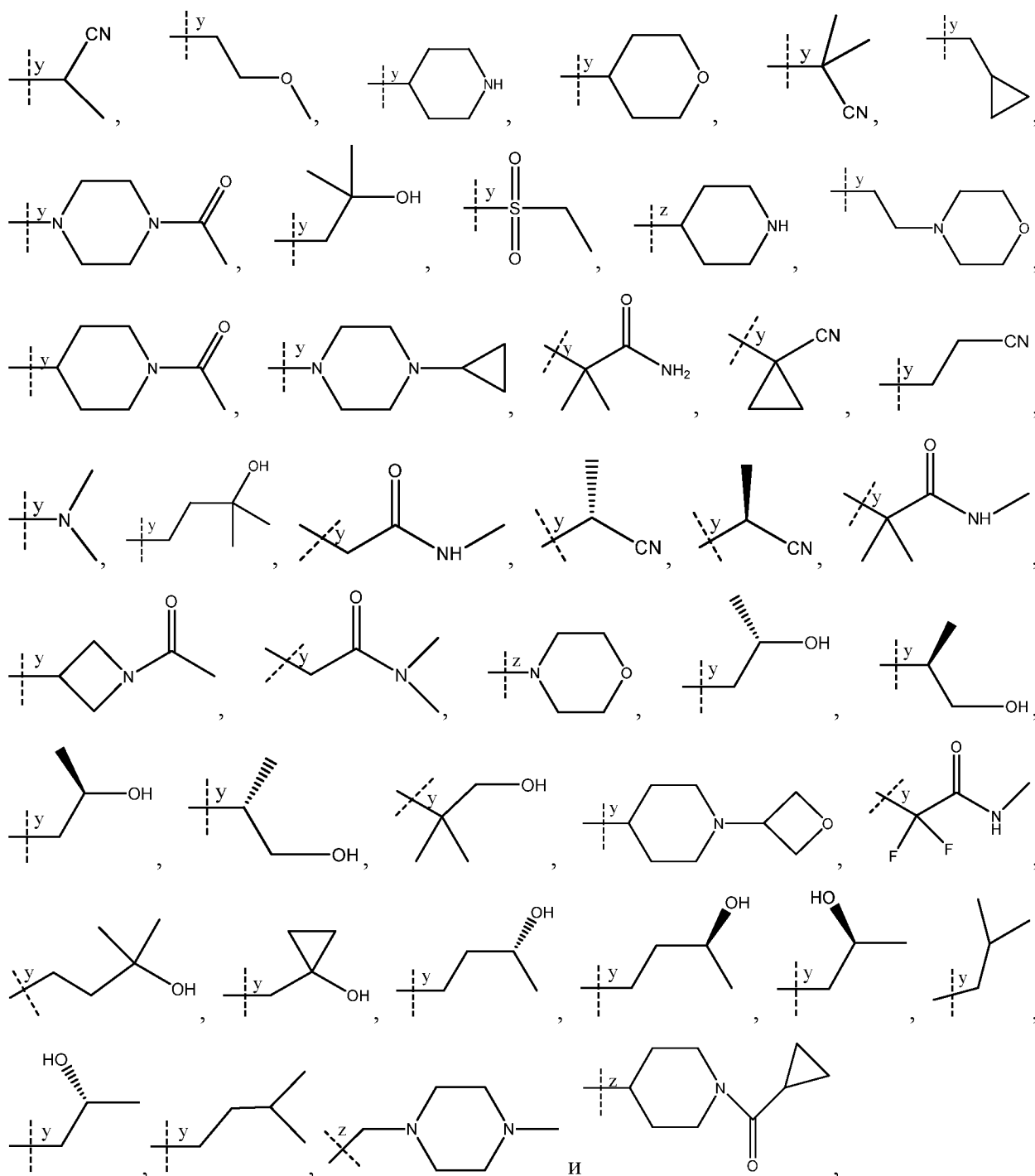
L^1 отсутствует или выбран из



x, y и z представляют собой точки присоединения;

R^7 выбран из





в каждом случае R^6 выбран из C_{1-8} -алкила, C_{1-8} -алкокси, галоген C_{1-8} -алкила, гидроксиг C_{1-8} -алкила и C_{3-12} -циклоалкила;

m равен 0, 1 или 2; и

n равен 0, 1 или 2.

Соединения формулы (I) могут охватывать один или несколько вариантов осуществления. Следует понимать, что представленные ниже варианты осуществления служат иллюстрацией настоящего изобретения и не предназначены для ограничения формулы изобретения конкретными представленными в качестве примера вариантами осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления, определенные в

настоящем документе, могут использоваться независимо или в сочетании с любым определением и любым другим вариантом осуществления, определенным в настоящем документе. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает все возможные комбинации и преобразования различных независимо описанных вариантов осуществления. Например, настоящее изобретение относится к определенным выше соединениям формулы (I), где R^3 представляет собой водород, метил, этил, изопропил или фенил (в соответствии с вариантом осуществления, определенным ниже), n равен 0, 1 или 2 (в соответствии с другим вариантом осуществления, определенным ниже).

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 представляет собой CH .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 представляет собой N .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 и X^2 представляют собой CH .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 и X^2 представляют собой N .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 представляет собой CH , и X^2 представляет собой N .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 представляет собой N , и X^2 представляет собой CH .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых X^1 представляет собой CH , и X^2 представляет собой CR^1 .

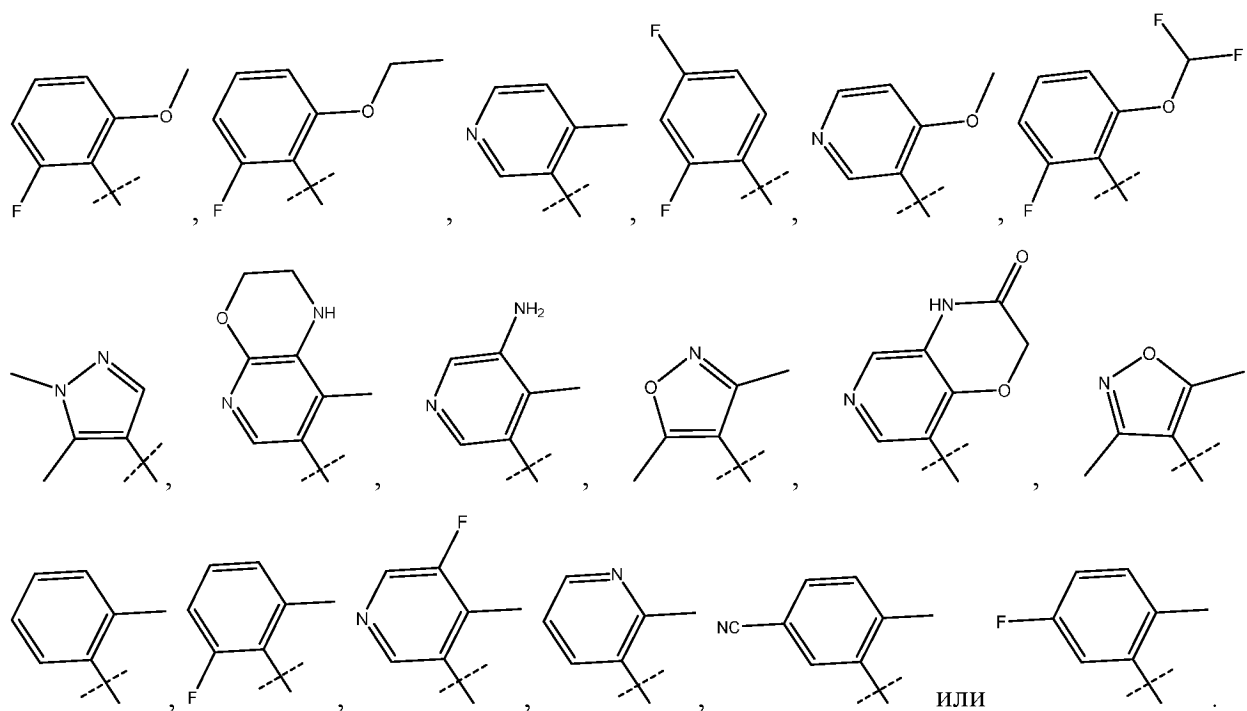
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой галоген (например, фтор или хлор), C_{1-8} алкил (например, метил) или циано.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой фтор, хлор, метил или циано.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^5 представляет собой галоген (например, фтор), C_{1-8} алкил (например, метил), C_{1-8} алкокси (например, метокси или этокси), галоген C_{1-8} алкокси (например, дифторметокси), C_{3-12} циклоалкил C_{1-8} алкокси (например, циклопропилметокси) или amino.

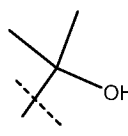
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^5 представляет собой фтор, метил, метокси, этокси, дифторметокси или amino.

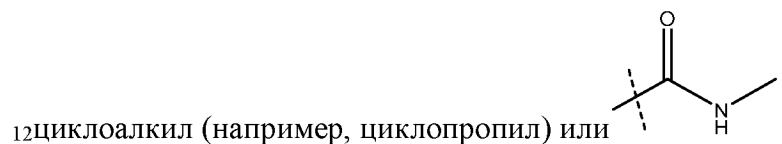
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых



В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^3 представляет собой метил, этил или изопропил.

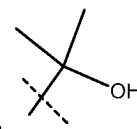
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых R^6 представляет собой C_{1-8} -алкил (например, метил или

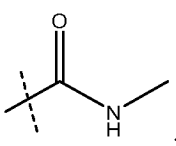
этил), C_{1-8} -алкокси (например, метокси), гидроксигруппа (например, ) , C_{3-12} -алкил (например, циклопропил) или



В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены

соединения формулы (I), в которых R^6 представляет собой метил, этил, метокси,

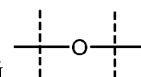


, циклопропил или .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых L^1 отсутствует.

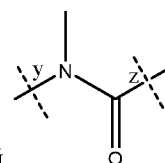
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены

соединения формулы (I), в которых L^1 представляет собой



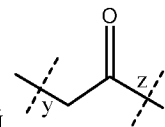
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены

соединения формулы (I), в которых L^1 представляет собой



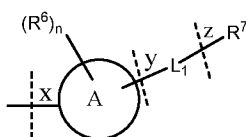
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены

соединения формулы (I), в которых L^1 представляет собой

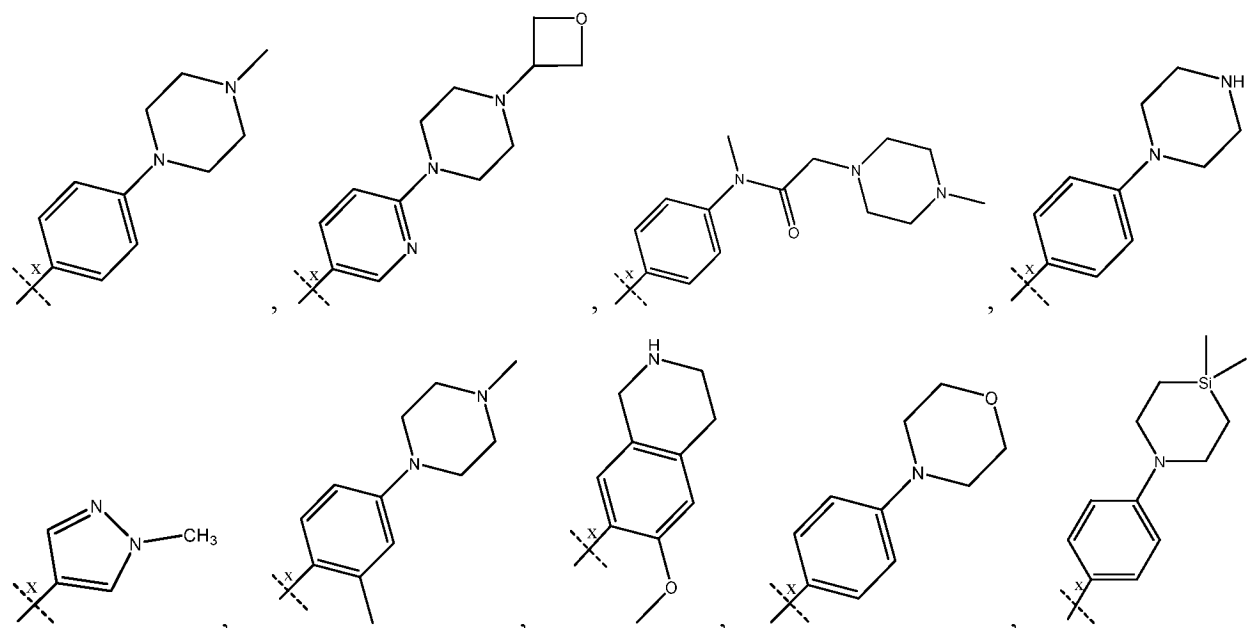


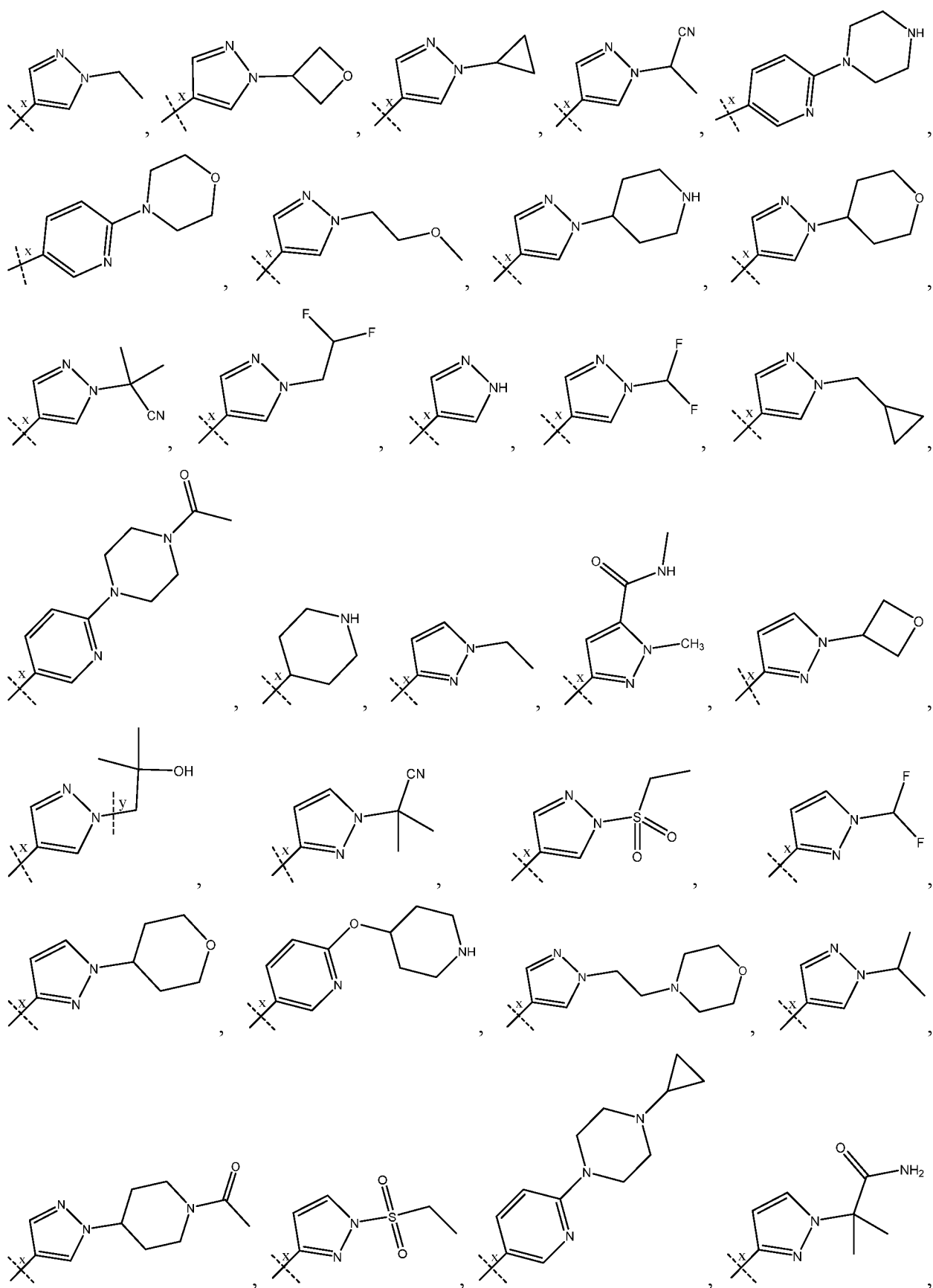
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены

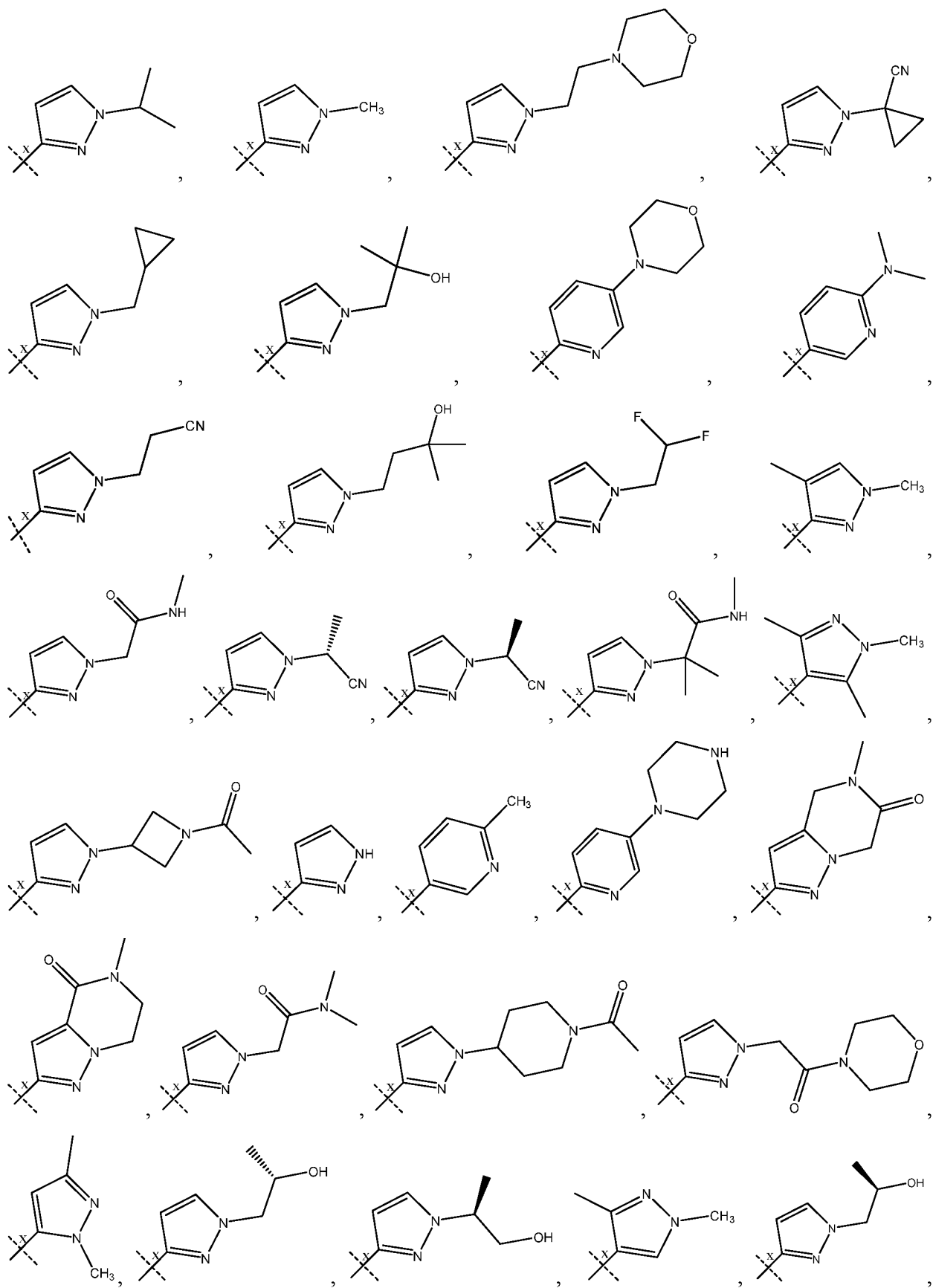
соединения формулы (I), в которых

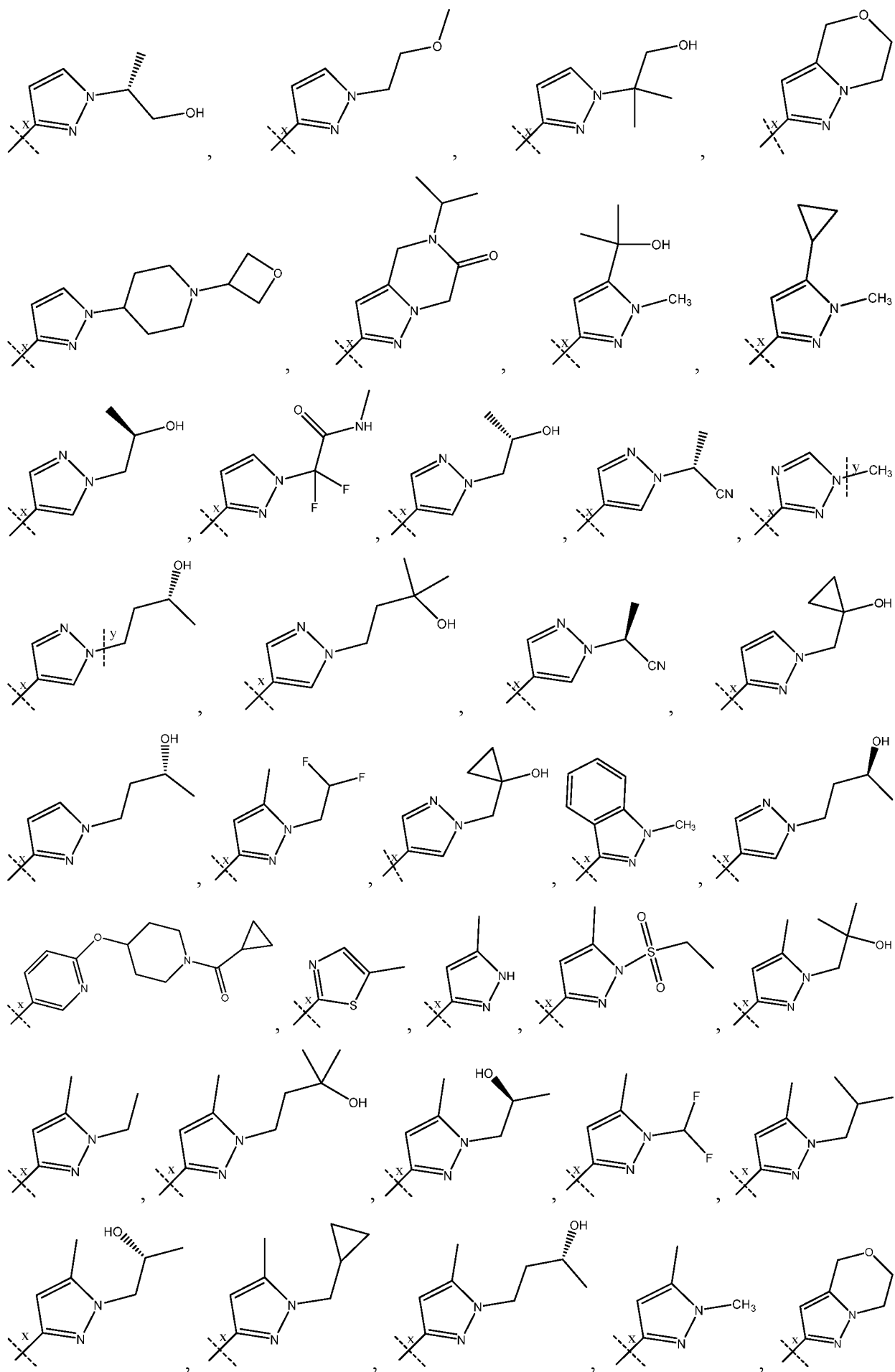


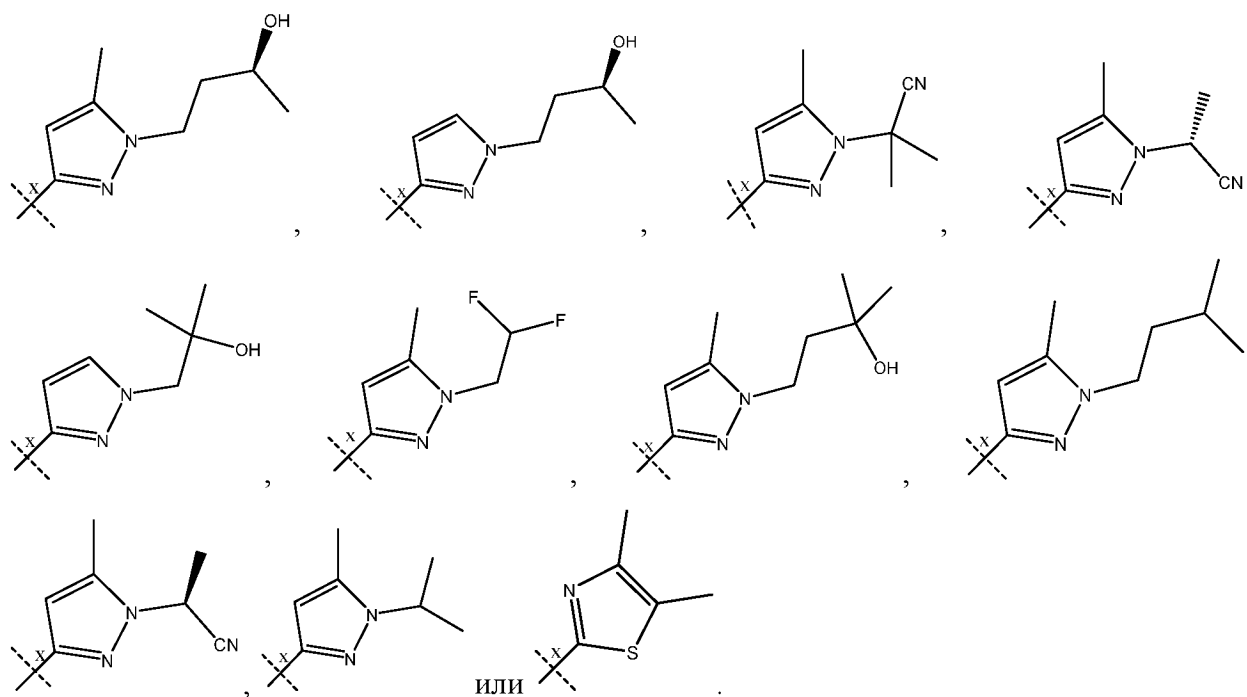
представляет собой











В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

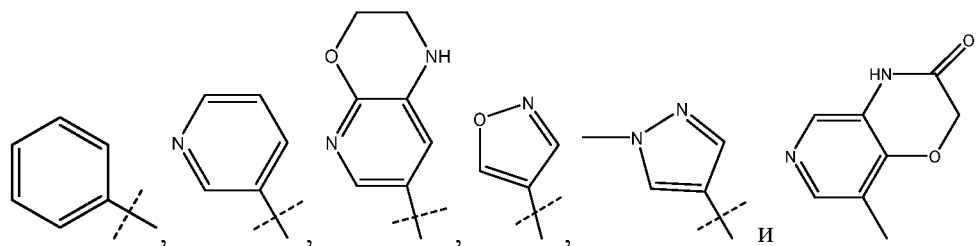
X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH, CR^1 или N;

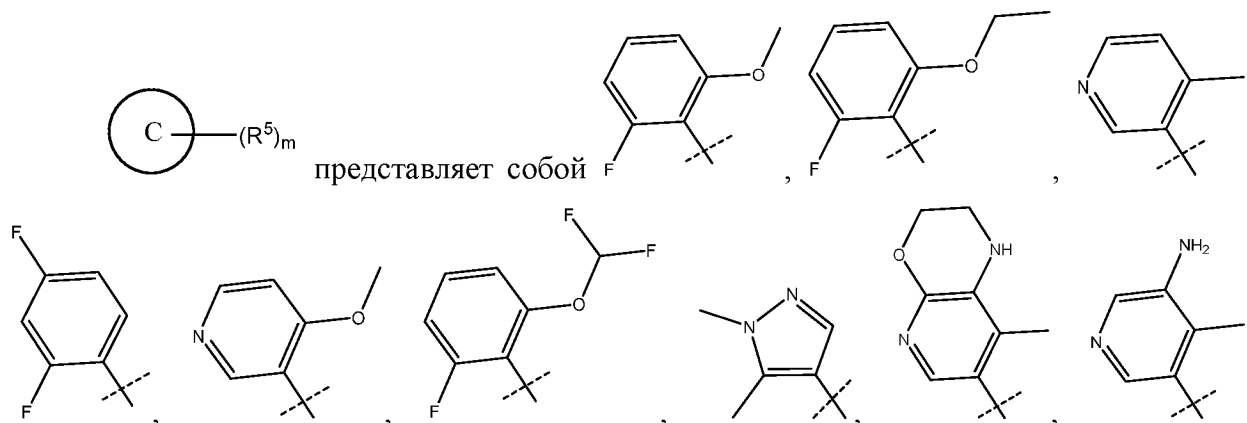
R^1 представляет собой фтор, хлор, метил или циано;

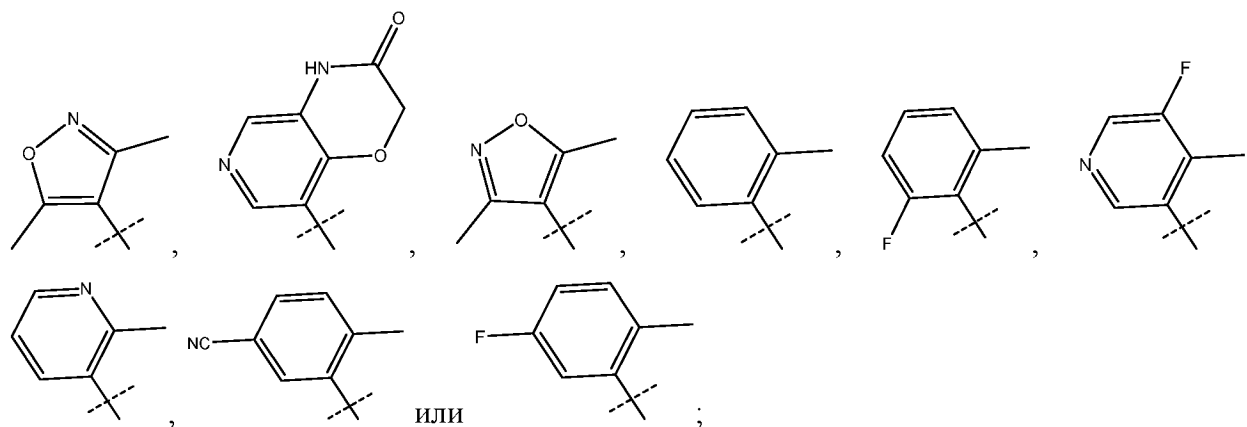
R^2 представляет собой $\text{C}-(R^5)_m$;

кольцо C представляет собой



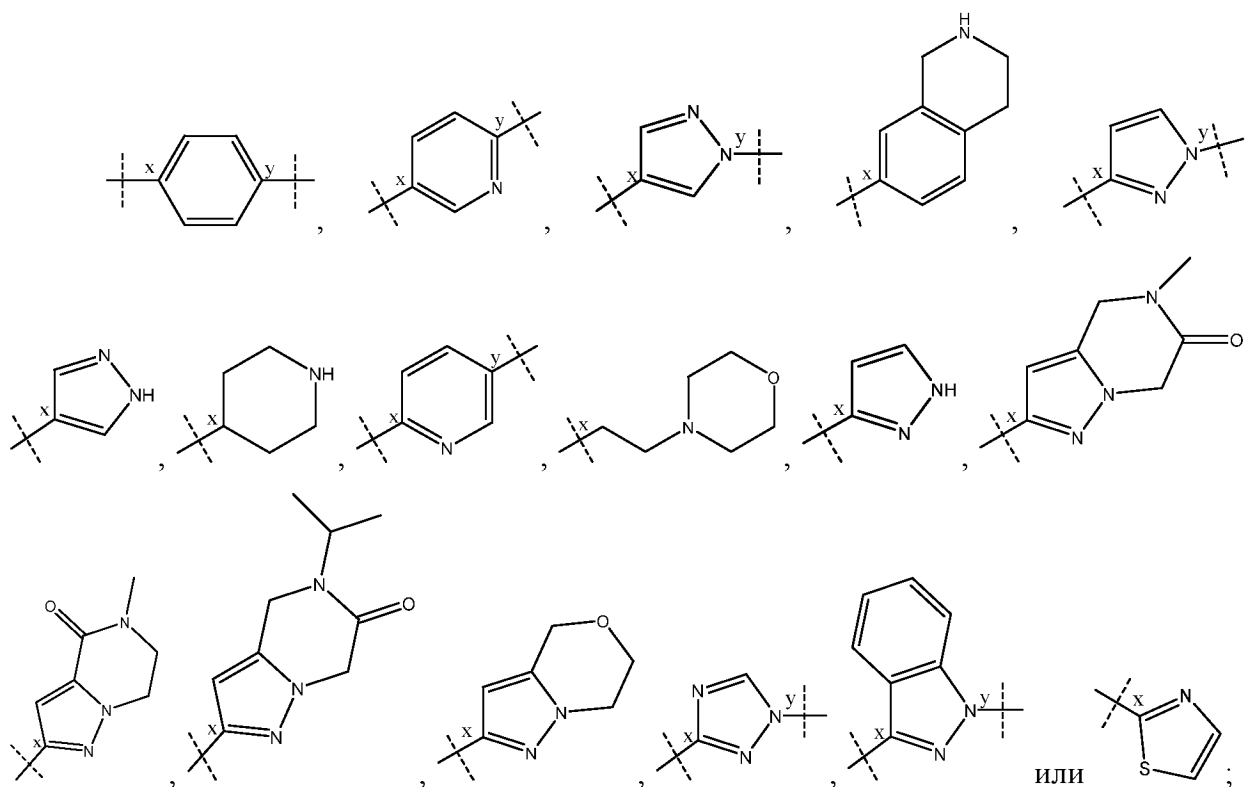
R^5 представляет собой фтор, метил, метокси, этокси, диформетокси или amino;



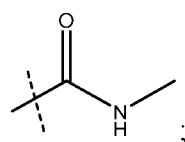


R^3 представляет собой водород, метил, этил или изопропил;

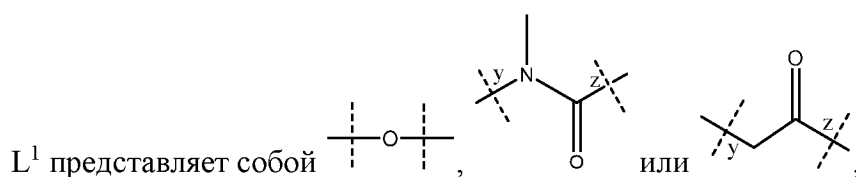
кольцо A представляет собой

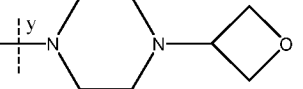
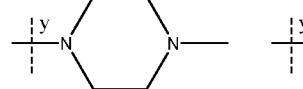
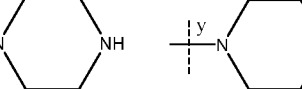
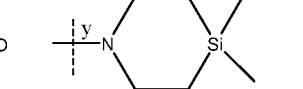


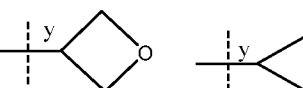
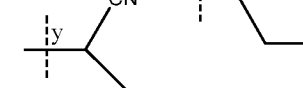
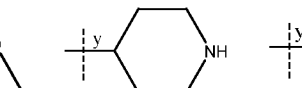
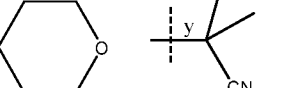
R⁶ представляет собой метил, этил, метокси, ~~пропилокси~~^{ОН}, циклопропил или

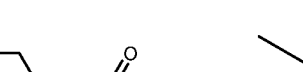
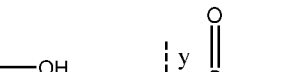
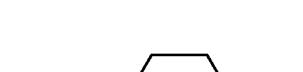


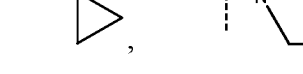
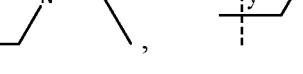
L^1 отсутствует; или

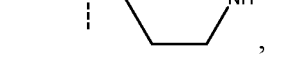


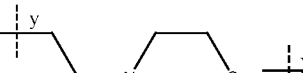
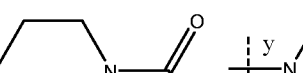
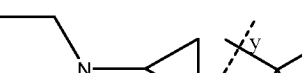
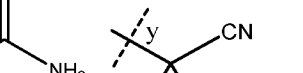





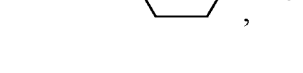






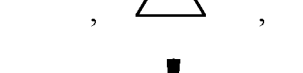





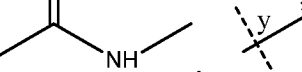
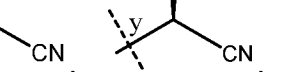


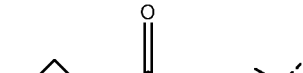
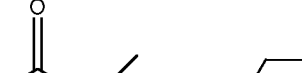





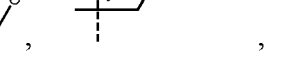






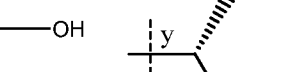
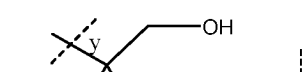
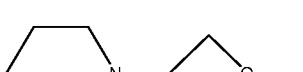



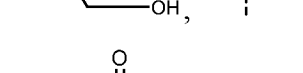


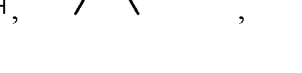


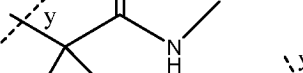
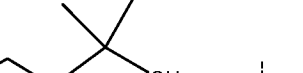
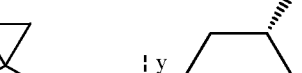
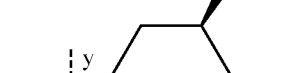


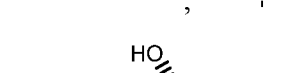
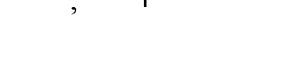





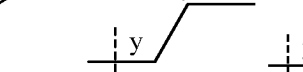
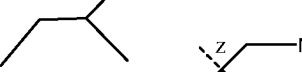
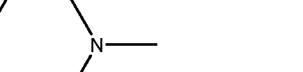


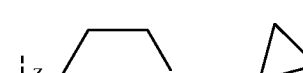







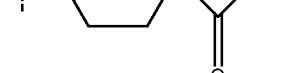





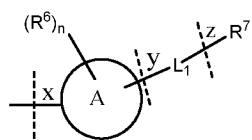





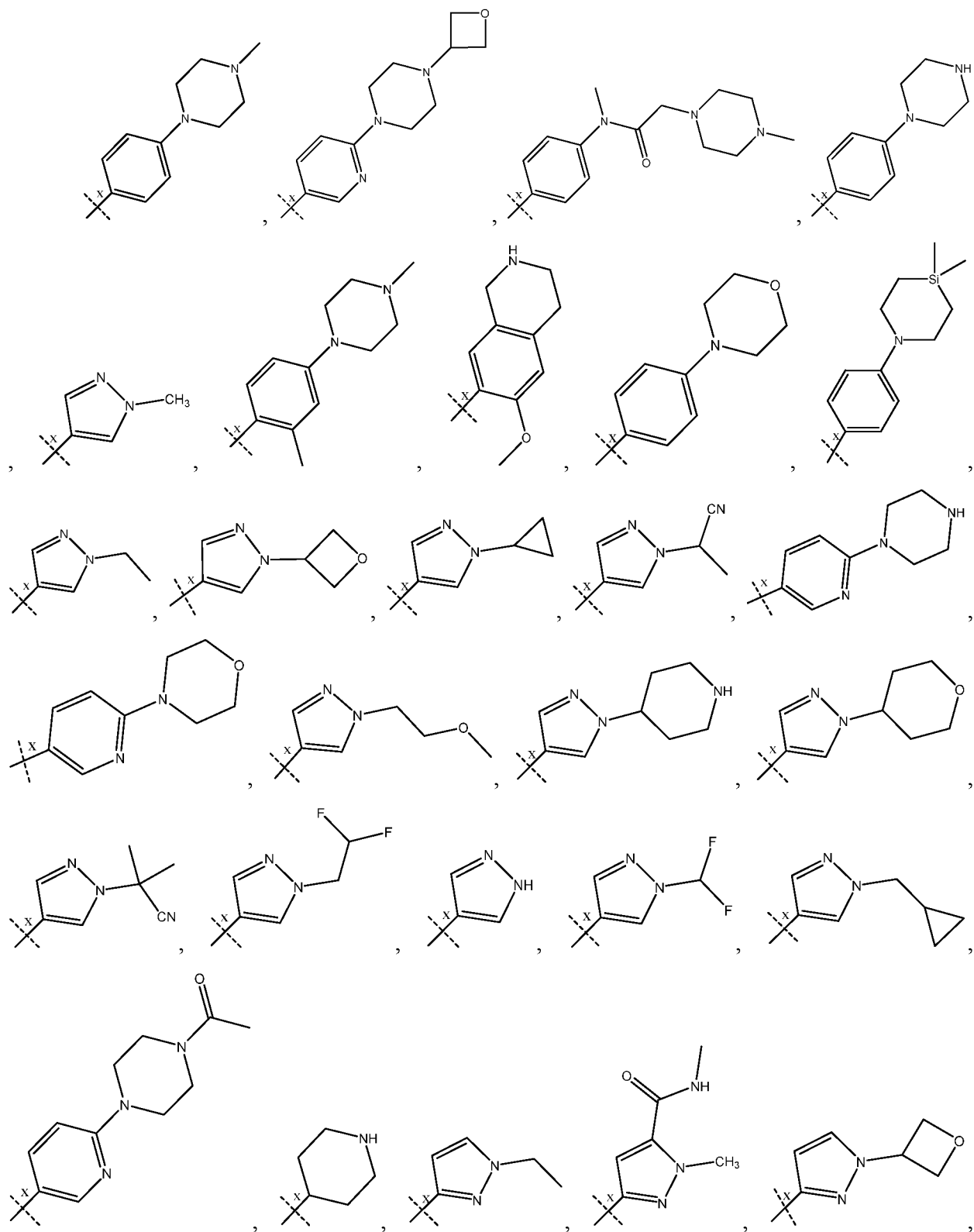

или

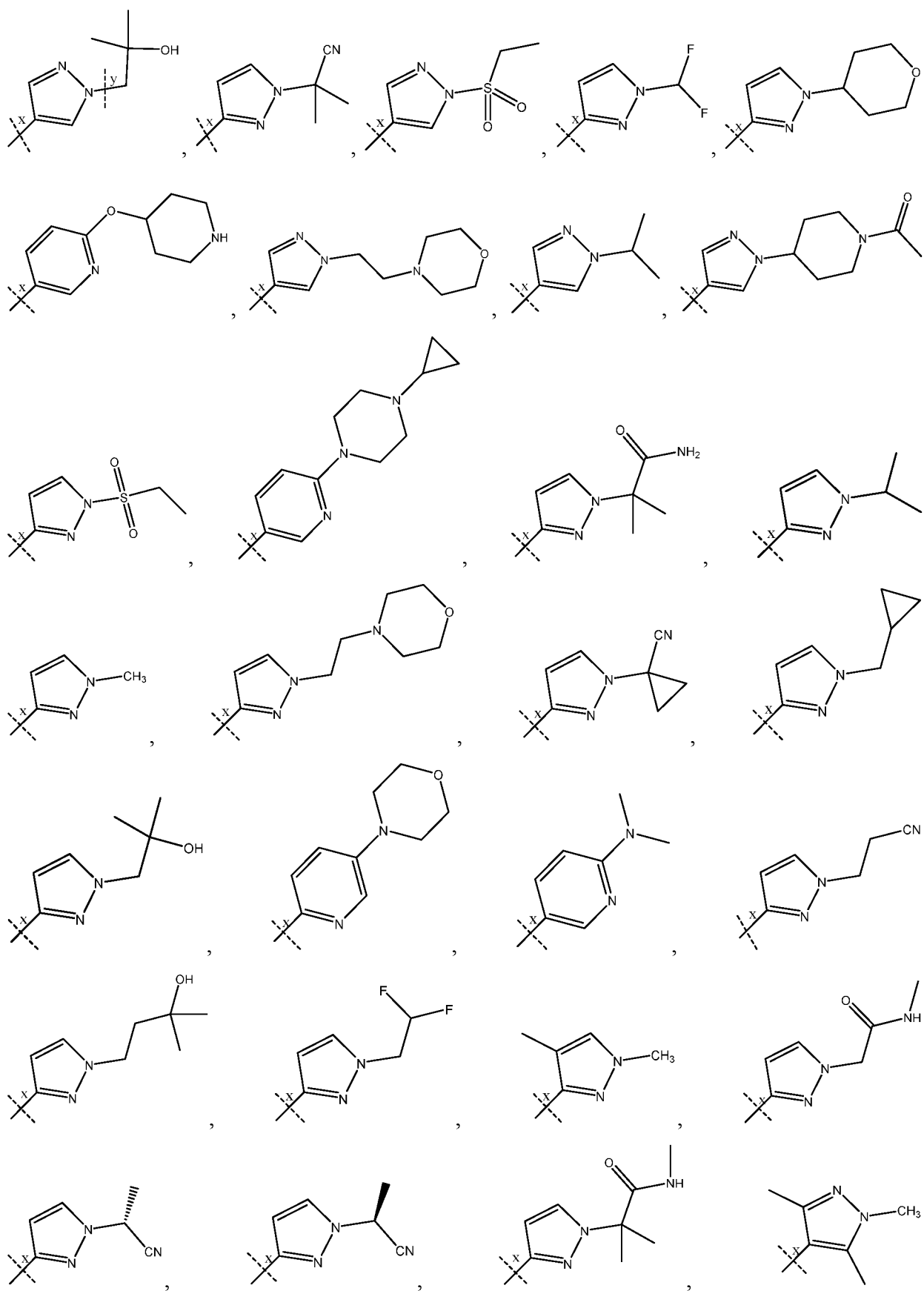


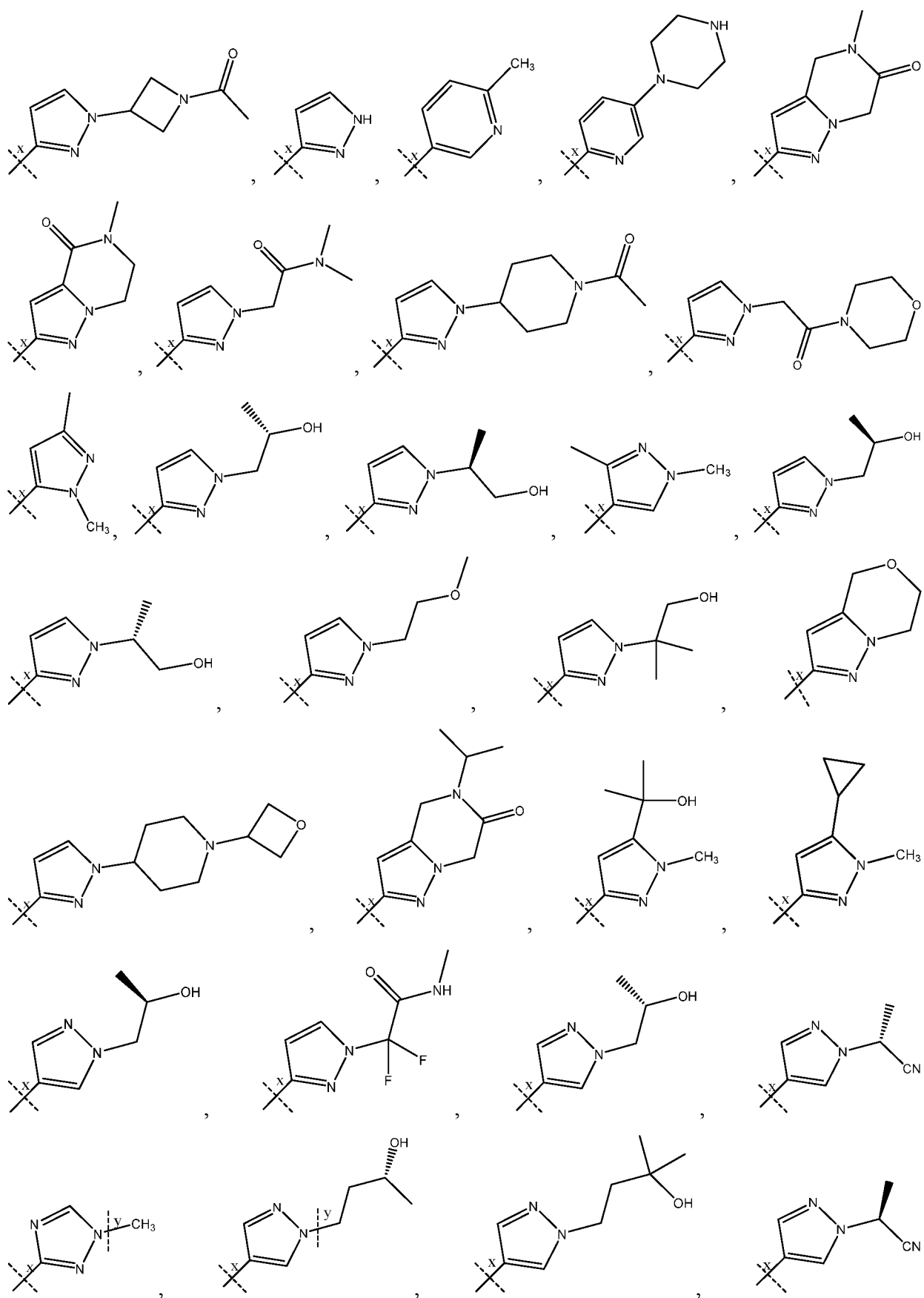
ИЛИ

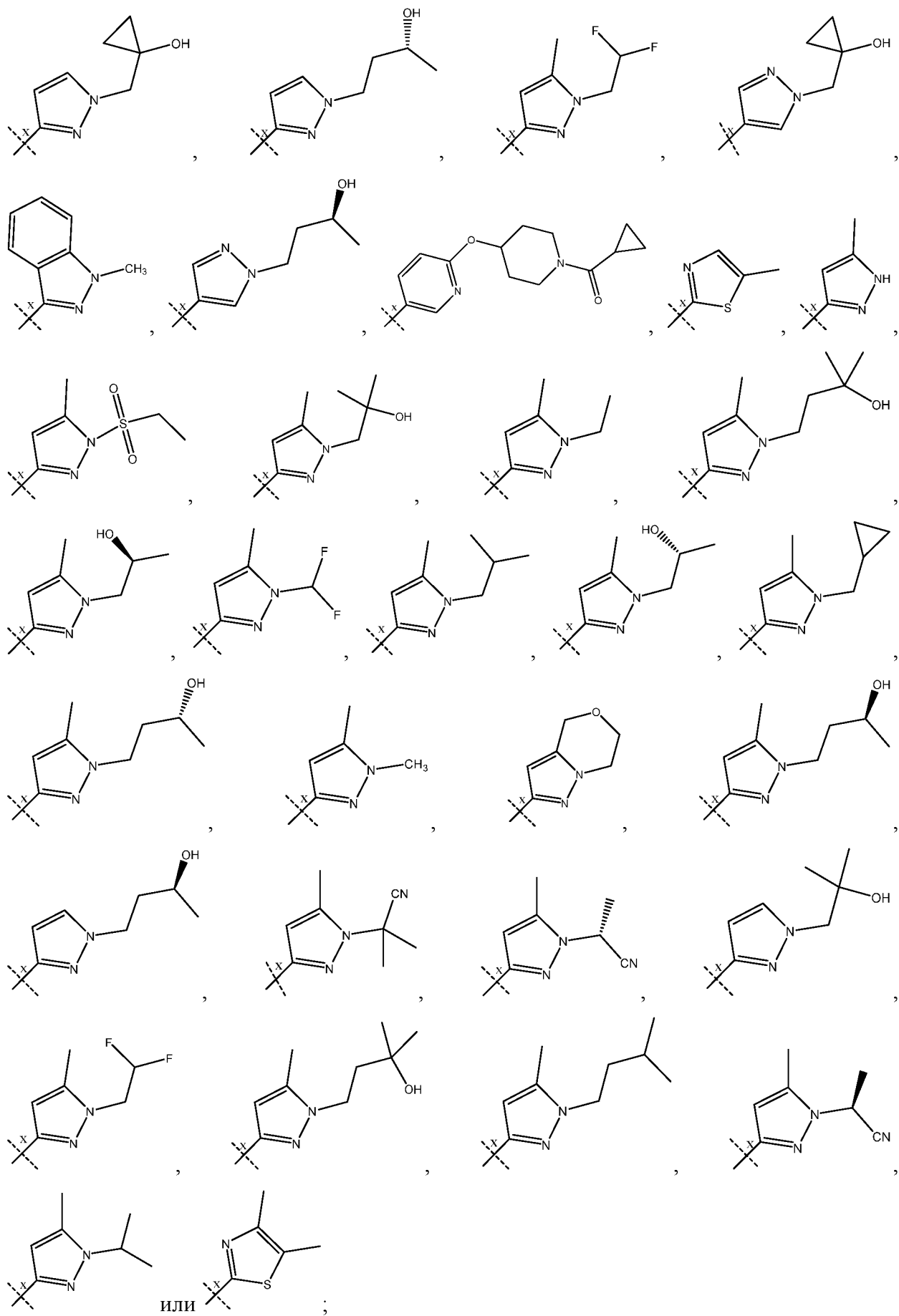


представляет собой









m равен 0, 1 или 2; и

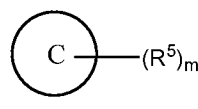
n равен 0, 1 или 2.

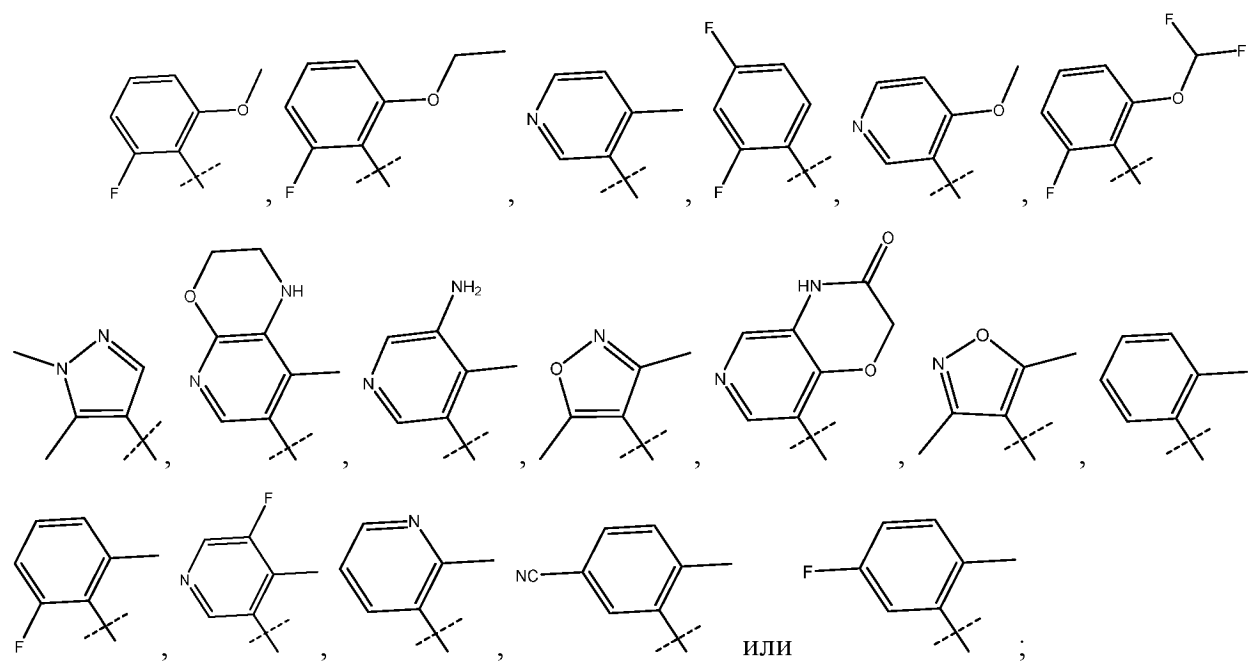
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

X^1 представляет собой CH или N;

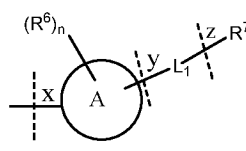
X^2 представляет собой CH, CR^1 или N;

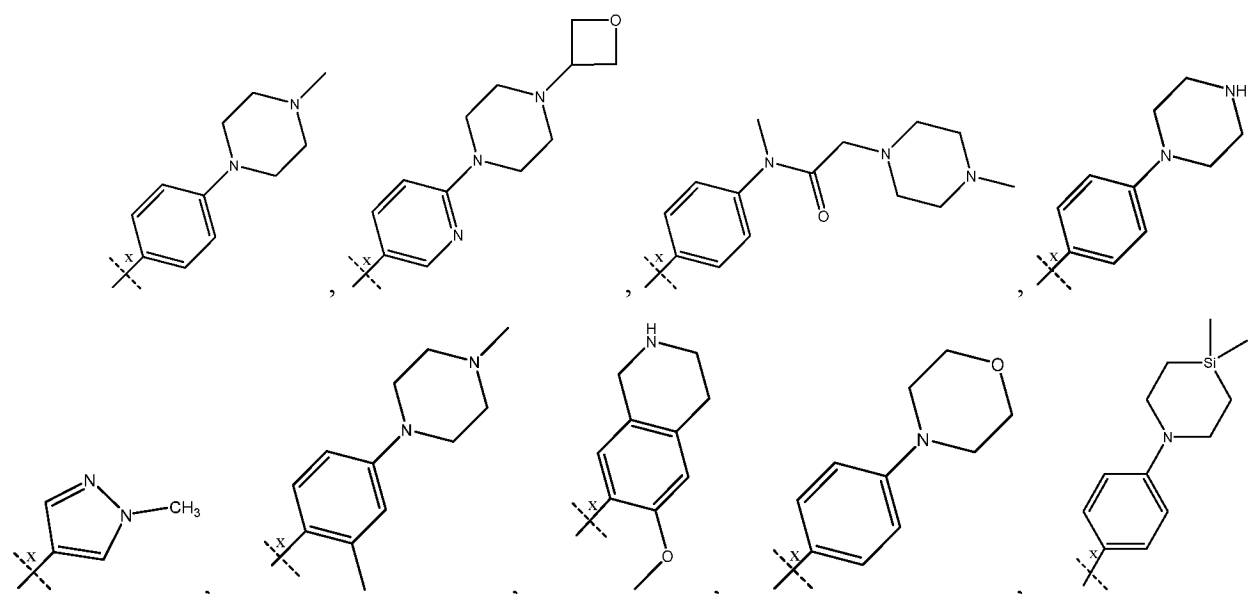
R^1 представляет собой фтор, хлор, метил или циано;

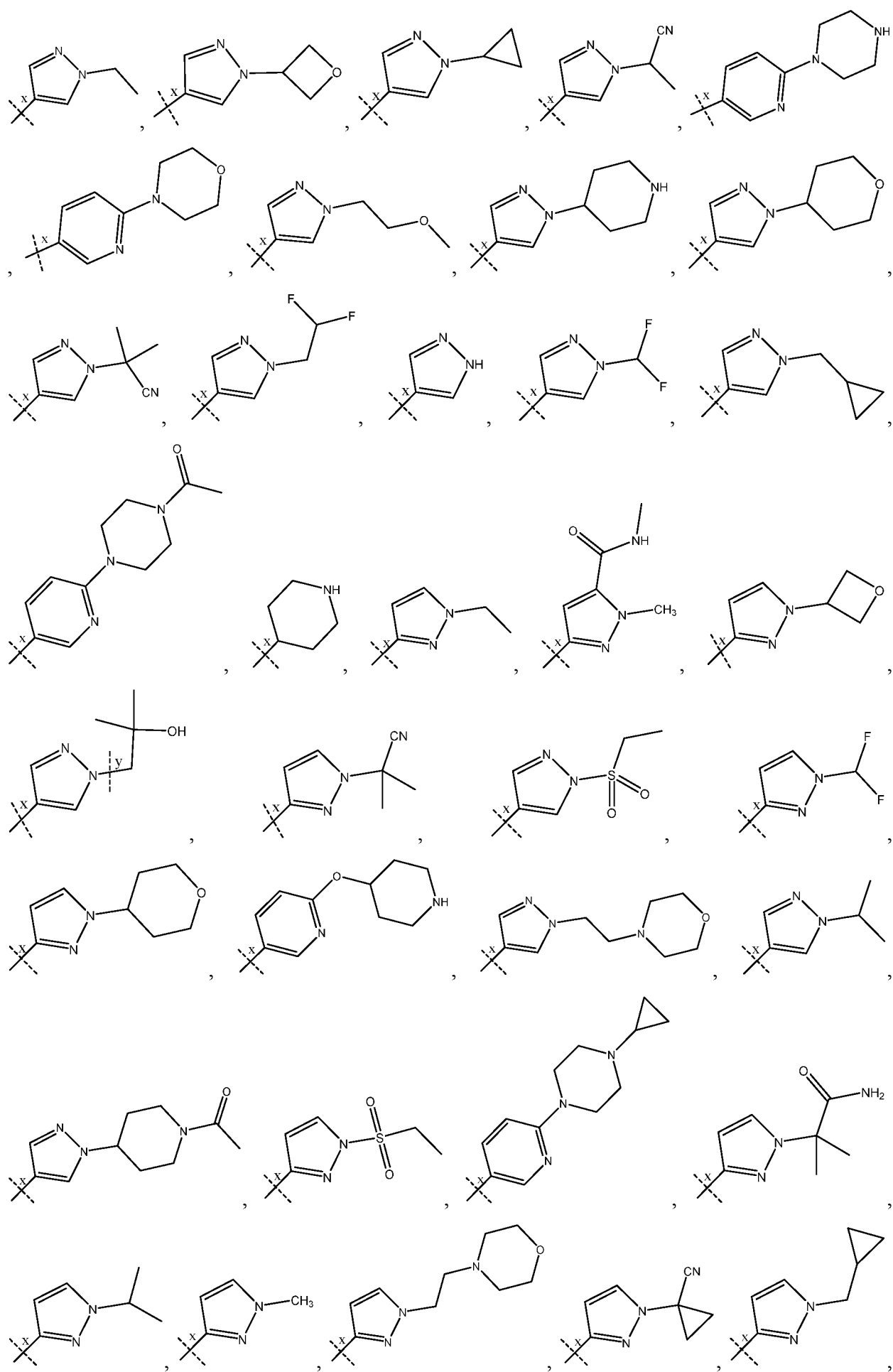
 представляет собой

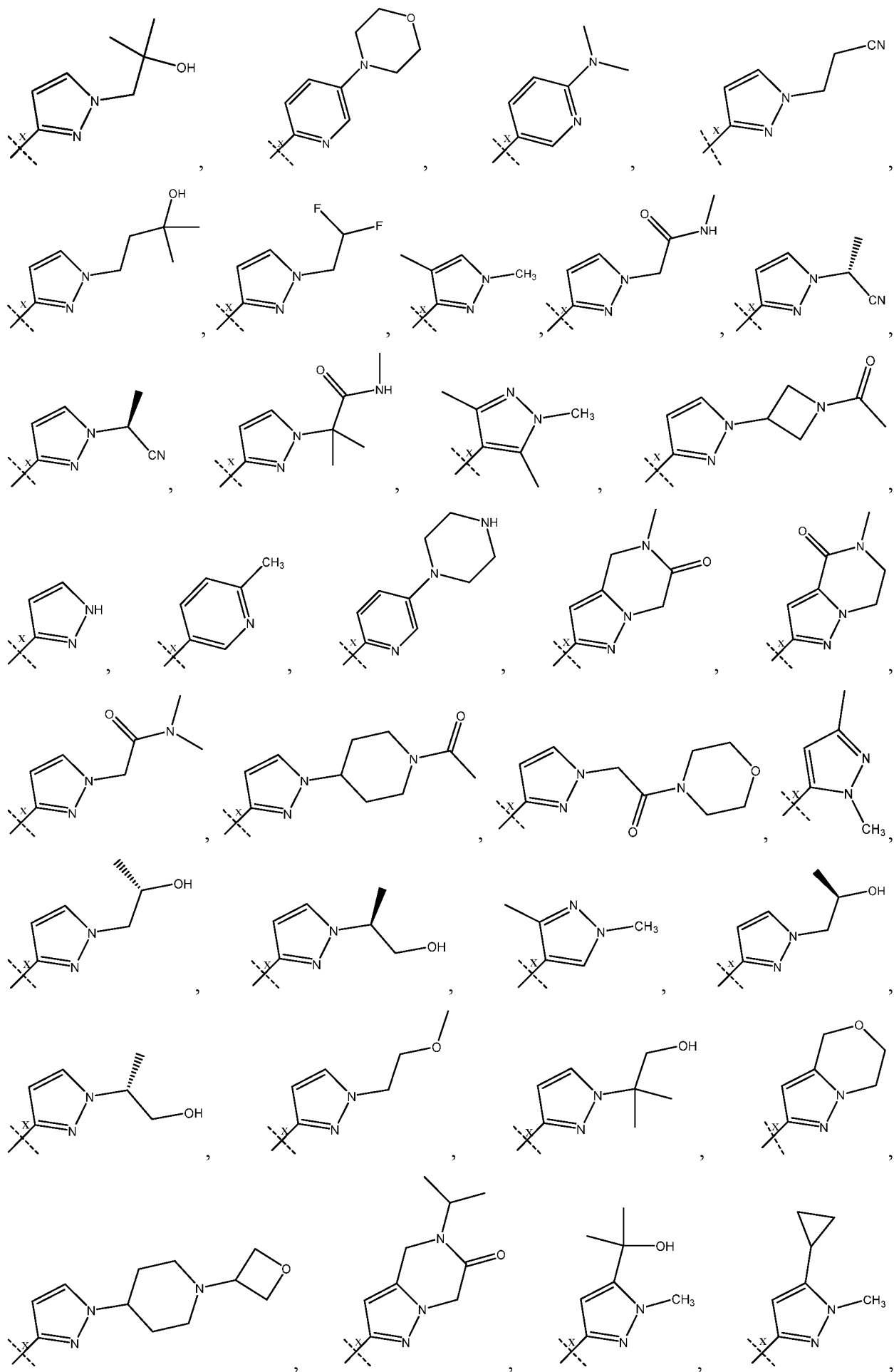


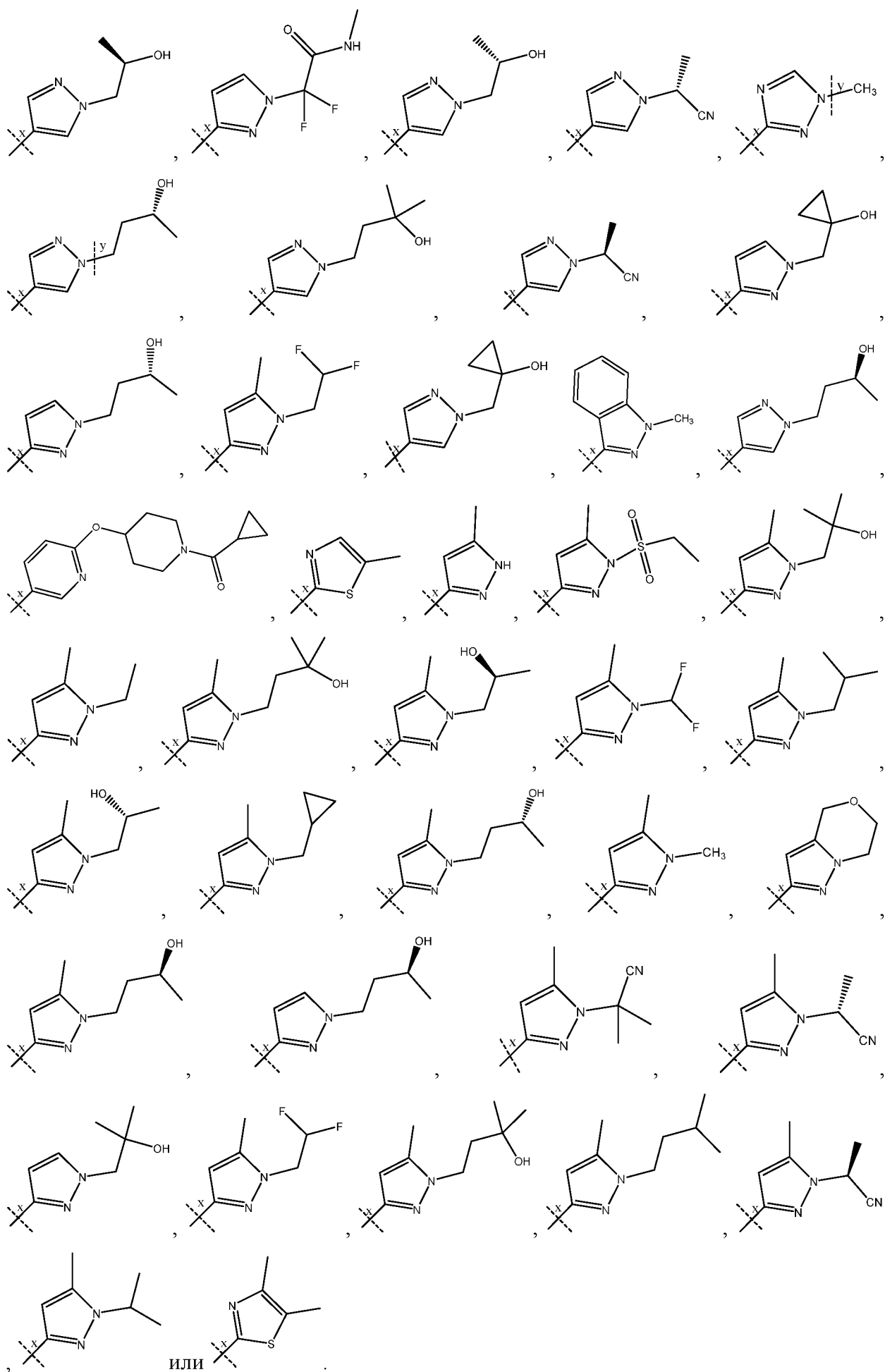
R^3 представляет собой метил, этил или изопропил;

 представляет собой









В соответствии с некоторым вариантом осуществления, конкретно предусмотрены соединения формулы (I) со значением IC_{50} менее 1000 нМ, предпочтительно менее 500 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ, применительно к ингибированию MAP4K1.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения, описанные в Примерах 1–219. Следует понимать, что формула (I) структурно охватывает все геометрические изомеры, стереоизомеры, энантиомеры и диастереоизомеры, *N*-оксиды и фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть предусмотрены химической структурой вида соединений, описанных в настоящем документе.

Настоящая заявка также относится к фармацевтической композиции, которая включает в себя по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такой как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель) или разбавлены носителем, или заключены внутри носителя, который может иметь форму таблетки, капсулы, саше, бумажного или другого контейнера.

Дозировки, применяемые при применения на практике настоящего изобретения, безусловно будут варьировать в зависимости, например, от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению, конкретно используемого соединения, способа введения и требуемой терапии. Соединение может вводиться любым подходящим путем, включая пероральный, парентеральный, чрескожный или ингаляционный. В общем, предполагается, что удовлетворительные результаты, например, при лечении заболеваний, приведенных выше в настоящем документе, будут получены при пероральном введении дозировок порядка приблизительно от 0,01 до 2,0 мг/кг. У более крупных млекопитающих, например, у людей, предписанная суточная дозировка для перорального введения будет соответственно находиться в диапазоне приблизительно от 0,75 до 300 мг и вводиться удобным образом один раз в сутки или в виде отдельных доз от 2 до 4 раз в сутки или в виде формы с замедленным высвобождением. Таким образом, стандартные лекарственные формы для перорального введения могут содержать, например, приблизительно от 0,2 до 75 или 150 мг или 300 мг, например, приблизительно от 0,2 или 2,0 до 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 или 300 мг соединения, раскрытого в настоящем документе, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем указанного соединения.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно изобретению, могут быть приготовлены с использованием традиционных разбавителей или вспомогательных веществ и методик, известными в области галеновых препаратов. Таким образом, пероральные лекарственные формы могут включать в себя таблетки, капсулы, растворы, суспензии и т.д.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Термины «галоген» или «галоген-» означают фтор (фтор-), хлор (хлор-), бром (бром-) или йод (йод-).

Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу, содержащему в остове исключительно атомы углерода и водорода, не содержащему участков ненасыщенности, содержащему от одного до восьми атомов углерода (т.е. C₁₋₈алкил), и который присоединен к остатку молекулы простой связью, включая без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, *n*-пентил и 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил). Термин «C₁₋₆алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Термин «C₁₋₄алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не приведено или не изложено обратное, то все алкильные группы, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «галогеналкил» относится по меньшей мере к одной галогеновой группе (выбранной из F, Cl, Br или I), связанной с алкильной группой (т.е. галогенC₁₋₈алкил). Примеры такого галогеналкильного фрагмента включают в себя без ограничения трифторметильную, дифторметильную и фторметильную группы. Термин «галогенC₁₋₄алкил» относится по меньшей мере к одной галогеновой группе, связанной с алкильной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не приведено или не изложено обратное, то все галогеналкильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «алкокси» означает алкильную группу, присоединенную посредством атома кислорода к остатку молекулы (т.е. C₁₋₈алкокси). Типовыми примерами таких групп являются -OCH₃ и -OC₂H₅. Если не приведено или не изложено обратное, то все алкоксигруппы, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «алкоксиалкил» или «алкилоксиалкил» относится к определенной выше алкокси- или алкилоксигруппе, непосредственно связанной с определенной выше алкильной группой (т.е. C_{1-8} алкокси C_{1-8} алкил или C_{1-8} алкилокси C_{1-8} алкил). Примеры таких алкоксиалкильных фрагментов включают в себя без ограничения $-CH_2OCH_3$ (метоксиметил) и $-CH_2OC_2H_5$ (этоксиметил). Если не приведено или не изложено обратное, то все алкоксиалкильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «гидрокси C_{1-8} алкил» относится к определенной выше C_{1-8} алкильной группе, где от одного до трех атомов водорода при разных атомах углерода заменены гидроксильными группами (т.е. гидрокси C_{1-4} алкил). Примеры гидрокси C_{1-4} алкильных фрагментов включают в себя без ограничения $-CH_2OH$ и $-C_2H_4OH$.

Термин «цианоалкил» относится к определенной выше алкильной группе, непосредственно связанной с цианогруппой (т.е. циано C_{1-8} алкил). Примеры таких циано C_{1-8} алкильных фрагментов включают в себя без ограничения цианометил, цианоэтил и цианоизопропил. Если не приведено или не изложено обратное, то все цианоалкильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «цианоциклоалкил» относится к определенной выше циклоалкильной группе, непосредственно связанной с цианогруппой (т.е. циано C_{3-12} циклоалкил). Примеры таких циано C_{3-12} циклоалкильных фрагментов включают в себя без ограничения цианоциклопропил и цианоциклобутил.

Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от 3 приблизительно до 12 атомов углерода (т.е. C_{3-12} циклоалкил). Примеры моноциклического циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают в себя без ограничения пергидронафтильную, адамантильную и норборнильную группы, циклические группы с мостиковой связью или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин « C_{3-6} циклоалкил» относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры « C_{3-6} циклоалкила» включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «циклоалкилалкил» относится к содержащему циклическое кольцо радикалу, содержащему от 3 приблизительно до 6 атомов углерода, непосредственно присоединенному к алкильной группе (т.е. C_{3-6} циклоалкил C_{1-8} алкил). Циклоалкилалкильная группа может быть присоединена к основной структуре посредством

любого атома углерода в алкильной группе, если это приводит к формированию стабильной структуры. Неограничивающие примеры таких групп включают в себя циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин «арил» относится к ароматическому радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода (т.е. C_{6-14} арил), включая моноциклические, бициклические и трициклические ароматические системы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Если конкретно не указано иное, то термин «гетероциклическое кольцо» или «гетероциклил», относится к замещенному или незамещенному неароматическому 3-15-членному циклическому радикалу (т.е. 3-15-членный гетероциклил), который содержит атомы углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Гетероциклический радикал может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец, которая может включать в себя системы конденсированных, связанных мостиковой связью или спироциклических систем, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизован; кроме того, если это не ограничено определением, то гетероциклическое кольцо или гетероциклил могут необязательно содержать одну или несколько олефиновых связей. Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения азепинил, азетидинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, хроманил, диоксоланил, диоксафосфоланил, декагидроизохинолил, инданил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофурил или тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. Гетероциклический радикал может быть присоединен к основной структуре посредством любого гетероатома или атома углерода, если это приводит к формированию стабильной структуры.

Термин «гетероциклилалкил» относится к гетероциклическому радикалу, непосредственно связанному с алкильной группой (т.е. 3-15-членный гетероциклил C_{1-8} алкил). Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре посредством любого атома углерода в алкильной группе, если это приводит к формированию стабильной структуры.

Если конкретно не указано иное, то термин «гетероарил», относится к 5-14-членному ароматическому гетероциклическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S (т.е. 5-14-членный гетероарил). Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре посредством любого гетероатома или атома углерода, если это приводит к формированию стабильной структуры. Примеры указанных гетероарильных циклических радикалов включают в себя без ограничения оксазолил, изоксазолил, имидазолил, фурил, индолил, изоиндолил, пирролил, триазолил, триазинил, тетразолил, тиенил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензопиранил, карбазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазолил, индолизинил, акридинил, феназинил и фталазинил.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает в себя соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры таких солей включают в себя без ограничения ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафзилат, нитрат, *N*-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли алюминия, аммония, кальция, меди (I), железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка.

Термин «проведение лечения» или «лечение» заболевания, нарушения или состояния включает в себя: (а) предупреждение или отсрочивание появления клинических симптомов заболевания, нарушения или состояния, развивающегося у субъекта, который может страдать заболеванием, нарушением или состоянием или может быть предрасположен к нему, но который еще не испытывает клинические или субклинические симптомы заболевания, нарушения или состояния, или таковые не проявляются; (б)

ингибирование заболевания, нарушения или состояния, т.е. блокировку или ограничение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (в) облегчение заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин «субъект» включает в себя млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, домашних питомцев, включая кошек и собак) и отличных от домашних животных (такие как дикие животные).

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту с целью лечения заболевания, нарушения или состояния является достаточным для осуществления указанного лечения. «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы тела, состояния здоровья и восприимчивости субъекта, подлежащего лечению.

Соединения формулы (I) могут содержать асимметрические или хиральные центры, а потому могут существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереоизомеры, основываясь на различиях их физико-химических свойств, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены посредством преобразования энантиомерной смеси в диастереоизомерную смесь путем осуществления взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереоизомеров и преобразования (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием колонки для хиральной ВЭЖХ. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S или R конфигурацию, согласно определению IUPAC от 1974 года.

Предполагается, что термины «соль» или «сольват» относятся в равной степени к соли, сольвату и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров или рацематов соединений согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Обычно, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или рассматриваются в целом как безопасные для использования у человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают в себя без ограничения носители, разбавители, глиданты и смазывающие вещества, консерванты, буферные агенты, хелатообразующие агенты, полимеры, гелеобразующие агенты, загущающие агенты, растворители и т.д.

Примеры подходящих носителей включают в себя без ограничения воду, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, гипс, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, низшие алкильные простые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, увлажнителей, суспендирующих агентов, консервантов, буферов, подсластителей, вкусоароматических агентов, красителей или любую комбинацию из вышеуказанных агентов.

Фармацевтические композиции могут находиться в общепринятых формах, например, в виде капсул, таблеток, растворов, суспензий, инъекционных препаратов или продуктов для местного введения. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена так, чтобы обеспечивать желаемый профиль высвобождения.

Введение соединения согласно настоящему изобретению, в чистом виде или в виде соответствующей фармацевтической композиции, может осуществляться любыми одобренными путями введения таких соединений или фармацевтических композиций. Путем введения может являться любой путь, который обеспечивает эффективную

доставку активного соединения согласно настоящему изобретению в соответствующее или целевое место приложения действия. Подходящие пути введения включают в себя без ограничения пероральный, интраназальный, трансбуккальный, накожный, внутрикожный, чрескожный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный и местный.

Твердые составы для перорального введения включают в себя без ограничения таблетки, капсулы (мягкие или твердые желатиновые капсулы), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

Жидкие составы включают в себя без ограничения сиропы, эмульсии и стерильные инъекционные жидкости, такие как суспензии или растворы.

Лекарственные формы для местного введения соединений включают в себя без ограничения мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, импрегнированные повязки и могут содержать соответствующие общепринятые добавки, такие как консерванты, растворители, способствующие проникновению лекарственного средства.

Специалисты в данной области техники смогут определить дозы соединений, подходящие для применения при проведении лечения заболеваний и нарушений, описанных в настоящем документе. Терапевтические дозы, как правило, определяют в исследовании с подбором доз у человека, основанном на предварительных результатах, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для обеспечения целевого терапевтического эффекта без индукции нежелательных побочных эффектов. Специалисты в данной области техники также смогут эффективно применять и корректировать способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества.

Способы лечения

Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, являются высокоэффективными ингибиторами MAP4K1 киназы, обеспечивая ингибирование в наномолярных концентрациях. Поэтому, ингибиторы MAP4K1 согласно настоящему изобретению применимы для лечения и профилактики заболеваний, связанных с дисфункцией сигнальной системы протеинкиназ. Соответственно, без ограничения какой-либо теорией, считается, что ингибирование MAP4K1 может, например, обращать вспять или предупреждать клеточную дисфункцию, ассоциированную с нарушениями сигнального пути JNK, в частности, у Т- и В-клеток. Поэтому, введение ингибитора MAP4K1,

описанного в настоящем документе, может обеспечивать возможные способы регуляции пути передачи сигналов MAPK, в частности, путь JNK, и, в более широком смысле, обеспечивать лечение целого ряда заболеваний и нарушений, включая аутоиммунные, нейродегенеративные, неврологические, воспалительные, гиперпролиферативные и сердечно-сосудистые заболевания и нарушения.

Кроме того, не будучи ограниченными теорией, считается, что селективное ингибирование MAP4K1, обеспечиваемое соединениями согласно настоящему изобретению, может обеспечивать новые средства лечения рака. Традиционные стратегии, направленные на передачу сигналов, относятся к воздействию на пути, которые промотируют пролиферацию или метастазирование опухолевых клеток. Вместо этого, настоящее изобретение относится к средствам усиления активности и эффективности Т-клеток организма, например, для преодоления стратегий иммуносупрессии, используемых многими формами злокачественных опухолей. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) недавно одобрило несколько способов лечения на основе моноклональных антител, при которых тот же результат достигается путем воздействия на поверхностные рецепторы Т-клеток, которые промотируют ингибирование активности TCR (например, антитела к CTLA-4 и PD-1, представленные на рынке как ипилимумаб и пембролизумаб, соответственно). Успех указанных способов лечения доказывает правильность концепции о том, что злокачественная опухоль может подвергаться эффективному лечению посредством воздействия на пути, ингибирующие сигнальную систему TCR. Направленное действие на указанные пути с использованием низкомолекулярного ингибитора MAP4K1 может обеспечить улучшенные результаты с использованием более удобных для пациента методик введения.

Поэтому, согласно третьему аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, которое может быть ослаблено посредством модулирования (например, ингибирования) MAP4K1-зависимых сигнальных путей, включая путь JNK, например, аутоиммунных, нейродегенеративных, неврологических, воспалительных, гиперпролиферативных и сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I, описанного в настоящем документе, в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Согласно конкретным вариантам осуществления, введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к усилению передачи сигналов Т-клеточными рецепторами (TCR), например, приводя к усиленному опосредованному Т-клетками иммунному ответу (например, к повышенной выработке цитокинов Т-клетками).

Согласно другим конкретным вариантам осуществления, введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к повышению устойчивости Т-клеток к супрессии Т-клеток, опосредованной PGE2.

Заболевание или нарушение может быть выбрано из группы, состоящей из: нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера; инсульта и ассоциированной с ним потери памяти; аутоиммунных заболеваний, таких как артрит, аллергии и астмы; диабета, в частности, инсулинорезистентного диабета; других состояний, характеризующихся воспалением, включая хронические воспалительные заболевания; ишемии печени; реперфузионного повреждения; тугоухости или глухоты; врожденных дефектов нервной трубки; ожирения; гиперпролиферативных нарушений, включая злокачественные новообразования, такие как лейкозы, например, хронический миелогенный лейкоз (CML); окислительного повреждения органов, таких как печень и почки; заболеваний сердца; и отторжения трансплантата. Согласно конкретным вариантам осуществления, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, может также быть ассоциировано с нарушением MAP4K1-зависимой сигнальной системы. Нарушенная сигнальная система MAP4K1 может приводить к сниженной функции иммунных клеток, например, Т- и В-клеток, что может предоставлять возможность или усиливать уклонение образующихся злокачественных опухолевых клеток от иммунного надзора. Поэтому, восстановление функции Т- и В-клеток посредством лечения ингибитором MAP4K1 может способствовать выведению злокачественных опухолевых и предраковых клеток из организма. Таким образом, согласно конкретному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения злокачественной опухоли с использованием соединений согласно настоящему изобретению. Согласно конкретному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли с использованием соединений согласно настоящему изобретению. Согласно конкретному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественная опухоль, включая меланомы, злокачественные опухоли щитовидной железы, аденокарциному, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественные опухоли центральной нервной системы, такие как глиобластомы, астроцитомы и эпендимомы, колоректальный рак, плоскоклеточные карциномы, мелко- и немелкоклеточные формы рака легкого, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, саркому и злокачественные опухоли

кожи. Согласно конкретным вариантам осуществления, вследствие уникальной роли дисфункции иммунных клеток при гематологических злокачественных опухолях, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гематологических злокачественных опухолей, таких как лейкозы, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром, хронический миелогенный лейкоз (CML), лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мегакариобластный лейкоз и множественная миелома.

Соединения-ингибиторы MAP4K1, описанные в настоящем документе для лечения или профилактики заболевания или нарушения в соответствии с приведенными выше способами, могут использоваться в качестве единственного терапевтического агента или могут использоваться в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, применимыми для лечения упомянутых заболеваний или нарушений. Такие другие агенты включают в себя ингибиторы других протеинкиназ в пути JNK, включая, например, ингибиторы JNK (например, JNK1 или JNK2), MKK4, MKK7, p38, MEKK (например, MEKK1, MEKK2, MEKK5) и GSK.

Поэтому, согласно конкретному варианту осуществления, ингибитор MAP4K1 согласно настоящему изобретению может вводиться в комбинации с ингибиторами JNK (например, JNK1 или JNK2), MKK4, MKK7, p38, MEKK (например, MEKK1, MEKK2, MEKK5) и GSK.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к:

(i) соединению формулы (I), описанному в настоящем документе, в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, для применения в любом из способов или для лечения или профилактики любого заболевания или нарушения, приведенного в настоящем документе;

(ii) комбинации, описанной выше в настоящем документе, содержащей ингибитор MAP4K1 согласно настоящему изобретению, например, описанное в настоящем документе соединение формулы (I), в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, и второй терапевтический агент, применимый для лечения или профилактики любого заболевания или нарушения, приведенного в настоящем документе;

(iii) применению соединения формулы (I) в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, или описанной в настоящем документе комбинации (при производстве лекарственного средства), для лечения или профилактики любого заболевания или состояния, приведенного в настоящем документе;

(iv) соединению формулы (I) в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе комбинации или описанной выше в настоящем документе фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения при лечении или профилактике любого заболевания или состояния, приведенного в настоящем документе.

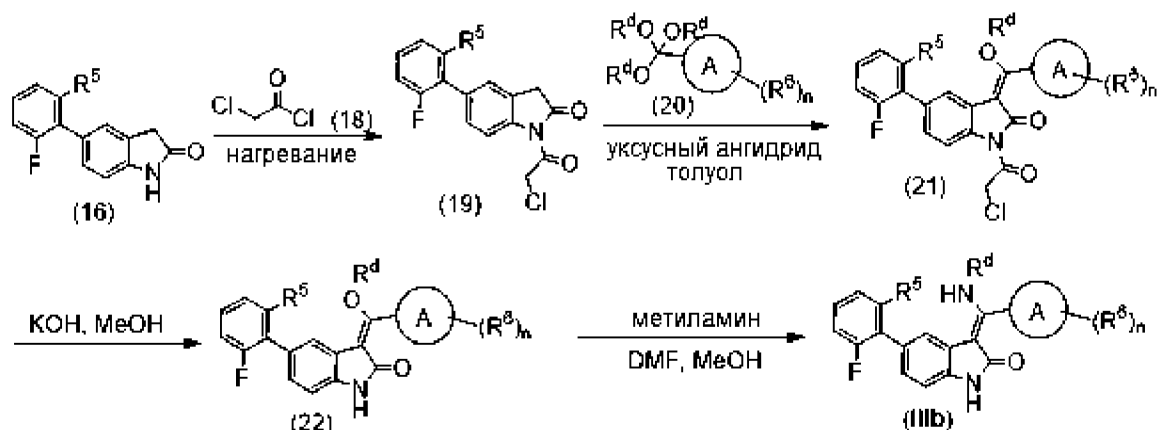
Общие способы получения

Соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения общей формулы (I), промежуточные соединения и конкретные примеры, получают посредством способов синтеза, изображенными на Схемах 1-3. Кроме того, применительно к последующим схемам, на которых указаны конкретные кислоты, основания, реагенты, реагенты сочетания, растворители и т.д., следует понимать, что могут быть использованы другие подходящие кислоты, основания, реагенты, реагенты сочетания, растворители и т.д., которые включены в объем настоящего изобретения. Модификации реакционных условий, например, температуры, длительности реакции или их комбинации, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Соединения, полученные с использованием общих последовательностей реакций, могут характеризоваться недостаточной чистотой. Эти соединения могут быть очищены с использованием любых способов очистки органических соединений, известных специалистам в данной области техники, например, путем кристаллизации или колоночной хроматографии на силикагеле или оксиде алюминия с использованием различных растворителей в подходящих соотношениях. Все возможные геометрические изомеры и стереоизомеры предусмотрены объемом настоящего изобретения.

Общие схемы

Общий подход к получению соединений формул (IIIb) (где значения R^5 , R^6 и n определены в общем описании) изображен на схеме синтеза 1.

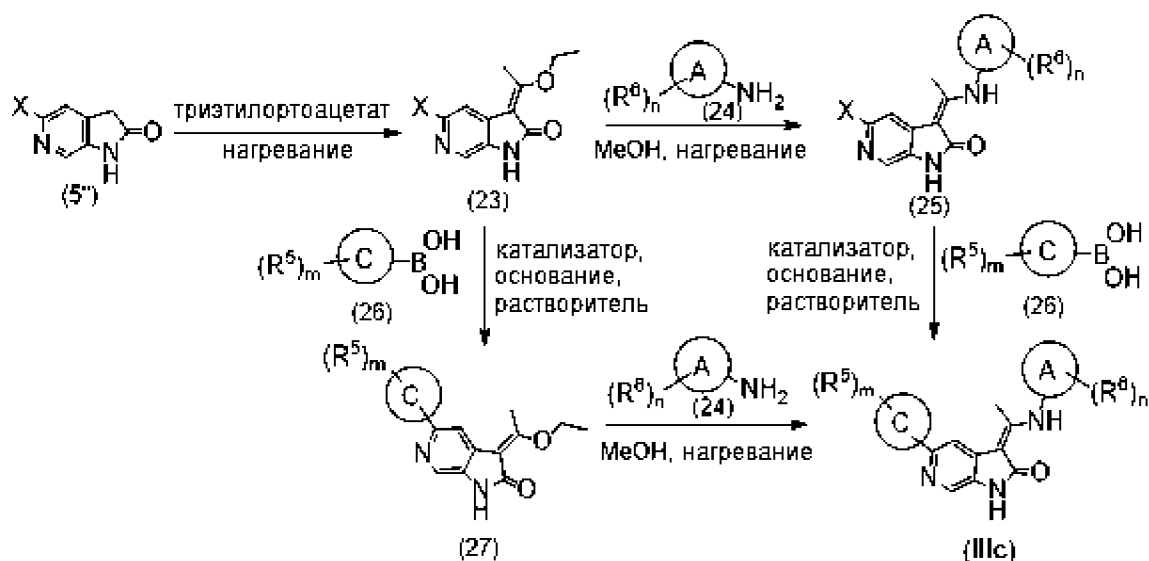
Схема синтеза 1



Осуществлением взаимодействия соединения формулы (16) с хлорацетилхлоридом ((18) при нагревании получают N-защищенное соединение формулы (19). Осуществлением взаимодействия соединения формулы (19) с соответствующим ортоарилатом формулы (20) (где R^d = C₁₋₈алкил) в присутствии уксусного ангидрида в присутствии подходящего растворителя, такого как толуол, получают соединение формулы (21). Посредством опосредованного основанием снятия защиты с соединения формулы (21) в подходящем растворителе, таком как метанол, получают соединение формулы (22). Подходящим для данной реакции основанием может являться гидроксид калия или натрия. Осуществлением взаимодействия соединения формулы (22) с метиламином в смеси DMF и метанола в качестве растворителя получают целевое соединение общей формулы (IIIb).

Общий подход к получению соединений формул (IIIc) (где значения R⁵, R⁶, m и n определены в общем описании) изображен на схеме синтеза 2.

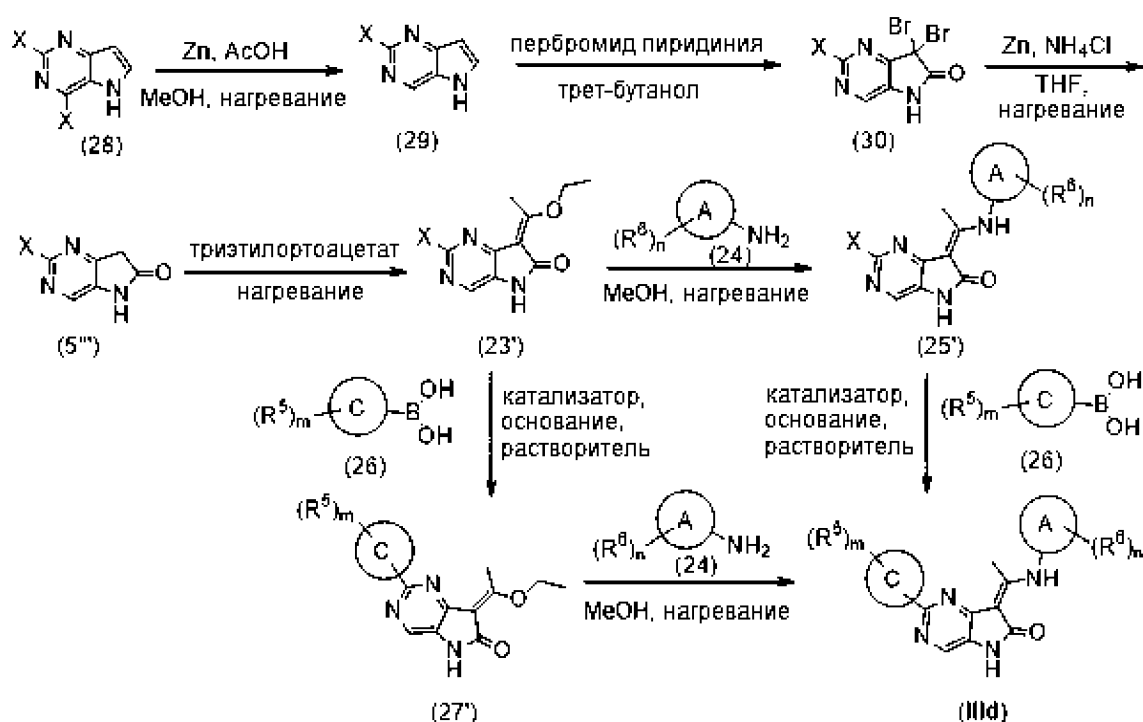
Схема синтеза 2



Осуществлением взаимодействия соединения формулы (5») (где X = Cl, Br, I) с триэтилортоацетатом при нагревании получают соединение формулы (23). Осуществлением взаимодействия соединения формулы (23) с амином формулы (24) в метаноле при повышенной температуре (свыше 80°C) получают соединение формулы (25). В реакции сочетания по Судзуки соединения формулы (25) с подходящей бороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) формулы (26) в присутствии подходящего основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (IIIc). Подходящим основанием, используемым в данной реакции, может являться ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д. Подходящим палладиевым катализатором, используемым в данной реакции, может являться тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, бис(дибензилиденацетон)палладий (0), ацетат палладия вместе с подходящим фосфиновым лигандом, и т. д. Реакция сочетания может проводиться в подходящем полярном растворителе или их смеси. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, толуола, 1,4-диоксана, DMSO, воды или их комбинации. В альтернативной последовательности, реакция Судзуки может проводиться первой, с последующим сочетанием по амину, как представлено на схеме, с поддержанием всех реакционных условий теми же, что и упомянутые выше.

Общий подход к получению соединений формул (IIIId) (где значения R⁵, R⁶, m и n определены в общем описании) изображен на схеме синтеза 3.

Схема синтеза 3



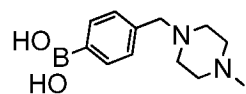
Осуществлением взаимодействия соединения формулы (28) (где X = Cl, Br, I) с цинковым порошком и уксусной кислотой в метаноле в качестве растворителя при нагревании получают соединение формулы (29). Осуществлением взаимодействия соединения формулы (29) с пербромидом пиридиния в *трет*-бутаноле в качестве растворителя получают соединение формулы (30). Соединение (30) взаимодействует с цинком и хлоридом аммония с получением соединения формулы (5'''). Подходящим растворителем для данной реакции может являться THF, дихлорэтан, и т. д. Осуществлением взаимодействия соединения формулы (5'') (где X = Cl, Br, I) с триэтилортоацетатом при нагревании получают соединение формулы (23'). Осуществлением взаимодействия соединения формулы (23') в аминном формулы (24) в метаноле при повышенной температуре (свыше 80°C) получают соединение формулы (25'). В реакции сочетания по Судзуки соединения формулы (25') с подходящей бороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) формулы (26) в присутствии подходящего основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (III_d). Подходящим основанием, используемым в данной реакции, может являться ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д. Подходящим палладиевым катализатором, используемым в данной реакции, может являться тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, бис(дибензилиденацетон)палладий (0), ацетат палладия вместе с подходящим фосфиновым лигандом, и т. д. Реакция сочетания может проводиться в подходящем полярном растворителе или их смеси. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, толуола, 1,4-диоксана, DMSO, воды или их комбинации. В альтернативной последовательности, реакция Судзуки может проводиться первой, с последующим сочетанием по амину, как представлено на схеме, с поддержанием всех реакционных условий теми же, что и упомянутые выше.

Промежуточные соединения

Промежуточные бороновые кислоты/боронатные эфиры (A)

Промежуточное соединение A1

(4-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бороновая кислота

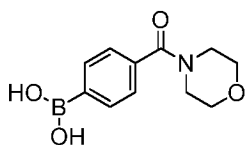


1-Метилпиперазин (5,5 мл, 50,0 ммоль) и 4-формилфенилбороновую кислоту (5,0 г, 33,3 ммоль) растворяли в THF (25 мл). К смеси добавляли метанол (25 мл) и уксусную

кислоту (5 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. К полученной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,6 г, 83,3 ммоль), и нагревали полученную смесь до 60°C в течение 18 ч. Растворители удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6,0 г целевого соединения; ESI-MS (m/z) 235 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение A2

(4-(Морфолин-4-карбонил)фенил)бороновая кислота



К суспензии 4-карбоксифенилбороновой кислоты (1,0 г, 6,03 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли оксалилхлорид, а затем каталитическое количество DMF при 0°C, и перемешивали смесь в течение ночи при к.т. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и растворяли остаток-хлорангидрид в дихлорметане (10 мл). К описанному выше раствору при 0°C добавляли морфолин (0,53 мл, 5,96 ммоль) и триэтиламин (1,68 мл, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали неочищенное соединение методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,5 г целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,87-3,09 (м, 4H), 3,49-3,66 (м, 4H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,19 (с, 2H); ESI-MS (m/z) 236 ($M+H$)⁺.

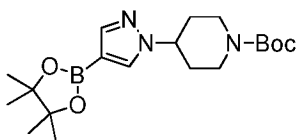
Аналитические данные для промежуточной бороновой кислоты A3, полученной в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 1.

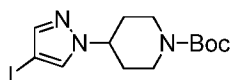
Таблица 1: Аналитические данные для промежуточной бороновой кислоты A3

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
A3		(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-бороновая кислота; ESI-MS (m/z) 249 ($M+H$) ⁺ .

Промежуточное соединение A4

трет-Бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: *трет*-бутил-4-(4-йод-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

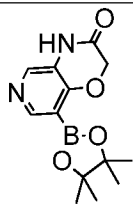
К смеси 4-йод-1*H*-пиразола (750 мг, 3,86 ммоль) и *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,30 ммоль) в NMP (10 мл) при к.т. добавляли карбонат цезия (1,51 г, 4,64 ммоль), и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 900 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (с, 9H), 1,84-1,95 (м, 2H), 2,09-2,15 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 2H), 4,23-4,34 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,53 (с, 1H).

Стадия 2: *трет*-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

В герметизированной пробирке к дегазированному и перемешанному раствору *трет*-бутил-4-(4-йод-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение стадии 1) (500 мг, 1,32 ммоль) в DMSO (10 мл) при к.т. добавляли бис(пинаколато)дибор (503 мг, 1,98 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (46 мг, 0,07 ммоль) и ацетат калия (519 мг, 5,29 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин и нагревали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 155 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,16 (с, 12H), 1,41 (с, 9H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,96-2,01 (м, 2H), 2,86-2,92 (м, 2H), 3,98-4,05 (м, 2H), 4,35-4,39 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,95 (с, 1H); ESI-MS (*m/z*) 378 (M+H)⁺.

Аналитические данные для промежуточного боронатного эфира A5, полученного в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения A4, представлены ниже в Таблице 2.

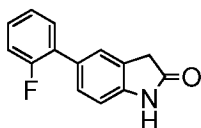
Таблица 2: Аналитические данные для промежуточного боронатного эфира A5

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
A5		8-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пиридо[4,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-он; ESI-MS (<i>m/z</i>) 277 (<i>M</i> +H) ⁺ .

Оксиндольные промежуточные соединения (В)

Промежуточное соединение В1

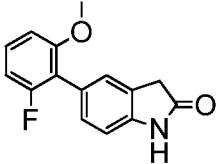
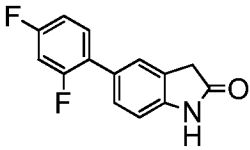
5-(2-Фторфенил)индолин-2-он



К дегазированному и перемешанному раствору 5-броминдолин-2-она (500 мг, 2,35 ммоль) и 2-фторфенилбороновой кислоты (395 мг, 2,83 ммоль) в смеси толуола (10 мл) и этанола (10 мл) при к.т. добавляли карбонат натрия (750 мг, 7,06 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (163 мг, 0,14 ммоль) и воду (5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 380 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,54 (с, 2H), 6,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 2H), 7,33-7,40 (м, 3H), 7,44-7,50 (м, 1H), 10,49 (с, 1H); ESI-MS (*m/z*) 228 (*M*+H)⁺.

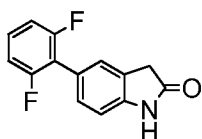
Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В2 и В3, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 3. (Катализатором, использованным для данной реакции, являлся дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II))

Таблица 3: Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В2-В3

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
В2		5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,51 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 6,84-6,91 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,30-7,38 (с, 1H), 10,44 (с, 1H).
В3		5-(2,4-дифторфенил)индолин-2-он; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,54 (с, 2H), 6,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 3H), 7,47-7,55 (м, 1H), 10,50 (с, 1H).

Промежуточное соединение В4

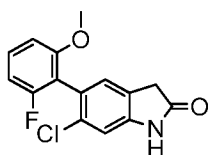
5-(2,6-Дифторфенил)индолин-2-он



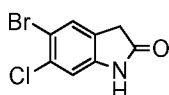
К дегазированному и перемешанному раствору 5-броминдолин-2-она (300 мг, 1,41 ммоль) и 2,6-дифторфенилбороновой кислоты (268 мг, 1,69 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2,0 мл), воды (1,0 мл) и этанола (2,0 мл) при к.т. добавляли карбонат натрия (449 мг, 4,24 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (163 мг, 0,14 ммоль). Смесь дегазировали и подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 2 ч при 170°C. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 84 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,54 (с, 2H), 6,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,28 (м, 4H), 7,40-7,45 (м, 1H), 10,53 (с, 1H).

Промежуточное соединение В5

6-Хлор-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он



Стадия 1: 5-бром-6-хлориндолин-2-он



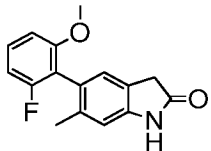
К перемешанному раствору 6-хлориндолин-2-она (3,5 г, 20,9 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) при -10°C добавляли *N*-бромсукцинимид (4,4 г, 25,1 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенное вещество методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4,5 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,51 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 10,60 (с, 1H).

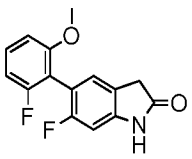
Стадия 2: 6-хлор-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он

К дегазированной смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (3,0 мл) добавляли 5-бром-6-хлориндолин-2-он (промежуточное соединение стадии 1) (250 мг, 1,01 ммоль) и (2-фтор-6-метоксифенил)бороновую кислоту (344 мг, 2,03 ммоль), и дегазировали смесь в течение 15 мин. К смеси добавляли XPhos Pd G2 (80 мг, 0,10 ммоль) и ортофосфат калия (430 мг, 2,03 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали на предварительно нагретой масляной бане при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенное вещество методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 90 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,34 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 6,85-6,98 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 10,56 (с, 1H).

Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В6 и В11, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 4.

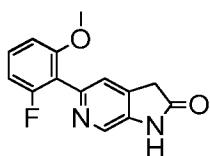
Таблица 4: Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В6 и В11

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
В6		5-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-метилиндолин-2-он; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,97 (с, 3H), 3,34 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 6,74 (с, 1H), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,37 (кв, $J = 2,8$ Гц, 1H), 10,39 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

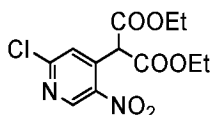
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
B11		6-фтор-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,49 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 6,71 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H), 10,58 (с, 1H).

Промежуточное соединение B7

5-(2-Фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он

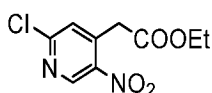


Стадия 1: диэтил-2-(2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)малонат



К перемешанному раствору диэтилмалоната (4,74 мл, 31,1 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60 масс.%, 1,24 г, 31,1 ммоль), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 1 ч. К смеси малыми порциями добавляли 2,4-дихлор-5-нитропиридин (5,0 г, 25,9 ммоль), и нагревали с обратным холодильником в течение ночи при к.т. Смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением холодной воды. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4,6 г целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,18 (д, $J = 7,2$ Гц, 6H), 4,19 (кв, $J = 7,2$ Гц, 4H), 5,62 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 9,18 (с, 1H).

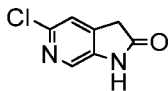
Стадия 2: этил-2-(2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)ацетат



К перемешанному раствору диэтил-2-(2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)малоната (промежуточное соединение стадии 1) (1,5 г, 4,73 ммоль) в DMSO (4,0 мл) добавляли хлорид лития (401 мг, 9,47 ммоль) и воду (1,0 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и водой. Органический

слой разделяли, промывали водой и соевым раствором. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 800 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,17 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 4,11 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

Стадия 3: 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-он



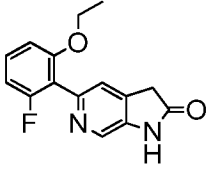
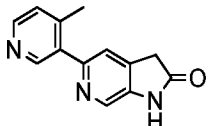
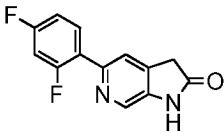
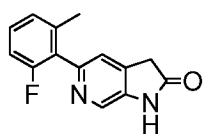
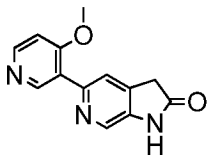
К перемешанному раствору этил-2-(2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)ацетата (1,5 г, 6,13 ммоль) в смеси этанола (20 мл) и воды (5,0 мл) добавляли цинковый порошок (2,0 г, 30,6 ммоль), а затем хлорид аммония (2,6 г, 49,0 ммоль), и перемешивали смесь при 100°C в течение 48 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали водой и соевым раствором. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 300 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,61 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 10,69 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 169 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-он

К дегазированной смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (3,0 мл) добавляли 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-он (промежуточное соединение стадии 1) (300 мг, 1,78 ммоль) и (2-фтор-6-метоксифенил)бороновую кислоту (453 мг, 2,67 ммоль), и дегазировали смесь в течение 15 мин. К смеси добавляли XPhos Pd G2 (140 мг, 0,18 ммоль) и ортофосфат калия (756 мг, 3,56 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали на предварительно нагретой масляной бане при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 140 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,61 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 6,88 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).

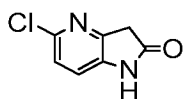
Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В8-В10, В13 и В14, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 5.

Таблица 5: Аналитические данные для оксиндольных промежуточных соединений В8-В10, В13, В14

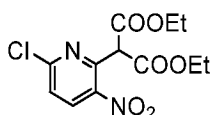
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
В8		5-(2-этоксифторфенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-2(3 <i>H</i>)-он; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,16 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 3,61 (с, 2H), 4,04 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,85 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 7,35 (кв, J = 1,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).
В9		5-(4-метилпиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-2(3 <i>H</i>)-он; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,36 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,66 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 227 (M+H) ⁺ .
В10		5-(2,4-дифторфенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-2(3 <i>H</i>)-он; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,65 (с, 2H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,88-7,96 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 248 (M+H) ⁺ .
В13		5-(2-фтор-6-метилфенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-2(3 <i>H</i>)-он; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,13 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 10,65 (с, 1H).
В14		5-(4-метоксипиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-2(3 <i>H</i>)-он; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,63 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 7,19 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 10,65 (с, 1H).

Промежуточное соединение В12

5-Хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2(3*H*)-он

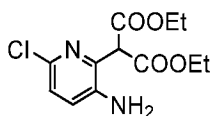


Стадия 1: диэтил-2-(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)малонат



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 2,6-дихлор-3-нитропиридина (10 г, 51,8 ммоль) с диэтилмалонатом (19,7 мл, 129 ммоль) в присутствии гидроксида натрия (60 масс.%, 5,18 г, 129 ммоль) в DME (50 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения В7, с получением 6,0 г целевого соединения (неочищ.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,30-1,35 (м, 6H), 4,26-4,37 (м, 4H), 7,53-7,55 (м, 1H), 8,46-8,48 (м, 1H).

Стадия 2: диэтил-2-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)малонат



Смесь диэтил-2-(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)малоната (промежуточное соединение стадии 1) (1,0 г, 3,16 ммоль) и никеля Ренея (300 мг) в этаноле (30 мл) гидрировали при давлении 45 фунт./кв. дюйм водорода в течение 2 ч. Смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат с получением 800 мг целевого соединения. Неочищенное соединение в полученном виде переносили на следующую стадию.

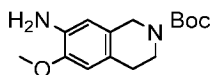
Стадия 3: 5-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2(3*H*)-он

Смесь диэтил-2-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)малоната (800 мг, 0,35 ммоль) и 6*N* водной соляной кислоты (17 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Продукт выделяли с получением 250 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,63 (с, 2H), 7,19 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J = 8,4, 4,8$ Гц, 1H), 10,65 (с, 1H).

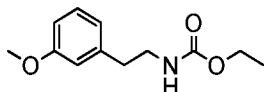
Промежуточные соединения-амины (D)

Промежуточное соединение D1

трет-Бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



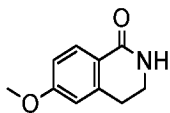
Стадия 1: этил-3-метоксифенэтилкарбамат



К раствору этилхлороформиата (10,4 мл, 109 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли 2-(3-метоксифенил)этиламин (14,7 мл, 99,2 ммоль). Смесь постепенно нагревали до к.т. и гасили добавлением воды. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой хлороформом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворители в условиях пониженного давления с получением 12,5 г

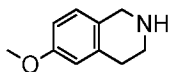
целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,80 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,46 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,12 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,70 (ушир. с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,77-6,82 (м, 2H), 7,21-7,29 (м, 1H).

Стадия 2: 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



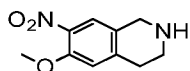
Раствор этил-3-метоксифенэтилкарбамата (промежуточное соединение стадии 1) (12,5 г, 55,8 ммоль) в полифосфоновой кислоте (40 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и подщелачивали водным раствором аммиака. Водный раствор дважды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворители в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5,5 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,98 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 6,35 (ушир. с, 1H), 6,73 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H).

Стадия 3: 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору алюмогидрида лития (2,94 г, 77,7 ммоль) в безводном THF (40 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (промежуточное соединение стадии 2) (5,5 г, 31,1 ммоль) в THF (40 мл), и перемешивали смесь при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением охлажденной на льду воды и 15% водн. раствор гидроксида натрия. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 5,5 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,80 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 6,65 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H).

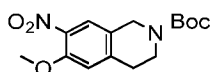
Стадия 4: 6-метокси-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К раствору 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2,0 г, 12,3 ммоль) в серной кислоте (10 мл) при -5°C медленно добавляли гуанидиннитрат (750 мг, 6,15 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и подщелачивали с использованием карбоната калия.

Водную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,7 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,76 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 7,07 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).

Стадия 5: *трет*-бутил-6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



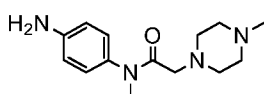
К перемешанному раствору 6-метокси-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (стадия 4 Примера 1) (1,7 г, 8,17 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (1,7 мл, 8,98 ммоль), а затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,95 мг, 12,3 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 700 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51 (с, 9H), 2,89 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,56 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

Стадия 6: *трет*-Бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

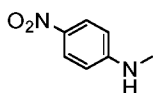
Раствор *трет*-бутил-6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение стадии 5) (700 мг, 2,27 ммоль) в метаноле (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с *n*-пентаном и хорошо высушивали с получением 500 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,43 (с, 9H), 2,85 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,48 (ушир. с, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,79 (с, 1H).

Промежуточное соединение D2

N-(4-аминофенил)-*N*-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид

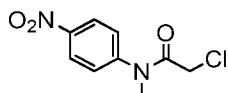


Стадия 1: *N*-метил-4-нитроанилин



Смесь 1-бром-4-нитробензола (5,0 г, 24,7 ммоль) и 40% водного раствора метиламина (40 мл) нагревали при 90°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т.. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали пентаном с получением 2,4 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,94 (с, 3H), 6,53 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,10 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H).

Стадия 2: 2-хлор-*N*-метил-*N*-(4-нитрофенил)ацетамид



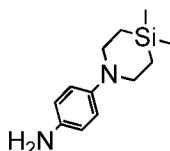
Суспензию *N*-метил-4-нитроанилина (3,3 г, 21,6 ммоль) в этилацетате (20 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч, и добавляли хлорацетилхлорид (2,1 мл, 26,0 ммоль) при той же температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением гексана. Раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением 3,7 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,65 (с, 3H), 4,34 (с, 2H), 7,67 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,26 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H).

Стадия 3: *N*-(4-аминофенил)-*N*-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид

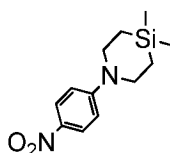
Суспензию 2-хлор-*N*-метил-*N*-(4-нитрофенил)ацетамида (1,0 г, 4,37 ммоль) в этилацетате (10 мл) нагревали до 40°C в течение 30 мин и добавляли 1-метилпиперазин (1,2 мл, 10,9 ммоль) при той же температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Раствор промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали и разбавляли метанолом. Раствор подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 25 фунт./кв. дюйм водорода при 25°C в течение 2 ч. Катализатор удаляли путем фильтрования и выпаривали растворитель при 60°C с получением 400 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,88 (с, 3H), 2,14-2,19 (м, 4H), 2,63-2,68 (м, 4H), 2,80 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 5,20 (ушир. с, 2H), 6,53 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение D3

4-(4,4-Диметил-1,4-азасилинан-1-ил)анилин



Стадия 1: 4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-1,4-азасилинан



К перемешанному раствору 1-фтор-4-нитробензол (102 мг, 0,72 ммоль) в DMF (3,0 мл) при к.т. добавляли 4,4-диметил-1,4-азасилинана гидрохлорид (128 мг, 0,723 ммоль) и карбонат калия (300 мг, 2,17 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали водой, а затем соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 125 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,09 (с, 6H), 0,75-0,80 (м, 4H), 3,79 (т, $J = 6,4$ Гц, 4H), 6,94 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J = 9,6$ Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)анилин

Раствор 4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-1,4-азасилинана (промежуточное соединение стадии 1) (120 мг, 0,48 ммоль) в THF (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 50 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,05 (с, 6H), 0,66-0,71 (м, 4H), 3,40 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 4,40 (ушир. с, 2H), 6,45 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 6.

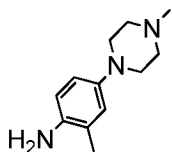
Таблица 6: Аналитические данные для промежуточных соединений D9, D19, D37, D39, D40, D43, D44, D46, D48 и D51

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D9		1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-амин; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,75-4,85 (м, 6H), 5,25-5,32 (м, 1H), 5,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H).
D19		2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропанамид; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,61 (с, 6H), 3,35 (ушир. с, 2H), 5,65 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 169 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

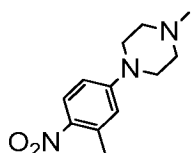
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D37		4-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,09 (с, 6H), 1,77-1,83 (м, 2H), 3,34 (ушир. с, 1H), 3,97-4,03 (м, 2H), 4,40 (ушир. с, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,15 (с, 1H).
D39		1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-амин; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,12 (с, 3H), 4,15-4,25 (м, 2H), 4,54 (ушир. с, 2H), 5,28 (с, 1H), 6,04-6,34 (м, 1H).
D40		4-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,11 (с, 6H), 1,71-1,77 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 3,63 (ушир. с, 1H), 3,98-4,02 (м, 4H), 5,73 (с, 1H).
D43		2-(3-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,73 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 5,28 (с, 2H), 5,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H); 7,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 9,02 (д, J = 4,0 Гц, 1H), ESI-MS (<i>m/z</i>) 191 (M+H) ⁺ .
D44		(S)-1-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,98 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 3,76-3,89 (м, 4H), 4,82 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,76 (ушир. с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,01 (с, 1H).
D46		(S)-1-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,75-3,77 (м, 2H), 3,91 (кв, J = 6,4 Гц, 1H), 5,00 (ушир. с, 1H), 5,53 (с, 1H).
D48		(R)-1-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,97 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 3,74-3,86 (м, 5H), 4,80-4,84 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,01 (с, 1H).
D51		(R)-1-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,01 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 3,58-3,72 (м, 3H), 3,85-3,90 (м, 1H), 4,88 (ушир. с, 2H), 5,26 (с, 1H).

Промежуточное соединение D4

2-Метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин



Стадия 1: 1-метил-4-(3-метил-4-нитрофенил)пиперазин



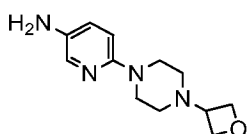
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 5-фтор-2-нитротолуола (2,0 г, 12,8 ммоль) с N-метилпиперазином (1,7 мл, 15,4 ммоль) в присутствии карбоната калия (3,5 г, 25,7 ммоль) в DMF (10 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения-амин D3, с получением 2,4 г соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,21 (с, 3H), 2,40-2,56 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 3,39-3,43 (м, 4H), 6,89 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H).

Стадия 2: 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин

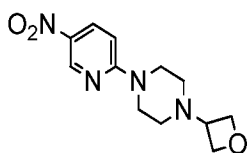
К раствору 1-метил-4-(3-метил-4-нитрофенил)пиперазина (1,0 г, 4,25 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли каталитическое количество 10% палладированного угля, и перемешивали смесь при к.т. в течение 15 мин в атмосфере азота. К смеси добавляли формиат аммония (2,6 г, 42,5 ммоль), и перемешивали в течение 2 мин. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали, растворяли в этилацетате, и промывали органический раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 800 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,02 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,67-2,72 (м, 4H), 2,87-2,91 (м, 4H), 4,33 (ушир. с, 2H), 6,48-6,56 (м, 2H), 6,59 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 206 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D5

6-(4-(Оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин



Стадия 1: 1-(5-нитропиридин-2-ил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин



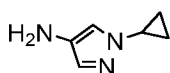
К перемешанному раствору 2-хлор-5-нитропиридина (300 мг, 1,89 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли 1-(оксетан-3-ил)пиперазин (296 мг, 2,08 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 2,85 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и промывали твердое вещество петролейным эфиром с получением 709 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,36 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,79 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 4,47 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,56 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H).

Стадия 2: 6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин

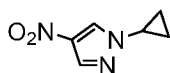
Раствор 1-(5-нитропиридин-2-ил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазина (промежуточное соединение стадии 1) (700 мг, 2,65 ммоль) в смеси THF (18 мл), метанола (18 мл) и этилацетата (18 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 250 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,33 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,40-3,44 (м, 1H), 4,46 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,60 (ушир. с, 2H), 6,63 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение D6

1-Циклопропил-1H-пиразол-4-амин



Стадия 1: 1-циклопропил-4-нитро-1H-пиразол



К смеси 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (11,3 г, 132 ммоль), ацетата меди (II) (12,0 г, 66,3 ммоль) и DMAP (16,2 г, 132 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при к.т. добавляли пиридин (5,3 мл, 65,7 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали водой, а затем солевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной

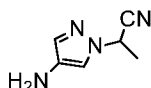
хроматографии на силикагеле с получением 1,0 г целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,00-1,07 (м, 2H), 1,13-1,18 (м, 2H), 3,84-3,92 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).

Стадия 2: 1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-амин

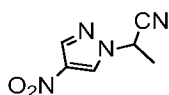
Раствор 1-циклопропил-4-нитро-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 1) (1,0 г, 6,52 ммоль) в метаноле (20 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 600 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,82-0,93 (м, 4H), 3,46-3,52 (м, 1H), 3,85 (ушир. с, 2H), 6,88 (с, 1H), 7,03 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 124 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D7

2-(4-Амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил



Стадия 1: 2-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил



К смеси 4-нитро-1*H*-пиразола (1,0 г, 8,05 ммоль), DL-лактонитрила (628 мг, 8,05 ммоль) и трифенилфосфина (2,78 г, 10,6 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли DIAD (2,1 г, 10,6 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 850 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,84 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 5,94 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,88 (с, 2H).

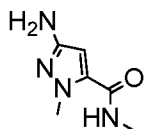
Стадия 2: 2-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил

К перемешанному раствору 2-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила (промежуточное соединение стадии 1) (840 мг, 5,06 ммоль) и хлорида аммония (2,8 г, 50,55 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (10 мл) при 80°C малыми порциями добавляли железный порошок (1,3 г, 25,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали, и удаляли метанол в условиях пониженного давления. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Суспензию фильтровали через Celite. Слои разделяли, и промывали органический слой водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток

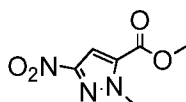
методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 386 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,70 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,03 (ушир. с, 2H), 5,61 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,16 (с, 1H).

Промежуточное соединение D8

3-Амино-N,1-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид

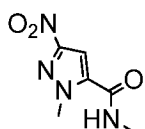


Стадия 1: N,1-диметил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксамид



К перемешанному раствору 3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 3,18 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли карбонат калия (1,31 г, 9,54 ммоль), а затем метилиодид (0,616 мл, 9,54 ммоль), и нагревали смесь при 80°C в течение 7 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в условиях пониженного давления с получением 300 мг целевого соединения (смесь изомеров). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,89 (с, 3H), 4,20 (с, 3H), 7,56 (с, 1H).

Стадия 2: N,1-диметил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксамид



К раствору N,1-диметил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение стадии 1) (300 мг, 1,62 ммоль) в THF (4,0 мл) при к.т. добавляли метиламин (2М в THF, 1,0 мл), и нагревали смесь при 90°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 151 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,77 (с, 3H), 4,17 (с, 3H), 7,57 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).

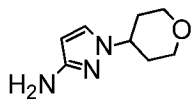
Стадия 3: 3-амино-N,1-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид

Раствор N,1-диметил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение стадии 2) (140 мг, 0,76 ммоль) в метаноле (15 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 115 мг

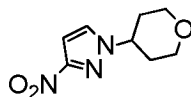
целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,69 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,94 (ушир. с, 2H), 5,93 (с, 1H), 8,21 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 155 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D10

1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-амин



Стадия 1: 3-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол



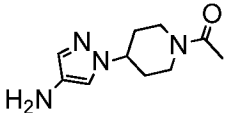
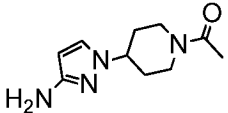
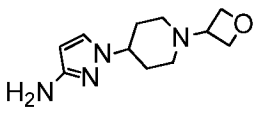
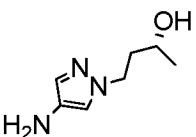
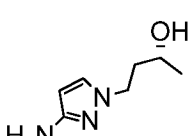
К смеси 3-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 8,84 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ола (1,35 г, 13,2 ммоль) и трифенилфосфина (3,47 г, 13,2 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли DIAD (2,68 г, 13,2 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,52 г целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,95-2,09 (м, 4H), 3,45-3,51 (м, 2H), 3,96-4,00 (м, 2H), 5,17-5,23 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,74 (с, 1H).

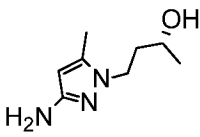
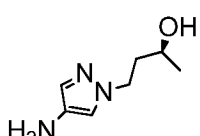
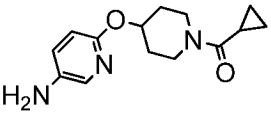
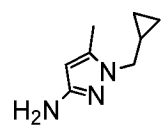
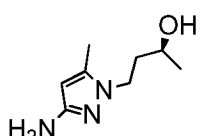
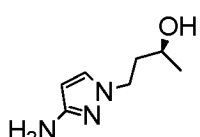
Стадия 2: 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-амин

Раствор 3-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола (промежуточное соединение стадии 1) (2,5 г, 12,6 ммоль) в метаноле (25 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 115 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67-1,72 (м, 2H), 1,88-1,97 (м, 2H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 2H), 4,17-4,28 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 7,04 (с, 1H).

Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 7.

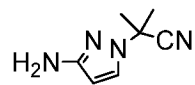
Таблица 7: Аналитические данные для промежуточных соединений D17, D26, D33, D36, D38, D42 и D57-D61

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D17		1-(4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,59-1,68 (м, 2H), 1,73-1,94 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,66 (т, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 3,84-3,89 (м, 3H), 4,15-4,23 (м, 1H), 4,38-4,43 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 7,06 (с, 1H).
D26		1-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,61-1,83 (м, 2H), 1,90-1,99 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,62-2,69 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 2H), 3,85-3,93 (м, 1H), 4,16-4,25 (м, 1H), 4,40-4,45 (м, 1H), 5,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H)
D33		1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,50-1,61 (м, 1H), 1,80-1,96 (м, 3H), 2,02 1,99-2,06 (м, 3H), 2,46-2,49 (м, 2H), 3,34-3,44 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 2H), 4,49-5,6 (м, 2H), 4,57-4,70 (м, 1H), 5,37 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).
D36		(R)-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,24 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,63-1,81 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 2H), 3,85-4,13 (м, 2H), 4,57 (ушир. с, 1H), 6,91 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).
D38		(R)-4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,18 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,60-1,81 (м, 2H), 3,47-3,57 (м, 1H), 3,87 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,64 (ушир. с, 2H), 5,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H).

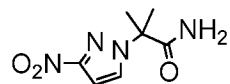
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D42		(R)-4-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 2H), 4,73-4,81 (м, 2H), 5,00 (ушир. с, 2H), 5,76 (с, 1H).
D57		(S)-4-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,08 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 1,63-1,80 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 3,52-3,54 (м, 2H), 3,85-4,02 (м, 2H), 4,57 (ушир. с, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,06 (с, 1H).
D58		(4-((5-аминопиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон; ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 0,75-0,78 (м, 2H), 0,97-1,00 (м, 2H), 1,25-1,28 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 2H), 2,04-2,07 (м, 2H), 3,19 (ушир. с, 2H), 3,48-3,58 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 5,13-5,17 (м, 1H), 6,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 2,8 Гц, 1H).
D59		1-(циклопропилметил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-амин; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,25-0,26 (м, 2H), 0,42-0,45 (м, 2H), 1,16-1,20 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 3,61 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,76-4,81 (м, 2H), 5,20 (с, 1H).
D60		(S)-4-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,08 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 1,58-1,83 (м, 2H), 1,95 (с, 4H), 3,52-3,57 (м, 2H), 3,79 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,03 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H).
D61		(S)-4-(3-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,61-1,81 (м, 2H), 3,51-3,54 (м, 1H), 3,86 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,41-4,43 (м, 3H), 5,34 (с, 1H), 7,27 (с, 1H).

Промежуточное соединение D11

2-(3-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил

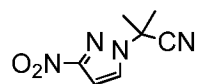


Стадия 1: 2-метил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид



К смеси 3-нитро-1Н-пиразола (2,0 г, 17,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-бромизобутирамид (4,40 г, 26,5 ммоль) и карбонат калия (4,8 г, 35,3 ммоль), и нагревали смесь при 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением воды. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 2,75 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,77 (с, 6H), 7,09 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 2-метил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил



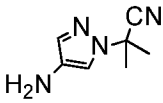
Раствор 2-метил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид (промежуточное соединение стадии 1) (2,7 г, 13,6 ммоль) в оксихлориде фосфора (15 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь вливали в смесь воды со льдом, и нейтрализовали раствор с использованием раствора бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали этилацетатом, и промывали органический слой солевым раствором. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,25 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,04 (с, 6H), 7,24 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Стадия 3: 2-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 2-метил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила (промежуточное соединение стадии 2) (1,2 г, 6,60 ммоль) с железным порошком (1,85 г, 33,3 ммоль) и хлоридом аммония (1,77 г, 33,3 ммоль) в смеси этанола (40 мл) и воды (10 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения D7, с получением 500 мг соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,85 (с, 6H), 4,91 (с, 2H), 5,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

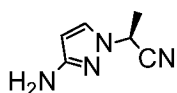
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 8.

Таблица 8: Аналитические данные для промежуточного соединения-амин D16

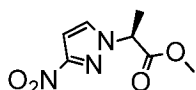
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D16		2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,87 (с, 6H), 4,04 (с, 2H), 7,10 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение D12

(S)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил

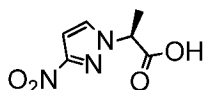


Стадия 1: (S)-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноат



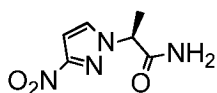
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,68 ммоль) с метил-(R)-(+)-лактатом (2,02 г, 19,45 ммоль) в присутствии трифенилфосфина (5,56 г, 21,21 ммоль) и DIAD (4,28 г, 21,21 ммоль) в THF (30 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D10, с получением 1,8 г соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,73 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,53 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 8,17 (с, 1H).

Стадия 2: (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



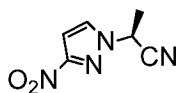
К раствору (S)-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (промежуточное соединение стадии 1) (1,8 г, 9,03 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и воды (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,68 г, 36,2 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали, и разбавляли остаток водой. Водную смесь подкисляли добавлением 1*n* соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,51 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,72 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 5,36 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 13,37 (ушир. горб, 1H); ESI-MS (m/z) 184 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропанамид



К раствору (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (промежуточное соединение стадии 2) (2,5 г, 13,5 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли этилхлороформат (2,05 г, 18,9 ммоль), триэтиламин (2,84 мл, 20,25 ммоль) и водный аммиак (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 310 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 5,12 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,10 (с, 1H).

Стадия 4: (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил



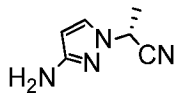
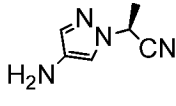
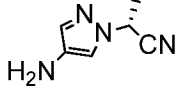
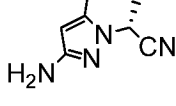
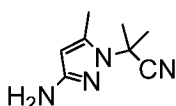
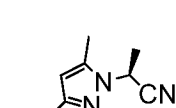
Смесь (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропанамида (промежуточное соединение стадии 3) (800 мг, 4,34 ммоль) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением на колотый лед. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали нас. водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 310 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 6,04 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 8,25 (с, 1H).

Стадия 5: (S)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (S)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила (промежуточное соединение стадии 4) (300 мг, 1,80 ммоль) с железным порошком (480 мг, 9,0 ммоль) и хлоридом аммония (480 мг, 9,0 ммоль) в смеси этанола (20 мл) и воды (10 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения D7, с получением 187 мг соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,88 (с, 2H), 5,49 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,46 (с, 1H).

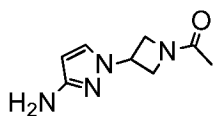
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 9.

Таблица 9: Аналитические данные для промежуточных соединений D21, D45, D49, D52, D53 и D63

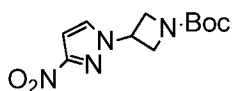
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D21		(R)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,88 (с, 2H), 5,48-5,52 (м, 2H), 7,46 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).
D45		(S)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,70 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,08 (ушир. с, 2H), 5,61 (кв, $J =$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,16 (с, 1H).
D49		(R)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,71 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,05 (с, 2H), 5,58-5,64 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,16 (с, 1H).
D52		(R)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 4,78 (с, 2H), 5,31 (с, 1H), 5,47-5,52 (м, 1H).
D53		2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,85 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 4,77 (ушир. с, 2H), 5,41 (с, 1H).
D63		(S)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 5,31 (с, 1H), 5,50 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение D13

1-(3-(3-Амино-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этанон

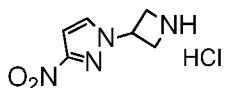


Стадия 1: *трет*-бутил-3-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



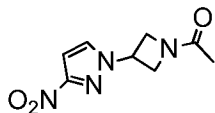
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,68 ммоль) с 1-Вос-3-гидроксиазетидином (3,36 г, 19,4 ммоль) в присутствии трифенилфосфин (5,56 г, 21,2 ммоль) и DIAD (4,28 г, 21,21 ммоль) в THF (30 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D10, с получением 1,2 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 (с, 9H), 4,30-4,32 (м, 4H), 5,69-5,74 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,83 (с, 1H).

Стадия 2: 1-(азетидин-3-ил)-3-нитро-1H-пиразола гидрохлорид



К раствору *трет*-бутил-3-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение стадии 1) (1,2 г, 4,47 ммоль) в этилацетате (10 мл) при 0°C добавляли соляную кислоту в этилацетате (20 мл) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и остаток перемешивали с диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и хорошо сушили с получением 1,0 г целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,32 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,49 (т, $J = 11,2$ Гц, 2H), 5,85-5,92 (м, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,88-7,90 (м, 1H), 9,74 (с, 2H); ESI-MS (m/z) 168 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 1-(3-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этанон



К перемешанному раствору 1-(азетидин-3-ил)-3-нитро-1H-пиразола гидрохлорида (1,0 г, 4,90 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (1,4 мл, 9,26 ммоль), а затем ацетилхлорид (0,52 мл, 7,32 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 7 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали с получением 450 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,16 (с, 3H), 4,30 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,50-4,54 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 1H), 5,70-5,78 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,83 (с, 1H).

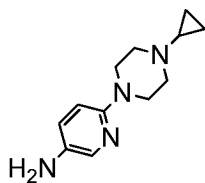
Стадия 4: 1-(3-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этанон

Раствор 1-(3-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этанона (промежуточное соединение стадии 3) (450 мг, 0,46 ммоль) в метаноле (15 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 115 мг

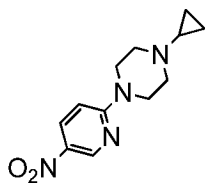
целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,80 (с, 3H), 4,04-4,07 (м, 1H), 4,08-4,20 (м, 1H), 4,33-4,36 (м, 1H), 4,43-4,47 (м, 1H), 5,04-5,08 (м, 1H), 5,27-5,76 (м, 3H), 7,18 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 181 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D14

6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин



Стадия 1: 1-циклопропил-4-(5-нитропиридин-2-ил)пиперазин



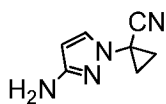
К перемешанному раствору 2-хлор-5-нитропиридина (200 мг, 1,26 ммоль) в DMFF (5,0 мл) добавляли 1-циклопропилпиперазин (191 мг, 1,57 ммоль) и DIPEA (0,54 мл, 3,09 ммоль), и перемешивали смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Твердое вещество фильтровали и промывали петролейным эфиром с получением 250 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,36-0,47 (м, 4H), 1,64-1,67 (м, 1H), 2,60 (с, 4H), 3,72 (с, 4H), 6,95(д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,20 (дд, $J_1 = 2,8$ Гц, $J_2 = 9,6$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H) ESI-MS (m/z) 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин

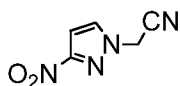
Раствор 1-циклопропил-4-(5-нитропиридин-2-ил)пиперазина (промежуточное соединение стадии 1) (250 мг, 1,01 ммоль) в смеси THF (20 мл) и метанола (20 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 175 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,31-0,34 (м, 2H), 0,40-0,46 (м, 2H), 1,60-1,63 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,17 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 4,56 (с, 2H), 6,60 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J_1 = 2,8$ Гц, $J_2 = 8,8$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D15

1-(3-Амино-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил

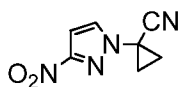


Стадия 1: 2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил



К раствору 3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,68 ммоль) в безводном DMF (15 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60 масс.%, 840 мг, 20,8 ммоль). К смеси добавляли бромацетонитрил (1,2 мл, 17,5 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем в течение 1 ч при к.т. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,5 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 5,69 (с, 2H), 7,14 (с, 1H), 8,15 (с, 1H).

Стадия 2: 1-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил



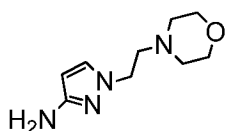
К раствору 2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (промежуточное соединение стадии 1) (1,5 г, 9,86 ммоль) в DMSO (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60 масс.%, 1,76 г, 44,6 ммоль). К смеси добавляли 1,2-дибромэтан (2,5 мл, 29,5 ммоль), и перемешивали в течение 18 ч при к.т. К смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 700 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,93-2,03 (м, 4H), 7,18 (с, 1H), 8,40 (с, 1H).

Стадия 3: 1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил

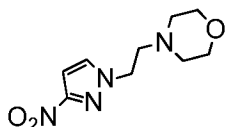
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 1-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила (промежуточное соединение стадии 2) (700 мг, 3,93 ммоль) с железным порошком (870 мг, 15,7 ммоль) и хлоридом аммония (2,10 г, 39,3 ммоль) в смеси этилацетата (30 мл) и воды (30 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения D7, с получением 350 мг соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,62-2,17 (м, 4H), 4,92 (с, 2H), 5,51 (с, 1H), 7,53 (с, 1H).

Промежуточное соединение D18

1-(2-Морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-амин



Стадия 1: 4-(2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)этил)морфолин



К раствору 3-нитро-1Н-пиразола (1,0 г, 8,84 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60 масс.%, 707 мг, 17,68 ммоль). К смеси добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (1,97 г, 10,6 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч при 80°C. К смеси добавляли ледяную воду, и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 700 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,41 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 2,74 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,52 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 4,36 (т, J = 6,0 Гц, 4H), 7,04 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Стадия 2: 1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-3-амин

Раствор 4-(2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)этил)морфолина (промежуточное соединение стадии 1) (700 мг, 3,09 ммоль) в метаноле (25 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 650 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,37 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 2,60 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,93 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,55 (ушир. с, 2H), 5,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

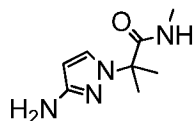
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 10.

Таблица 10: Аналитические данные для промежуточных соединений D41 и D62

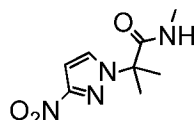
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D41		1-изобутил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-амин; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,81 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,17-2,06 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 3,52 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,63 (ушир. с, 2H), 5,20 (с, 1H).
D62		1-изопентил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-амин; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,33-1,53 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 3,35 (с, 1H), 3,69-3,75 (м, 2H), 4,36 (ушир. с, 2H), 5,17 (с, 1H).

Промежуточное соединение D22

2-(3-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-N,2-диметилпропанамид



Стадия 1: N,2-диметил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид



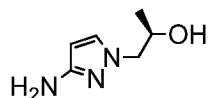
К раствору 2-метил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (1,5 г, 7,5 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли этилхлороформиат (1,02 мл, 11,2 ммоль), триэтиламин (1,03 мл, 11,29 ммоль) и метиламин (2М в THF, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,35 г целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,76 (с, 6H), 2,59 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 4,04 (кв, J = 4,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Стадия 2: 2-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)-N,2-диметилпропанамид

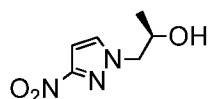
Раствор N,2-диметил-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропанамида (промежуточное соединение стадии 1) (1,35 г, 6,36 ммоль) в метаноле (50 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 650 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,58 (с, 6H), 2,55 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 3,37 (кв, J = 4,4 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,10-7,11 (ушир. с, 2H), 7,50 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение D23

(R)-1-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



Стадия 1: (R)-1-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



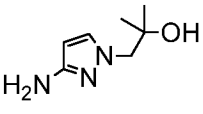
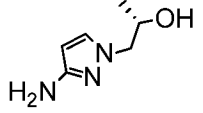
К раствору 3-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 8,79 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (1,82 г, 13,1 ммоль), а затем (R)-2-метилоксиран (1,02 г, 17,5 ммоль), и перемешивали смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, и промывали органическую смесь водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,05 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 4,00-4,11 (м, 2H), 4,16-4,22 (м, 1H), 5,04 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: (R)-1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол

Раствор (R)-1-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение стадии 1) (1,35 г, 6,36 ммоль) в метаноле (50 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 650 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 3,72-3,82 (м, 2H), 3,86-3,93 (м, 1H), 4,87 (ушир. с, 1H), 5,54 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,4 Гц, 1H); ESI-MS (*m/z*) 168 (M+H)⁺.

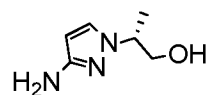
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 11.

Таблица 11: Аналитические данные для промежуточных соединений D20 и D28

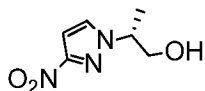
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D20		1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,02 (с, 6H), 3,73 (с, 2H), 4,62 (ушир. с, 2H), 4,71 (с, 1H), 5,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H).
D28		(S)-1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,99 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 3,17-3,35 (м, 2H), 3,65-3,89 (м, 1H), 4,60 (горб, 2H), 4,82 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H).

Промежуточное соединение D24

(R)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия 1: (R)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 3-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 8,79 ммоль) с метил-(S)-(+)-лактатом (915 мг, 8,79 ммоль) в присутствии трифенилфосфина (2,76 г, 1,01 ммоль) и DIAD (2,13 г, 10,5 ммоль) в THF (10 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D10, с получением 1,25 г целевого соединения. ESI-MS (m/z) 172 ($M+H$)⁺.

Стадия 2: (R)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол

К перемешанному раствору алюмогидрида лития (990 мг, 26,1 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор (R)-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение стадии 1) (2,0 г, 10,0 ммоль) в THF (10 мл), и перемешивали смесь при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением ледяной воды и 15% водн. раствора гидроксида натрия. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 500 мг целевого соединения. Неочищенное соединение использовали в полученном виде на следующей стадии. ESI-MS (m/z) 142 ($M+H$)⁺.

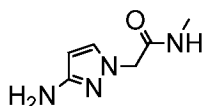
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 12.

Таблица 12: Аналитические данные для промежуточного соединения-амин D29

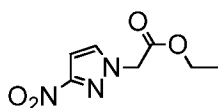
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D29		(S)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол; ESI-MS (m/z) 142 ($M+H$) ⁺ .

Промежуточное соединение D25

2-(3-Амино-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид

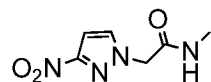


Стадия 1: этил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,6 ммоль) с этилбромацетатом (2,2 мл, 19,4 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60 масс.%, 849 мг, 21,2 ммоль) в DMF (15 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D15, с получением 2,8 г целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,19 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 7,10 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: N-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетамид



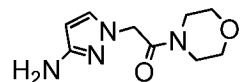
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия этил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетата (промежуточное соединение стадии 1) (300 мг, 1,50 ммоль) с метиламином (33% в этаноле, 2,0 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения D8, с получением 290 мг соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,64 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 4,95 (с, 2H), 7,06 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,20 (ушир. с, 1H).

Стадия 3: 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид

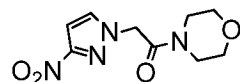
Раствор N-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение стадии 2) (280 мг, 1,52 ммоль) в метаноле (25 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 152 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,60 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 4,43 (с, 2H), 4,60 (ушир. с, 2H), 5,40 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H).

Промежуточное соединение D27

2-(3-Амино-1H-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтанон



Стадия 1: 1-морфолино-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанон



Смесь этил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетата (500 мг, 2,51 ммоль) и морфолина (0,5 мл) в 1,4-диоксане (3,0 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали,

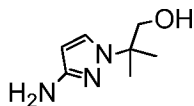
концентрировали и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,36-3,67 (м, 8H), 5,37 (с, 2H), 7,07 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтанон

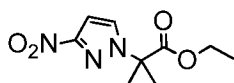
Раствор 1-морфолино-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанона (промежуточное соединение стадии 1) (300 мг, 1,25 ммоль) в метаноле (25 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 215 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,35-3,60 (м, 8H), 4,51-4,55 (м, 2H), 4,77-4,82 (м, 2H), 5,40-5,42 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H).

Промежуточное соединение D30

2-(3-Амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол



Стадия 1: этил-2-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноат



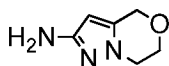
К раствору 3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (4,86 г, 35,1 ммоль), а затем этил-2-бромизобутират (3,95 мл, 26,4 ммоль), и перемешивали смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, и промывали органическую смесь водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2,5 г целевого соединения. ESI-MS (m/z) 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол

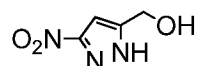
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия этил-2-метил-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (2,5 г, 11,02 ммоль) с алюмогидридом лития (1,09 г, 28,6 ммоль) в THF (30 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения промежуточного соединения D24, с получением 1,2 г соединения. Неочищенное соединение использовали в полученном виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение D31

6,7-Дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-амин

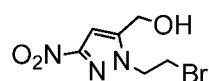


Стадия 1: (3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанол



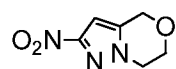
К раствору 3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3,0 г, 19,09 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-THF (1M, 57,2 мл, 57,2 ммоль), и перемешивали смесь при 0°C-к.т. в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃ и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,1 г целевого соединения. ESI-MS (*m/z*) 144 (M+H)⁺.

Стадия 2: (1-(2-бромэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанол



К раствору (3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанола (промежуточное соединение стадии 1) (2,0 г, 13,9 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат цезия (5,5 г, 17,0 ммоль), а затем дибромэтан (1,44 мл, 16,7 ммоль), и перемешивали смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, и промывали органическую смесь водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2,5 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,99-4,06 (м, 2H), 4,62-4,68 (м, 4H), 5,38-5,41 (м, 1H), 6,99 (с, 1H).

Стадия 3: 2-нитро-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин



Смесь (1-(2-бромэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанола (промежуточное соединение стадии 2) (500 мг, 2,00 ммоль) и NMP (2,0 мл) нагревали при 150°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., и распределяли смесь между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 160 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,29-3,32 (м, 4H), 4,83 (с, 2H), 6,88 (с, 1H).

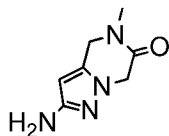
Стадия 4: 6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-амин

Раствор 2-нитро-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазина (промежуточное соединение стадии 3) (150 мг, 0,88 ммоль) в метаноле (20 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и

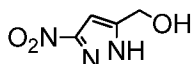
концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 100 мг целевого соединения. ESI-MS (m/z) 140 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение D32

2-Амино-5-метил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он

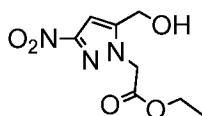


Стадия 1: (5-нитро-1H-пиразол-3-ил)метанол



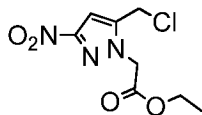
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 5-нитро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 31,8 ммоль) с комплексом боран-THF (1M, 95 мл, 95 ммоль) в THF (75 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D31, с получением 4,5 г соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,53 (с, 2H), 5,63 (ушир. с, 1H), 6,87 (с, 1H), 13,90 (с, 1H).

Стадия 2: этил-2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (5-нитро-1H-пиразол-3-ил)метанола (промежуточное соединение стадии 1) (4,3 г, 30,04 ммоль) с этилбромацетатом (4,15 мл, 35,9 ммоль) в присутствии карбоната цезия (17,7 г, 36,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 получения D31, с получением 3,2 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 3,64 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 4,14-4,21 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 5,63 (с, 1H), 6,99 (с, 1H).

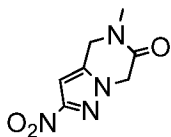
Стадия 3: этил-2-(5-(хлорметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетат



К охлажденному (0°C) раствору этил-2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетата (промежуточное соединение стадии 2) (3,1 г, 13,5 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли тионилхлорид (2,9 мл, 40,5 ммоль), поддерживая температуру 0-5°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды. Органический слой разделяли и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 400 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400

МГц, DMSO- d_6) δ 1,21 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 4,18 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 7,22 (с, 1H).

Стадия 4: 5-метил-2-нитро-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он



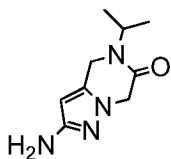
К раствору этил-2-(5-(хлорметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетата (промежуточное соединение стадии 3) (400 мг, 1,61 ммоль) в смеси THF (5,0 мл) и дихлорметана (10 мл) добавляли метиламин (33% в этаноле, 450 г, 4,84 ммоль), и перемешивали смесь в течение 48 ч при к.т. Смесь распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой разделяли. Раствор концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 150 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,01 (с, 3H), 4,66 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 7,03 (с, 1H).

Стадия 4: 2-амино-5-метил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он

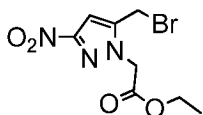
Раствор 5-метил-2-нитро-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-она (промежуточное соединение стадии 3) (150 мг, 0,76 ммоль) в метаноле (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (10 масс.%, увлажненный) в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 70 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,96 (с, 3H), 4,46 (д, $J = 9,2$ Гц, 4H), 4,68 (с, 2H), 5,33 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 167 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение D34

2-Амино-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он



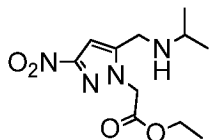
Стадия 1: этил-2-(5-(бромметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетат



К раствору этил-2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетата (стадия 2 получения промежуточного соединения D32) (2,0 г, 8,72 ммоль) в хлороформе (20 мл) при 0°C медленно добавляли раствор трибромида фосфора (2,36 г, 8,72 ммоль) в хлороформе (10 мл). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и

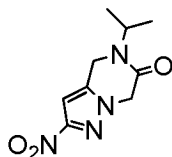
подщелачивали добавлением раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, и дважды экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,0 г целевого соединения. ESI-MS (m/z) 293 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: этил-2-(5-((изопропиламино)метил)-3-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат



Смесь этил-2-(5-(бромметил)-3-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (промежуточное соединение стадии 1) (1,0 г, 3,42 ммоль) и изопропиламина (0,44 мл, 5,07 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума и хорошо сушили с получением 600 мг целевого соединения. ESI-MS (m/z) 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 5-изопропил-2-нитро-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-6(7*H*)-он

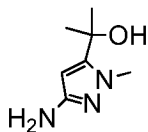
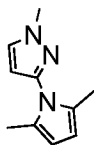


Смесь этил-2-(5-((изопропиламино)метил)-3-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (промежуточное соединение стадии 2) (600 мг, 2,22 ммоль) и метанола (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,17 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 4,57 (с, 2H), 4,74-4,82 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 6,99 (с, 1H).

Стадия 4: 2-амино-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-6(7*H*)-он

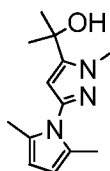
Раствор 5-изопропил-2-нитро-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-6(7*H*)-она (промежуточное соединение стадии 3) (300 мг, 1,33 ммоль) в метаноле (5,0 мл) и THF (5,0 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 200 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,13 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 4,37 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,73-4,78 (м, 2H), 5,37 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 195 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение D35

2-(3-Амино-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-олСтадия 1: 3-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиразол

К смеси 1-метил-1*H*-пиразол-3-амина (5,0 г, 51,5 ммоль) и 2,5-гександиона (6,0 мл, 51,4 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (0,92 мл, 0,92 ммоль), и перемешивали смесь при 130-140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 6,5 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,13 (с, 6H), 3,94 (с, 3H), 5,87 (с, 2H), 6,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 2,4 Гц, 1H); ESI-MS (*m/z*) 176 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-(3-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-ол



При -78°C к раствору 3-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 1) (2,0 г, 11,4 ммоль) добавляли *n*-бутиллитий (1,6 М, 10,55 мл, 16,8 ммоль), и продолжали перемешивать смесь при -78°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, и добавляли к раствору ацетон (1,28 мл, 17,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии с получением 1,0 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,54 (с, 6H), 2,04 (с, 6H), 3,98 (с, 3H), 5,42 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 6,10 (с, 1H).

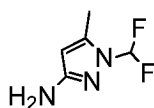
Стадия 3: 2-(3-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-ол

К перемешанному раствору гидроксилamina гидрохлорида (1,8 г, 26,1 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли раствор гидроксида калия (740 мг, 13,2 ммоль) в воде (25 мл), а затем раствор 2-(3-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-ола

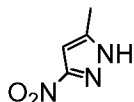
(промежуточное соединение стадии 2) (1,0 г, 4,28 ммоль) в этаноле (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, а затем в течение 6 ч при 80°C. Смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением воды и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии с получением 300 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56 (с, 6H), 3,46 (ушир. с, 2H), 3,82 (с, 3H), 5,38 (с, 1H); ESI-MS (*m/z*) 156 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение D47

1-(Дифторметил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-амин

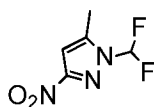


Стадия 1: 5-метил-3-нитро-1*H*-пиразол



К раствору 3-амино-5-метилпиразола (5,0 г, 51,4 ммоль) в воде (250 мл) при 0°C порциями добавляли оксон (39,6 г, 128 ммоль), и перемешивали смесь при 0°C до к.т. в течение 18 ч. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 1,43 г целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,30 (с, 3H), 6,78 (с, 1H).

Стадия 2: 1-(дифторметил)-5-метил-3-нитро-1*H*-пиразол



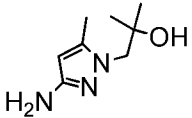
К раствору 5-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 1) (300 мг, 2,36 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (1,4 г, 9,2 ммоль) и карбонат калия (358 мг, 2,59 ммоль), а затем ТВАВ (87 мг, 0,23 ммоль), и перемешивали смесь в течение ночи при 110°C. Смесь охлаждали до к.т. и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 109 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,51 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H).

Стадия 3: 1-(дифторметил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-амин

Раствор 1-(диформетил)-5-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 2) (100 мг, 0,56 ммоль) в этилацетате (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 96 мг целевого соединения. ESI-MS (*m/z*) 148 (*M*+*H*)⁺.

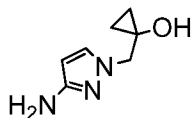
Аналитические данные для промежуточных соединений, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 13.

Таблица 13: Аналитические данные для промежуточного соединения D50

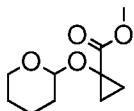
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D50		1-(3-амино-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,03 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 3,51-3,56 (м, 2H), 4,47 (ушир. с, 2H), 4,94 (с, 1H), 5,24 (с, 1H).

Промежуточное соединение D54

1-((3-Амино-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклопропанол

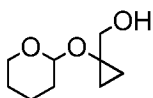


Стадия 1: Метил 1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоксилат



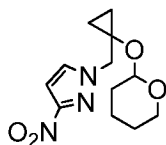
К раствору метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата (1,0 г, 8,62 ммоль) и 3,4-дигидропирана (0,86 мл, 9,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при к.т. добавляли пиридиний-*пара*-толуолсульфоновую кислоту (216 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Растворитель удаляли в условиях вакуума и остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением 990 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30-1,32 (м, 2H), 1,54-1,58 (м, 6H), 1,82-1,85 (м, 2H), 3,47-3,53 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,83-3,89 (с, 1H), 4,89-4,91 (м, 1H).

Стадия 2: (1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол



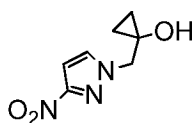
К суспензии алюмогидрида лития (360 мг, 9,47 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор метил-1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-циклопропанкарбоксилата (промежуточное соединение стадии 1) (950 мг, 4,70 ммоль) в THF (20 мл), и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного раствора сульфата натрия и перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали, и промывали фильтрующий слой этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением 816 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,49-0,60 (м, 2H), 0,63-0,68 (м, 1H), 0,81-0,86 (м, 1H), 1,36-1,49 (м, 4H), 1,54-1,60 (м, 1H), 1,66-1,70 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 1H), 3,78-3,83 (м, 1H), 4,55 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 4,78-4,80 (м, 1H).

Стадия 3: 3-нитро-1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-1*H*-пиразол



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 3-нитро-1*H*-пиразола (525 мг, 4,60 ммоль) с (1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанолом (промежуточное соединение стадии 2) (800 мг, 4,60 ммоль) в присутствии трифенилфосфина (1,3 г, 5,12 ммоль) и DIAD (1,4 мл, 6,90 ммоль) в THF (20 мл) в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 получения промежуточного соединения D10, с получением 1,62 г целевого соединения. Неочищенное соединение переносил в полученном виде на следующую стадию.

Стадия 4: 1-((3-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклопропанол



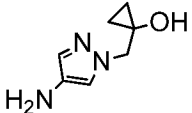
К раствору 3-нитро-1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 3) (1,6 г, 5,66 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли PTSA (284 мг, 1,49 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 461 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,67-0,71 (м, 2H), 0,74-0,77 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 5,65 (с, 1H), 7,07 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Стадия 5: 1-((3-амино-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклопропанол

Раствор 1-((3-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклопропанола (промежуточное соединение стадии 4) (150 мг, 0,82 ммоль) в этилацетате (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 96 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,54-0,62 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 4,57 (ушир. с, 2H), 5,38-5,41 (м, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H); ESI-MS (*m/z*) 154 (M+H)⁺.

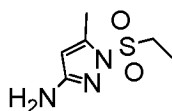
Аналитические данные для промежуточного соединения, полученного в соответствии с описанной выше методикой, представлены в ниже в Таблице 14.

Таблица 14: Аналитические данные для промежуточного соединения D55

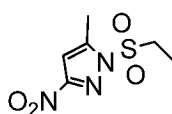
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
D55		1-((4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)циклопропанол; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,54-0,61 (м, 4H), 3,81-3,82 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 5,43 (с, 1H), 6,87 (с, 1H); 7,08 (с, 1H) ESI-MS (<i>m/z</i>) 154 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение D56

1-(Этилсульфонил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-амин



Стадия 1: 1-(этилсульфонил)-5-метил-3-нитро-1*H*-пиразол



К раствору 5-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (250 мг, 1,96 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли этилсульфонилхлорид (0,21 мл, 2,16 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 375 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,90 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H).

Стадия 2: 1-(этилсульфонил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-амин

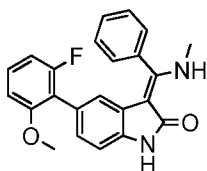
Раствор 1-(этилсульфонил)-5-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (промежуточное соединение стадии 1) (360 мг, 1,64 ммоль) в этилацетате (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля в качестве катализатора под давлением 35 фунт./кв. дюйм водорода при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 292 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,04 (д, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,49 (кв, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 7,35 (с, 1H).

Примеры

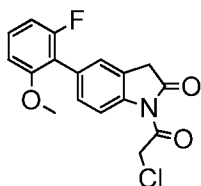
Общие методики:

Способ G

Синтез 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-((метиламино)(фенил)метил)индолин-2-она (Пример 1)

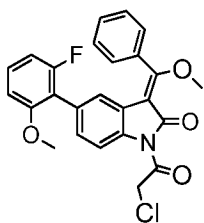


Стадия 1: 1-(2-хлорацетил)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он



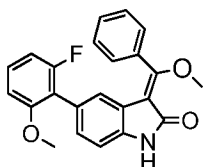
Смесь 5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-она (промежуточное соединение B2) (900 мг, 3,58 ммоль) и хлорацетилхлорида (10 мл) нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли гексаном. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением 915 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,74 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 6,88-6,95 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 1H), 8,42 (дд, $J = 9,2, 1,2$ Гц, 1H).

Стадия 2: (Z)-1-(2-хлорацетил)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(метокси(фенил)метил)индолин-2-он



К раствору 1-(2-хлорацетил)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-она (промежуточное соединение стадии 1) (900 мг, 2,69 ммоль) в толуоле (2,0 мл) при к.т. добавляли уксусный ангидрид (884 мкл, 9,43 ммоль), и нагревали смесь до 150°C. К смеси в течение 40 мин по каплям добавляли триметилортобензоат (1,15 мл, 6,74 ммоль), а затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли гексаном. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением 261 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,68 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,87 (с, 2H), 6,90-6,99 (м, 1H), 7,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,54-7,59 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H).

Стадия 3: (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(метокси(фенил)метил)индолин-2-он



К перемешанной суспензии 1-(2-хлорацетил)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(метокси(фенил)метил)индолин-2-она (промежуточное соединение стадии 2) (250 мг, 0,55 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли гидроксид калия (9,0 мг, 0,17 ммоль), и нагревали смесь при 63°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., а затем до 0°C, твердое вещество фильтровали и промывали метанолом с получением 140 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,57 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 6,83 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,36 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,42-7,53 (м, 5H), 7,67 (с, 1H), 10,23 (с, 1H).

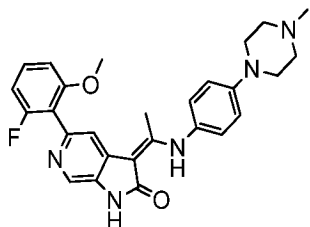
Стадия 4: 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-((метиламино)(фенил)метил)индолин-2-он

К раствору 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(метокси(фенил)метил)индолин-2-она (промежуточное соединение стадии 3) (80 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и DMF (0,2 мл) добавляли 2М раствор метиламина (44 мг, 0,42 ммоль) в THF. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 40 мг целевого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,76 (д, $J = 5,2$ Гц,

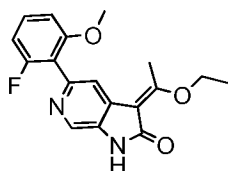
3H), 3,61 (с, 3H), 5,58 (с, 1H), 6,70-6,80 (м, 4H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,49-7,61 (м, 3H), 10,08 (кв, J = 5,2 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H).

Способ Н

Синтез (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (Пример 14)



Стадия 1: (Z)-3-(1-этоксипропилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он



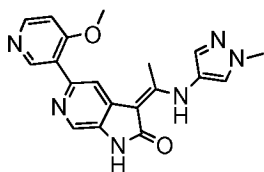
Смесь 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (промежуточное соединение В7) (90 мг, 0,35 ммоль) и триэтилортоацетата (2,0 мл) нагревали при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 52 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,34 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,40 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,88 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).

Стадия 2: (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он

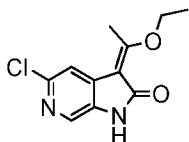
К раствору (Z)-3-(1-этоксипропилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (промежуточное соединение стадии 1) (50 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1,0 мл) добавляли 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (29 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 35 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,22 (с, 3H), 2,44-2,46 (м, 7H), 3,18 (т, J = 3,6 Гц, 4H), 3,71 (с, 3H), 6,86 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,37 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 12,31 (с, 1H); ESI-MS (*m/z*) 474 (M+H)⁺

Способ I

Синтез (Z)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (Пример 33)

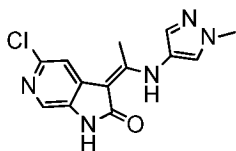


Стадия 1: (Z)-5-хлор-3-(1-этоксиэтилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он



Смесь 5-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (стадия 3 получения промежуточного соединения В7) (750 мг, 4,44 ммоль) и триэтилортоацетата (10 мл) нагревали при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и перемешивали твердое вещество с диэтиловым эфиром. Соединение фильтровали и сушили с получением 800 мг целевого соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,44 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 4,45 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 10,58 (с, 1H).

Стадия 2: (Z)-5-хлор-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он



К раствору (Z)-5-хлор-3-(1-этоксиэтилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она (промежуточное соединение стадии 1) (800 мг, 3,35 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (488 мг, 5,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали метанолом, а затем диэтиловым эфиром, и хорошо сушили с получением 740 мг целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,51 (с, 3H), 3,86 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 12,16 (с, 1H).

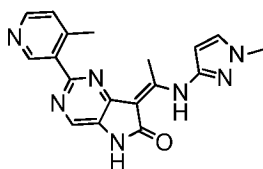
Стадия 3: (Z)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он

К дегазированной смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (3,0 мл) добавляли (Z)-5-хлор-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он (промежуточное соединение стадии 2) (100 мг, 0,34 ммоль) и 3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (121 мг, 0,51 ммоль), и дегазировали смесь

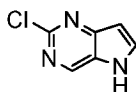
в течение 15 мин. К смеси добавляли XPhos Pd G2 (27 мг, 0,03 ммоль), XPhos (32 мг, 0,07 ммоль) и ацетат калия (84 мг, 0,85 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали на предварительно нагретой масляной бане при 180°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 25 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,50 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,16 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. (*вместо ацетата калия также может использоваться фосфат калия в тех же эквивалентных количествах)

Способ К

Синтез (Z)-7-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-2-(4-метилпиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6(7H)-она (Пример 217)

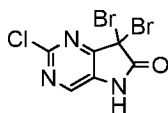


Стадия 1: 2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин



К перемешанному раствору 2,4-дихлор-5H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,0 г, 5,32 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли уксусную кислоту (1,91 г, 31,8 ммоль), а затем цинковый порошок (1,4 г, 21,3 ммоль), и нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток разбавляли водой, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество хорошо сушили с получением 640 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,61 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 12,09 (с, 1H).

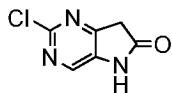
Стадия 2: 7,7-дибром-2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6(7H)-он



К перемешанному раствору 2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (промежуточное соединение стадии 1) (1,0 г, 6,57 ммоль) в *трет*-бутаноле (50 мл) добавляли пербромид пиридиния (6,29 г, 19,7 ммоль), и нагревали смесь до 40°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали полученный остаток методом флэш-хроматографии с

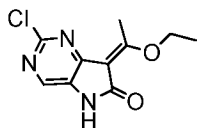
получением 227 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (с, 1H), 11,88 (с, 3H).

Стадия 3: 2-хлор-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он



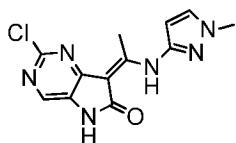
К перемешанному раствору 7,7-дибром-2-хлор-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-она (промежуточное соединение стадии 2) (650 мг, 1,98 ммоль) в THF (10 мл) добавляли цинковый порошок (1,29 г, 19,8 ммоль), а затем водный раствор хлорида аммония (1,0 мл), и перемешивали смесь при 100°C в течение 48 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали водой и солевым раствором. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 54 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,74 (с, 2H), 8,11 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 12,71 (ушир. с, 1H); ESI-MS (m/z) 170 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: (Z)-2-хлор-7-(1-этоксиэтилиден)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он



Смесь 2-хлор-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-она (промежуточное соединение стадии 3) (100 мг, 0,59 ммоль) и триэтилортоацетат (0,4 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и перемешивали твердое вещество с диэтиловым эфиром. Соединение фильтровали и сушили с получением 7,0 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,50 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 10,66 (с, 1H).

Стадия 5: (Z)-2-хлор-7-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он



К раствору (Z)-2-хлор-7-(1-этоксиэтилиден)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-она (промежуточное соединение стадии 4) (50 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (1,0 мл) добавляли 1-метил-1*H*-пиразол-4-амин (40 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали метанолом, а затем диэтиловым эфиром, и хорошо сушили с получением 39 мг целевого

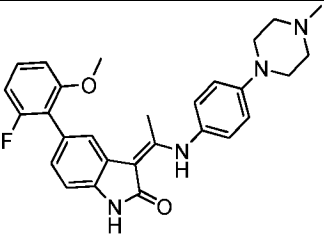
продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,40 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 12,74 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

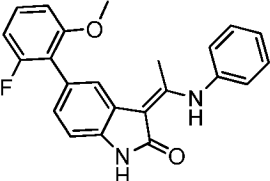
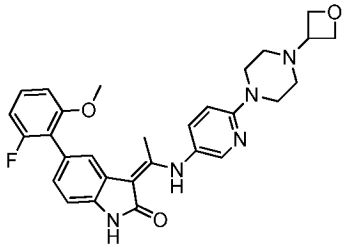
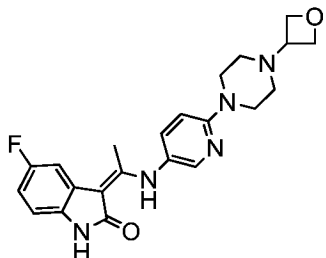
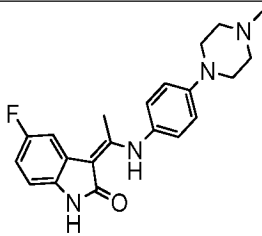
Стадия 6: (Z)-7-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-2-(4-метилпиридин-3-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он

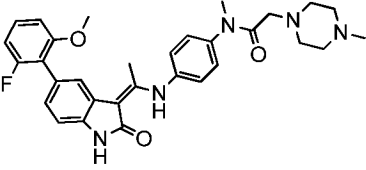
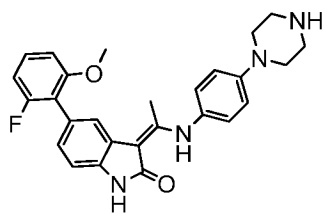
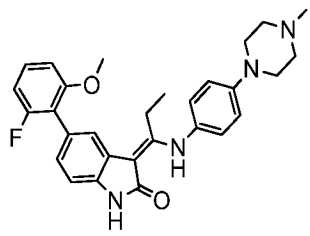
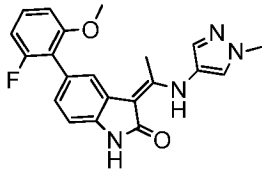
К дегазированной смеси 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2,0 мл) добавляли (Z)-2-хлор-7-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он (промежуточное соединение стадии 5) (35 мг, 0,12 ммоль) и сложный пинаколовый эфир (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (53 мг, 0,24 ммоль), и дегазировали смесь в течение 15 мин. К смеси добавляли XPhos Pd G2 (8,0 мг, 0,01 ммоль) и фосфат калия (76 мг, 0,36 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали на предварительно нагретой масляной бане при 180°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 20 мг целевого соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,58 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,39 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 12,65 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

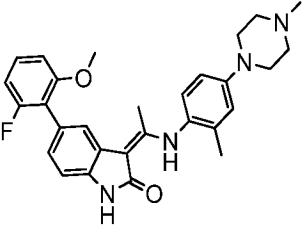
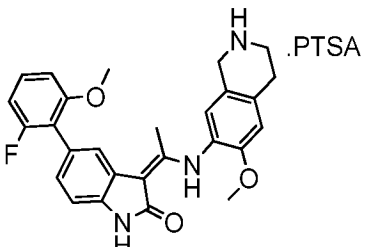
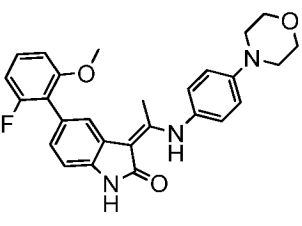
Подробности синтеза и аналитические данные для Примеров, полученных в соответствии с упомянутыми выше способами, представлены ниже в Таблице 15.

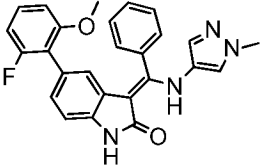
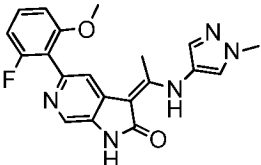
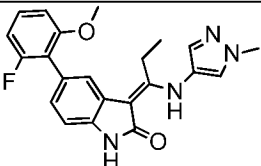
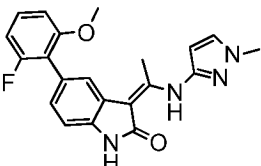
Таблица 15: Структура, химическое название, способ, использованное промежуточное соединение и аналитические данные для Примеров 3, 5-6, 9-22, 24-31, 33-51, 53-74, 76-161 и 163-281.

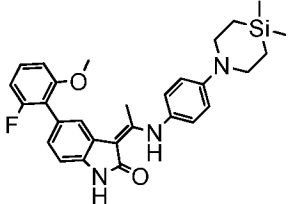
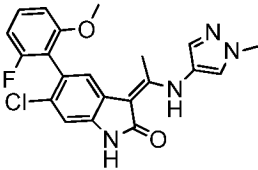
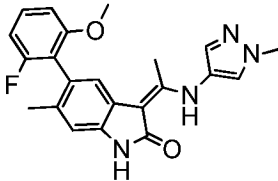
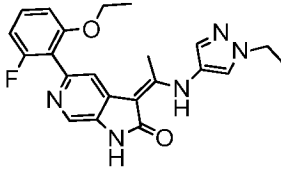
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
2	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,22 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,45 (д, $J = 5,6$ Гц, 4H), 3,16 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 3,73 (с, 3H), 6,87-7,01 (м, 5H), 7,14 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,25 (с, 2H), 7,31-7,35 (м, 1H), 10,58 (с, 1H), 12,02 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

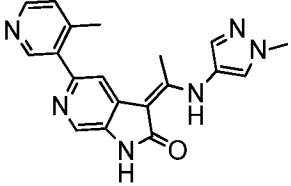
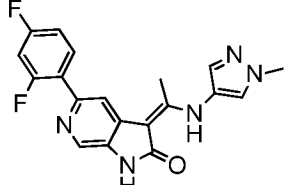
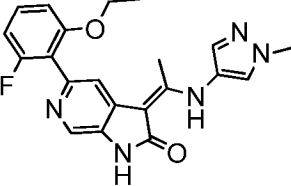
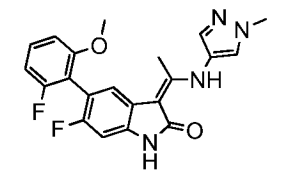
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
3	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(фениламино)этилиден)-индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, анилин Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,46 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 6,85-6,97 (м, 4H), 7,24-7,37 (м, 5H), 7,42-7,48 (м, 2H), 10,65 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
4	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, 6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (D5) Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,33-2,37 (м, 7H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 4,45-4,49 (м, 2H), 4,54-4,59 (м, 2H), 6,84-6,96 (м, 4H), 7,25 (с, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,51-7,56 (м, 1H), 8,09 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 10,62 (с, 1H), 11,87 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
5	 (Z)-5-фтор-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-он	5-фториндолин-2-он, триэтилортоацетат, 6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (D5) Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,35-2,38 (м, 7H), 3,45 (м, 1H), 3,54 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 4,48 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,57 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 6,75-6,80 (м, 2H), 6,92 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J = 10,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,8$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,96 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
6	 (Z)-5-фтор-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)индолин-2-он	5-фториндолин-2-он, триэтилортоацетат, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,23 (с, 3H), 2,49-2,51 (м, 7H), 3,17 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 6,77 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J = 8,8$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,12-7,15 (м, 3H), 10,52 (с, 1H), 12,11 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

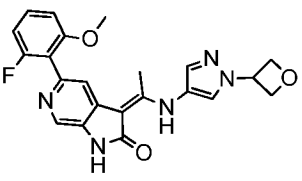
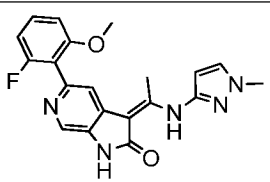
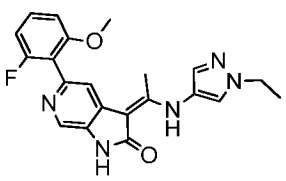
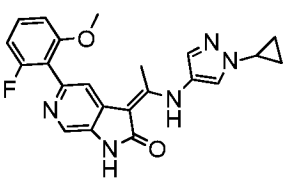
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
7	 (Z)-N-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксоиндолин-3-илиден)этил)амино)фенил)-N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, N-(4-аминофенил)-N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,28-2,44 (м, 14H), 3,33-3,39 (м, 5H), 3,74 (с, 3H), 6,89 (т, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,29-7,41 (м, 6H), 10,68 (с, 1H), 12,21 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
8	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)-амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, N-(4-аминофенил)-N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид Способ G, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,49 (с, 3H), 3,22-3,39 (м, 8H), 3,73 (с, 3H), 6,88 (т, $J = 8,8$ Гц, 6H), 7,06 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,34 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 12,05 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
9	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пропилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортопропионат, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,46 (т, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,47-2,51 (м, 4H), 2,64-2,68 (м, 2H), 3,17 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,73 (с, 1H), 6,86-6,90 (м, 4H), 6,94 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 11,94 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
10	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ G	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,88 (т, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,95 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,33 (кв, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 11,75 (с, 1H); ESI-MS (m/z) 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

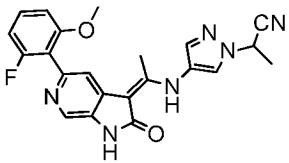
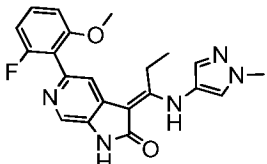
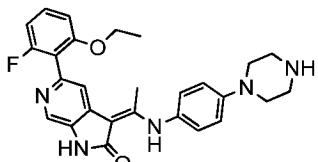
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
11	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил)амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортоацетат, 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (D4) Способ G	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,21 (д, J = 8,0 Гц, 9H), 2,44 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,15 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,73 (с, 3H), 6,81-6,95 (м, 6H), 7,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,34 (кв, J = 1,6 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,86 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H)⁺.
12	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)этилиден)индолин-2-она PTSA-соль	Промежуточное соединение В2, триэтилортоацетат, <i>трет</i>-бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат Способ G, а затем стадия 3 Способа D	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,29 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,01 (ушир. т, 2H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,23 (ушир. т, 2H), 6,88 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,94-6,96 (м, 4H), 7,02 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,34 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,95 (ушир. с, 2H), 10,60 (с, 1H), 11,90 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 460 (M+H)⁺.
13	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-морфолинофенил)амино)-этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2, триэтилортоацетат, 4-морфолиноанилин Способ G	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,39 (с, 3H), 3,13 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,74 (т, J = 4,4 Гц, 7H), 6,85 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,90-6,95 (м, 4H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,34 (дт, J = 6,8 Гц, 1H), 10,59 (с, 1H), 12,03 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 460 (M+H)⁺.

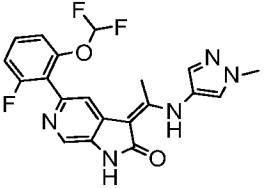
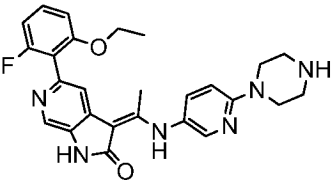
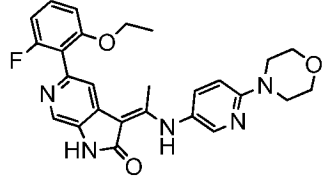
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
15	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)(фенил)метилен)-индолин-2-он	Промежуточное соединение В2, триметилортобензоат, 1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,62 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 5,73 (с, 1H), 6,75-6,88 (м, 5H), 7,21 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 7,43 (дд, J = 7,6 Гц, 2,4 Гц, 2H), 7,51-7,55 (м, 3H), 10,71 (с, 1H), 11,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 441 (M+H) ⁺ .
16	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение В7, 1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-амин Способ H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,45 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,86 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,38 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H) ⁺ .
17	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2 и триэтилортопропионат, 1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,68 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,86-6,97 (м, 4H), 7,22 (с, 1H), 7,32 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 11,63 (с, 1H).
18	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В2, триэтилортоацетат, 1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,58 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 6,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 12,28 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 379 (M+H) ⁺ .

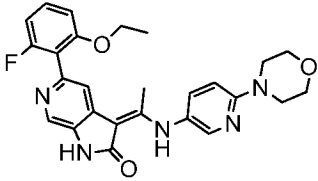
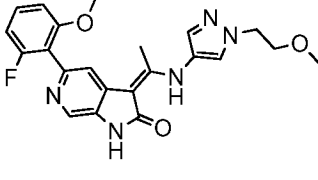
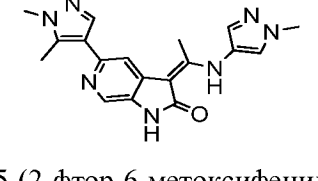
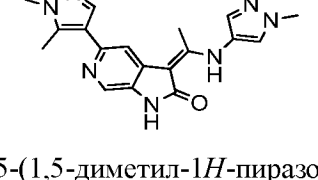
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
19	 (Z)-3-((3,5-диметил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиррол-2-ил)метил)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-индолин-2-он	Промежуточное соединение В2, триэтилортоацетат, 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)анилин (D3) Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,08 (с, 6H), 0,73 (т, J = 6,0 Гц, 4H), 2,37 (с, 3H), 3,66 (т, J = 6,0 Гц, 4H), 3,73 (с, 3H), 6,85-6,95 (м, 6H), 7,09 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,32 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H), 12,00 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 501 (M+H) ⁺ .
20	 (Z)-3-(1-((4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)фенил)-амино)этилен)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-он	Промежуточное соединение В5, триэтилортоацетат, 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,51 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 6,88 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,40 (кв, J = 1,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 11,75 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 413 (M+H) ⁺ .
21	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-метил-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)-амино)этилен)индолин-2-он	Промежуточное соединение В6, триэтилортоацетат, 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,98 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,36 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 11,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 393 (M+H) ⁺ .
22	 (Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилен)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В8, триэтилортоацетат, 1-этил-1H-пиразол-4-амин Способ G	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,17 (ушир. с, 3H), 1,38 (ушир. с, 3H), 2,48 (д, J = 12,8 Гц, 3H), 4,02 (ушир. т, 2H), 4,13 (ушир. т, 2H), 6,84-6,93 (м, 2H), 7,35 (с, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,10 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 408 (M+H) ⁺ .

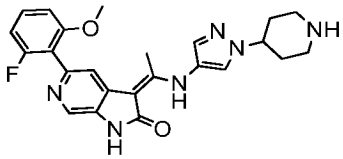
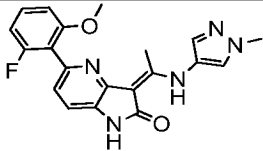
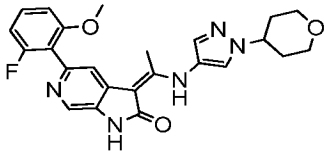
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
23	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,32 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.
24	 (Z)-5-(2,4-дифторфенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В10 и 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,57 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,14-7,21 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,89-7,97 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 368 (M+H)⁺.
25	 (Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В8 и 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,18 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,03 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 12,07 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 394 (M+H)⁺.
26	 ((Z)-6-фтор-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)индолин-2-он	Промежуточное соединение В11, 1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин Способ G	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,36 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,77 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 11,62 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 397 (M+H)⁺.

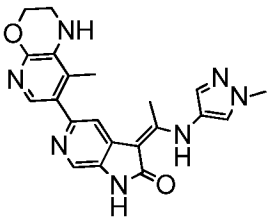
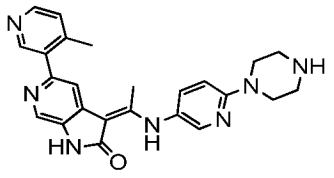
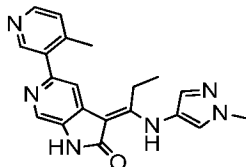
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
27	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В7, 1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин Способ Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,47 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,87-4,96 (м, 4H), 5,55-5,60 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 421 (M+H) ⁺ .
28	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В7, 1-метил-1H-пиразол-3-амин Способ Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,63 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,76 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H) ⁺ .
29	 (Z)-3-(1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В7, 1-этил-1H-пиразол-4-амин Способ Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,39 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,14 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 394 (M+H) ⁺ .
30	 (Z)-3-(1-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В7, 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (D6) Способ Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,98 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,07 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,73-3,76 (м, 1H), 6,86 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 15,2, 7,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 406 (M+H) ⁺ .

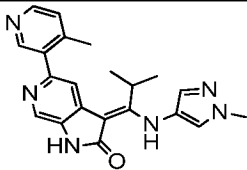
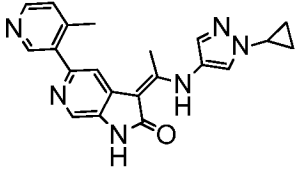
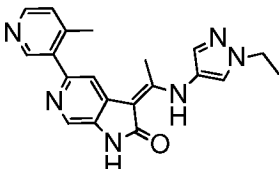
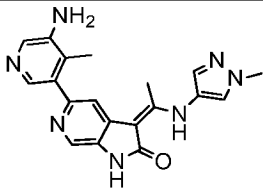
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
31	 (Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В7, 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D7) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 5,83-5,90 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 10,85 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
32	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-пропилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	триэтилортопропионат, 1-метил-1H-пиразол-4-амин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,20 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,73 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 11,96 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 394 (M+H)⁺.
34	 (Z)-5-(2-этоксифенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-(пиперазин-1-ил)анилин и 2-(2-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,18 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,81-2,85 (м, 4H), 3,06-3,10 (м, 4H), 4,04 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,84 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,31 (с, 2H), 7,32-7,38 (м, 3H), 8,16 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 12,30 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 374 (M+H)⁺.

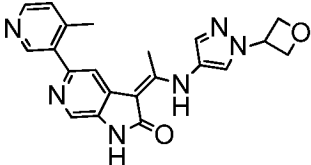
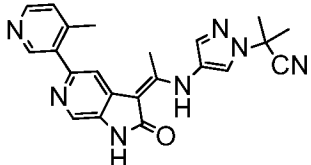
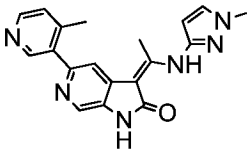
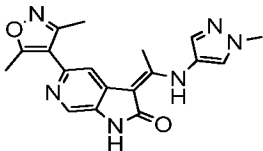
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
35	 (Z)-5-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)-3-(1-((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, и 2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,47 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,15 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,21 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,35-7,52 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 416 (M+H) ⁺ .
36	 (Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, <i>трет</i> -бутил-4-(5-аминопиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат и (2-этокси-6-фторфенил)бороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,17 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,76-2,78 (м, 4H), 3,41-3,46 (м, 5H), 4,02 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,81-6,87 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 475 (M+H) ⁺ .
37	 (Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)этилиден)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 6-морфолинопиридин-3-амин и (2-этокси-6-фторфенил)бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,18 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,34-3,40 (м, 4H), 3,68-3,73 (м, 4H), 4,02 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 6,84 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,14-8,18 (м, 2H), 10,82 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 476 (M+H) ⁺ .

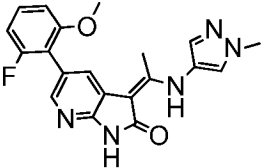
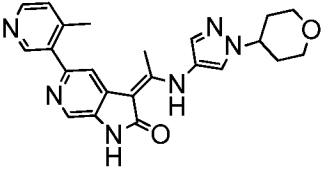
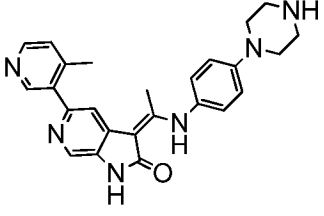
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
38	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 6-морфолинопиридин-3-амин и 4-метил-3-пиридинбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,49 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,71 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 429 (M+H)⁺.
39	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-амин и (2-фтор-6-метоксифенил)-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,46 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,70 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,26 (т, J = 5,2 Гц, 3H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 12,11 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 424 (M+H)⁺.
40	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	1,1,1-триметокси-2-метилпропан, 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,23-1,28 (м, 6H), 2,48-2,52 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,88 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 408 (M+H)⁺.
41	 (Z)-5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,54 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 350 (M+H)⁺.

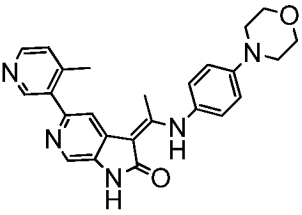
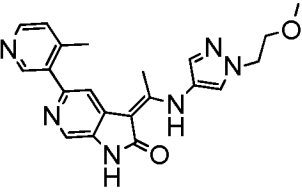
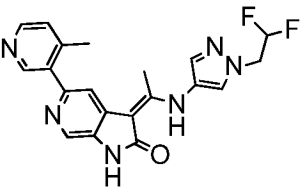
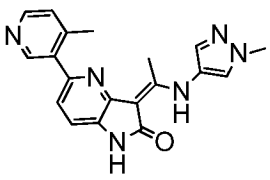
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
42	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат и (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,93-2,05 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,53-2,61 (м, 1H), 3,35-3,51 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 4,16-4,20 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 15,2, 8,4 Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 449 (M+H)⁺.
43	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В12, 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,69 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 6,79-6,85 (м, 2H), 7,12-7,19 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,36-7,48 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 11,92 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H)⁺.
44	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,94-2,00 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 3,36-3,49 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,94-3,99 (м, 2H), 4,35-4,44 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 450 (M+H)⁺.

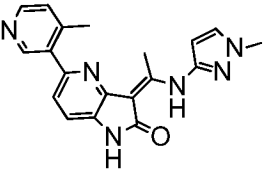
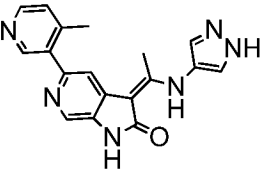
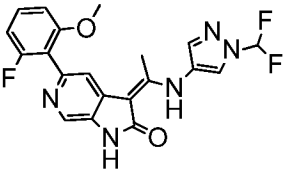
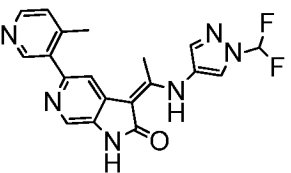
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
45	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(8-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 3 Способа I, <i>трет</i>-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,05 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 3H), 3,36-3,40 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,25 (т, J = 3,6 Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.
46	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(5-аминопиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,77-2,80 (м, 4H), 3,42-3,46 (м, 4H), 6,88 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428 (M+H)⁺.
47	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 3 получения промежуточного соединения В7, триэтилортопропионат, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,25(т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,81 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,03 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H)⁺.

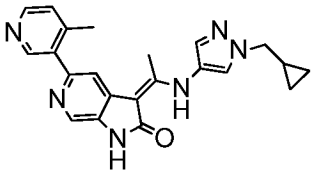
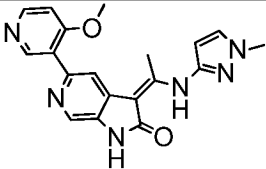
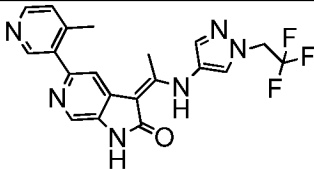
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
48	 (Z)-3-(2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-пропилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	1,1,1-триметокси-2-метилпропан, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,3-1,28 (м, 6H), 2,38 (с, 3H), 3,34 (ушир. с, 1H), 3,87 (с, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 11,0 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 375 (M+H) ⁺ .
49	 (Z)-3-(1-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,11 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,74-3,78 (м, 1H), 7,34 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,22 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 373 (M+H) ⁺ .
50	 (Z)-3-(1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, 1-этил-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,39 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 4,14 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H) ⁺ .
51	 (Z)-5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, (5-амино-4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,03 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,14 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,94 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 12,11 (с, 1H).

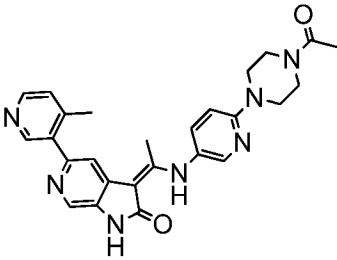
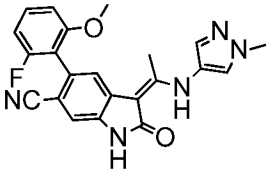
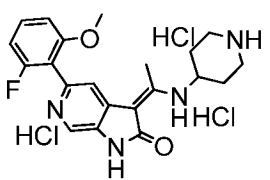
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
52	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 4,89-4,95 (м, 4H), 5,57-5,60 (м, 1H), 7,34 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,44 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H)⁺.
53	 (Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,00 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 7,32 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,19 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 400 (M+H)⁺.
54	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.
55	 (Z)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,34 (с, 3H), 2,54 (с, 6H), 3,84 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 351 (M+H)⁺.

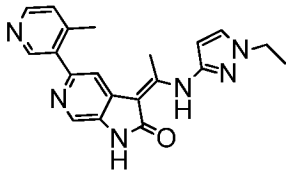
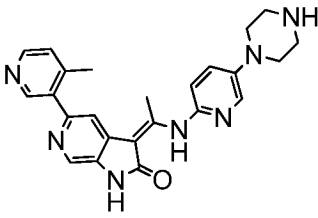
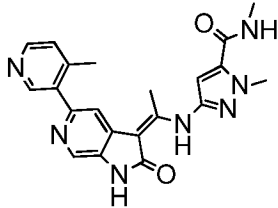
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
56	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,41 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,92 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 11,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H)⁺.
57	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,93-2,00 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,94-3,99 (м, 2H), 4,38-4,43 (м, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.
58	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)-амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилат и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,96 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,19 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 7,30 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,41 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,35 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 427 (M+H)⁺.

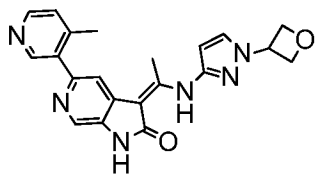
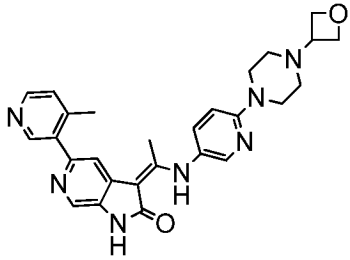
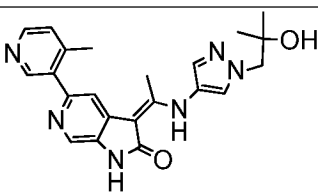
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
59	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((4-морфолинофенил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 4-морфолиноанилин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,15 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,74 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 7,03 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,36 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428 (M+H)⁺.
60	 (Z)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I (в качестве катализатора на стадии 3 использовали Pd(dppf)₂Cl₂)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,70 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.
61	 (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 4,60-4,70 (м, 2H), 6,26-6,53 (м, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 12,16 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 398 (M+H)⁺.
62	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение B12, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I (в качестве катализатора на стадии 3 использовали Pd(dppf)₂Cl₂)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,46 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 3,86 (д, J = 7,6 Гц, 3H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,23-7,33 (м, 2H), 7,41-7,58 (с, 1H), 7,58-7,62 (с, 1H), 8,42 (дд, J = 5,2, 1,2 Гц, 2H), 8,40-8,60 (м, 1H), 11,64-11,76 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.

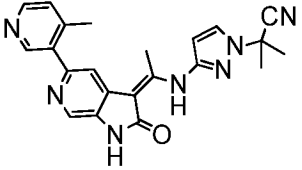
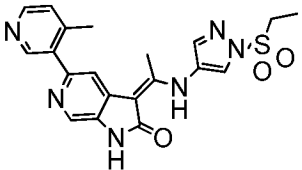
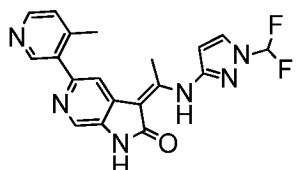
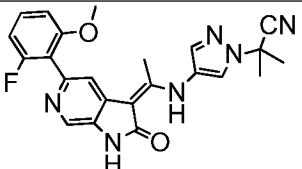
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
63	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение В12, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I (в качестве катализатора на стадии 3 использовали Pd(dppf)₂Cl₂)	ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H) ⁺ .
64	 (Z)-3-(1-((1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,27 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 13,11 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 332 (M) ⁺ .
65	 (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-амин и 2-фтор-6-метоксифенил-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,48 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,68-7,98 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,87 (м, 1H), 12,12 (м, 1H).
66	 (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,69-7,98 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,16 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 383 (M+H) ⁺ .

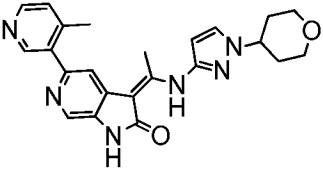
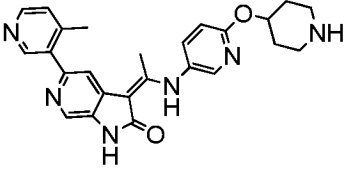
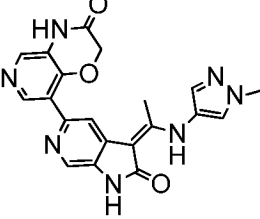
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
67	 (Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,36-0,40 (м, 2H), 0,53-0,56 (м, 2H), 1,22-1,28 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,50-2,55 (м, 3H), 3,98 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 387 (M+H)⁺.
68	 (Z)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,70 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 6,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,59 (с, 1H).
69	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 5,13-5,22 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,50-8,61 (м, 2H), 10,89 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 415 (M+H)⁺.

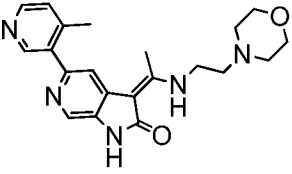
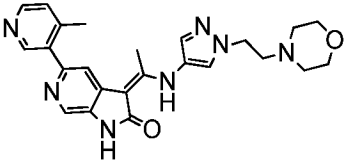
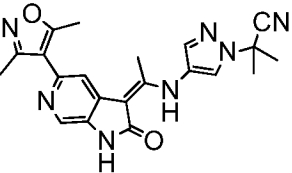
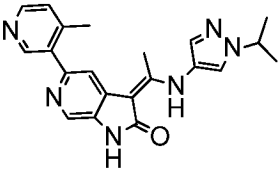
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
70	 (Z)-3-(1-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(4-(5-аминопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,05 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 8H), 6,95 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,60 (дд, <i>J</i>₁ = 2,8 Гц, <i>J</i>₂ = 9,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 470 (M+H)⁺.
71	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-2-оксоиндолин-6-карбонитрил	5-Бром-2-оксоиндолин-6-карбонитрил, 1-метил-1Н-пиразол-4-амин и (2-фтор-6-метоксифенил)-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,45 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,94 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,46 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 12,11 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.
72	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(пиперидин-4-иламино)-этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она тригидрохлорид	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием HCl в EtOAc	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,83-2,00 (м, 2H), 2,12-2,17 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,01-3,06 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,36-3,41 (м, 2H), 7,02-7,14 (м, 2H), 7,58-7,83 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,26-9,34 (м, 2H), 11,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 11,76 (с, 1H), 14,68 (с, 1H).

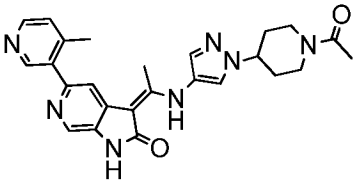
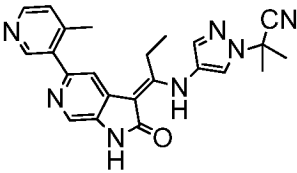
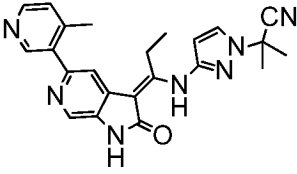
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
73	 (Z)-3-(1-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-этил-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,12 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 6,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H)⁺.
74	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоксилат и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,84 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,11 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,74 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428 (M+H)⁺.
75	 (Z)-N,1-диметил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-5-карбоксаимид	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D8, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I (в качестве катализатора на стадии 3 использовали Pd(dppf)₂Cl₂)	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 6,83 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H), 10,95 (с, 1H), 12,74 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.

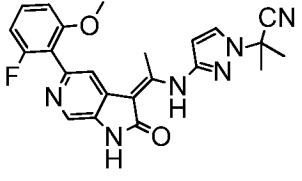
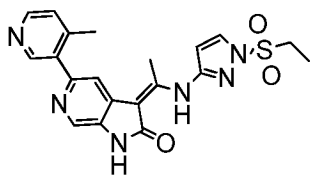
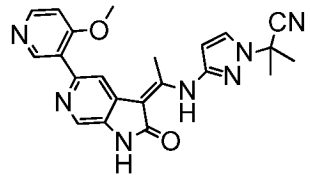
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
76	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D9, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 4,88-4,94 (м, 4H), 5,55-5,59 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 12,71 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 389 (M+H)⁺.
77	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D5, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,35-2,36 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,53-3,58 (м, 4H), 4,46-4,51 (м, 2H), 4,54-4,59 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,58 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,19 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 485 (M+H)⁺.
78	 (Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,08 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 4,75 (с, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

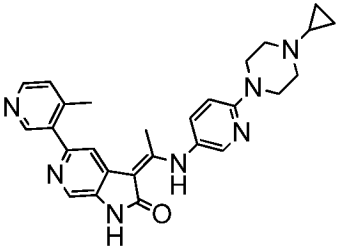
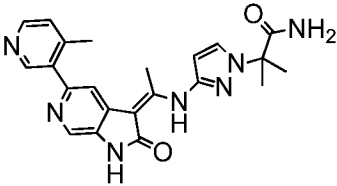
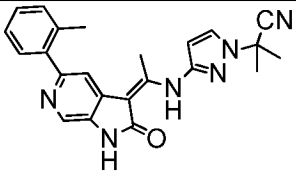
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
79	 (Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11) и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 6,50 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,70 (с, 1H).
80	 (Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин, Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,14 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,76 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 10,93 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 425 (M+H)⁺.
81	 (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 6,64 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,64-7,93 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,32 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 12,77 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 383 (M+H)⁺.
82	 (Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D16) и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,49 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,32 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 10,83 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 434 (M+H)⁺.

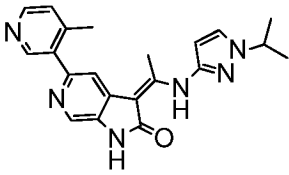
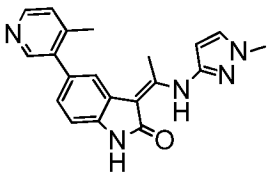
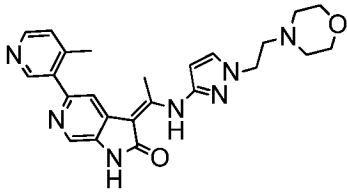
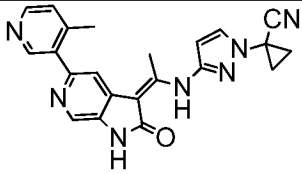
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
83	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D10, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82-1,99 (м, 2H), 2,0-2,08 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,45 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,94-3,98 (м, 2H), 4,36-4,42 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,55 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,48-8,59 (м, 2H), 11,01 (с, 1H), 12,32 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.
84	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-пиперидин-1-карбоксилат и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,50-1,55 (м, 2H), 1,96-1,99 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,96-2,99 (м, 2H), 3,26-3,41 (м, 2H), 5,03-5,08 (м, 1H), 6,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,74 (дд, <i>J</i>₁ = 2,8 Гц, <i>J</i>₂ = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 443 (M+H)⁺.
85	 (Z)-8-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-2H-пиридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4H)-он	Промежуточное соединение стадии 2 Способа I, 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-пиридо[4,3-б][1,4]оксазин-3(4H)-он Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,50 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,79 (с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,83(с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 11,0 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.

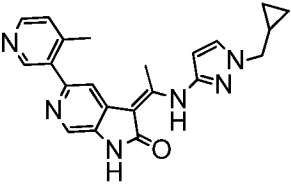
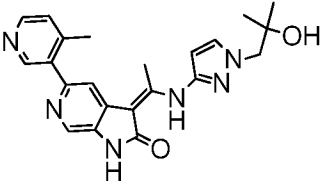
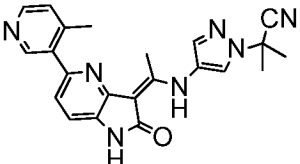
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
86	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((2-морфолиноэтил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-морфолиноэтанамин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,45-2,58 (м, 9H), 3,58-3,62 (м, 6H), 7,29 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,40 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 10,96 (т, J = 5,2 Гц, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H)⁺.
87	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-амин, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,49-2,55 (м, 2H), 2,68-2,74 (м, 2H), 3,35-3,40 (м, 2H), 3,52-3,56 (м, 4H), 4,21-4,26 (м, 2H), 7,31 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 446 (M+H)⁺.
88	 (Z)-2-(4-((1-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D16) и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,00 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.
89	 (Z)-3-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-изопропил-1H-пиразол-4-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,43 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 4,47-4,52 (м, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,19 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 375 (M+H)⁺.

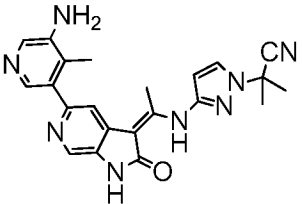
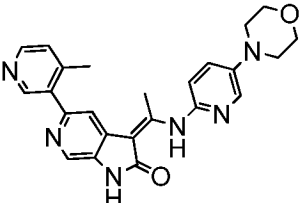
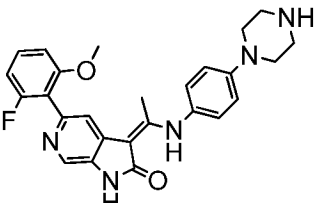
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
90	 (Z)-3-(1-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D17 и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,72-1,80 (м, 1H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,01-2,10 (м, 5H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,68-2,76 (м, 1H), 3,16-3,25 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 1H), 4,39-4,48 (м, 2H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 457 (M)⁺.
91	 (Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)пропил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 3 получения промежуточного соединения В7, триэтилортопропионат, 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D16), 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,26 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,00 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,82 (кв, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,08 (с, 1H).
92	 (Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)пропил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 3 получения промежуточного соединения В7, триэтилортопропионат, 2-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11), 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,00 (с, 6H), 2,39 (с, 3H), 3,11 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 6,46 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 12,69 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 414 (M+H)⁺.

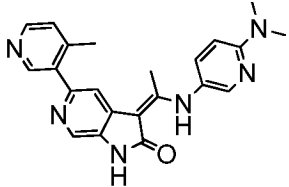
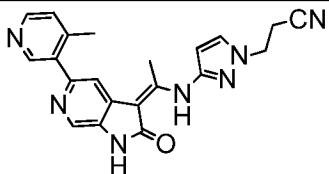
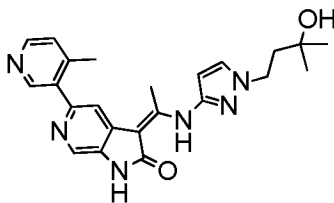
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
93	 (Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11) и 2-фтор-6-метоксифенил-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,68 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 6,50 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 2H), 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,71 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 433 (M+H)⁺.
94	 (Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-3-амин, Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,13 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 3,74 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H), 11,07 (с, 1H), 12,79 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 425 (M+H)⁺.
95	 (Z)-2-(3-((1-(5-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,74 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 6,50 (с, 1H), 7,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 416 (M+H)⁺.

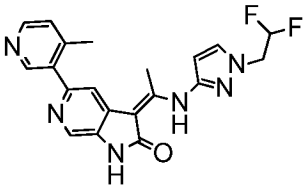
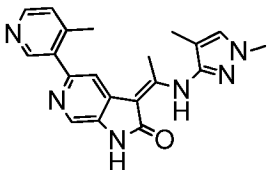
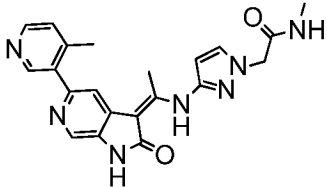
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
96	 (Z)-3-(1-((6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (D14) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,37-0,47 (м, 4H), 1,63-1,67 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,62 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,49 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 6,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,56 (дд, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 468 (M+H)⁺.
97	 (Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропанамид (D19) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,71 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 6,36 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,62 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
98	 (Z)-2-метил-2-(3-((1-(2-оксо-5-(орто-толил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11) и орто-толилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 6,49 (с, 1H), 7,25-7,28 (м, 3H), 7,41 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 399 (M+H)⁺.

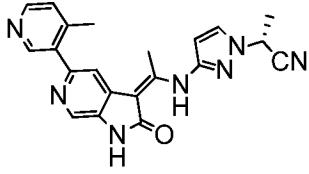
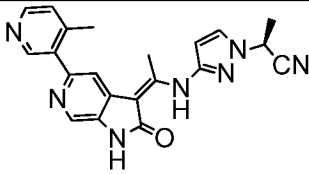
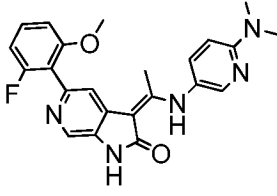
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
99	 (Z)-3-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-изопропил-1H-пиразол-3-амин и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,44-4,52 (м, 1H), 6,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,85 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,65 (с, 1H).
100	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,30 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 6,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97-7,04 (м, 2H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,73 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 12,32 (с, 1H).
101	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-амин (D18) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,69-2,74 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 3,52-3,57 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 4,21 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,62 (с, 1H).
102	 (Z)-1-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)-амино)-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, D15 и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,86-1,91 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 8,46 (с, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 12,71 (с, 1H).

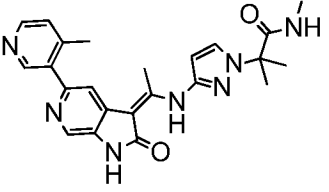
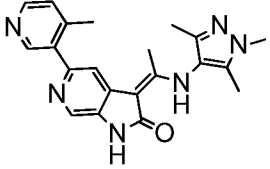
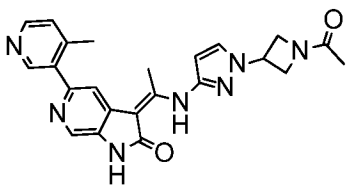
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
103	 (Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-амин (CA S # 899899-07-1) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,36-0,39 (м, 2H), 0,52-0,56 (м, 2H), 1,23-1,27 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,95 (d J = 7,2 Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,65 (с, 1H).
104	 (Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (D20) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,09 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,73 (с, 1H), 6,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,73 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.
105	 (Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение B12, 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D16) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

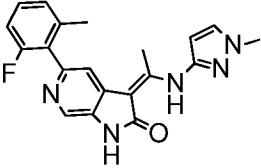
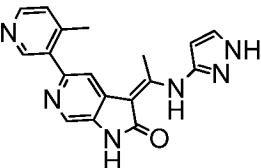
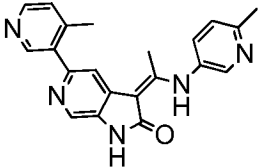
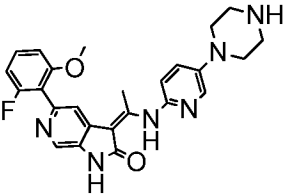
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
106	 (Z)-2-(3-((1-(5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, Промежуточное соединение D11, 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,05 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 5,15 (ушир. с, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 415(M+H)⁺.
107	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-морфолинопиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 5-морфолинопиридин-2-амин, 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 3,19 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 7,23 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,76 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 430 (M+H)⁺.
108	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилат и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,43 (с, 3H), 2,48 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 3,08 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,71 (с, 3H), 6,86 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93-7,06 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 7,35-7,40 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 12,31 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 460 (M+H)⁺.

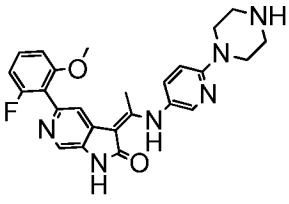
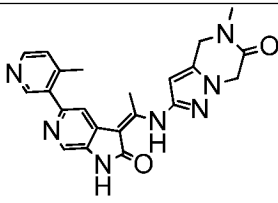
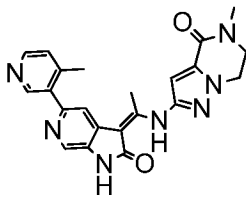
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
109	 (Z)-3-(1-((6-(диметиламино)-пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, N2,N2-диметилпиридин-2,5-диамин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,34 (с, 6H), 6,72 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,53 (дд, J₁ = 2,8 Гц, J₂ = 9,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,16 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 387 (M+H)⁺.
110	 (Z)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2,4-диметил-5-((5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)метил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 3-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил и 4-метилпиридин-3-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,09 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 6,36 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,66 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 387 (M+H)⁺.
111	 (Z)-3-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)-амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,13 (с, 6H), 1,88-1,92 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 4,13-4,19 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 6,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.

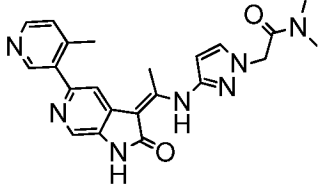
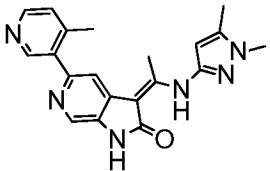
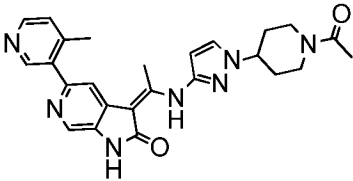
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
112	 (Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,57-4,67 (м, 2H), 6,25-6,54 (м, 2H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,67 (с, 1H).
113	 (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1,4-диметил-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,45 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 360 (M+H)⁺.
114	 (Z)-3-(1-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид (D25) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,76 (с, 2H), 6,33 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00-8,04 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.

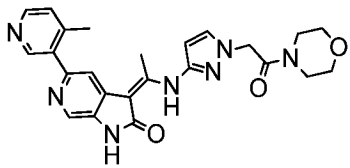
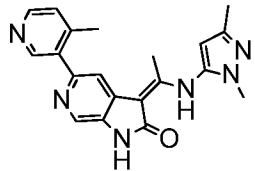
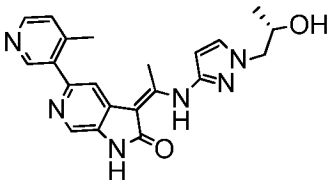
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
115	 (Z)-N-метил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид	Промежуточное соединение В9 и (R)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D21) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 5,85 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,01 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,71 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
116	 (R,Z)-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он и Промежуточное соединение D12 Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,81 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 5,85 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 12,71 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
117	 (Z)-3-(1-((6-(диметиламино)-пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, N2,N2-диметилпиридин-2,5-диамин и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 3,34 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 7,10 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,37 (кв, J = 4,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, <i>J</i>₁ = 2,8 Гц, <i>J</i>₂ = 9,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (M+H)⁺.

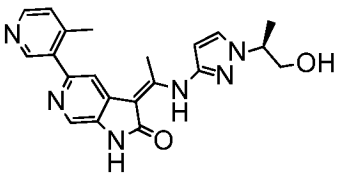
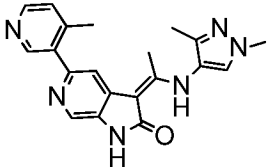
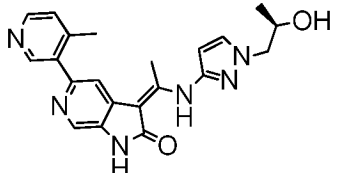
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
118	 (Z)-N,2-диметил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-N,2-диметилпропанамид (D22) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,70 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,58 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 6,37 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 432 (M+H)⁺.
119	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин и 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-амин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,03 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 11,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 376 (M+H)⁺.
120	 (Z)-3-(1-((1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин и Промежуточное соединение D13 Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,80 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 4,12-4,16 (м, 1H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,40-4,44 (м, 1H), 4,53-4,58 (м, 1H), 5,13-5,17 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,69 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 12,05 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 430 (M+H)⁺.

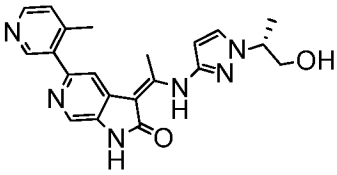
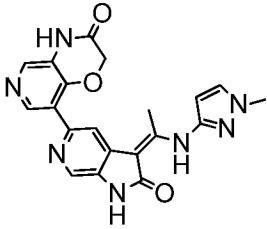
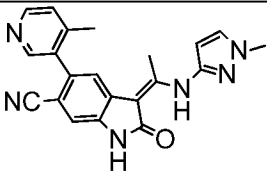
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
121	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,14 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,27 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 365 (M)⁺₂.
122	 (Z)-3-(1-((1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-циклопропил-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 6,61 (с, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H), 12,88 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 333 (M+H)⁺.
123	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-метилпиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 5-аминопиколин Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43-8,47 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,37 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 358 (M+H)⁺.
124	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,87 (с, 3H), 3,12 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,37 (т, J = 6,8 Гц, 4H), 3,72 (с, 3H), 6,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33-7,47 (м, 3H), 8,13 (с, 2H), 10,88 (с, 1H), 12,72 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 461 (M+H)⁺.

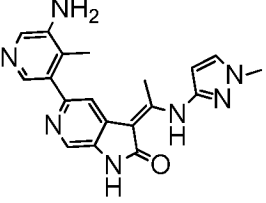
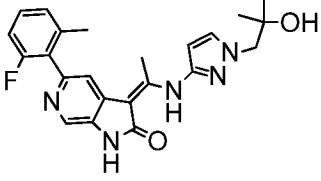
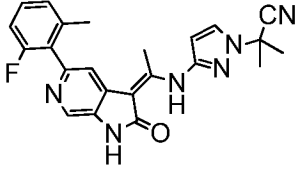
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
125	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, <i>трет</i>-бутил-4-(5-амино-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I, затем снятие Вос-защиты с использованием PTSA	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,39 (с, 3H), 2,86 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,50 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,71 (с, 3H), 6,84-6,95 (м, 4H), 7,35-7,41 (м, 1H), 7,57 (дд, J₁ = 2,8 Гц, J₂ = 9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 461 (M+H)⁺.
126	 (Z)-5-метил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он	Промежуточное соединение В9 и 2-амино-5-метил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он (D32) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 416 (M+H)⁺.
127	 (Z)-5-метил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-амино-5-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-он и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,81 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 12,69 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.

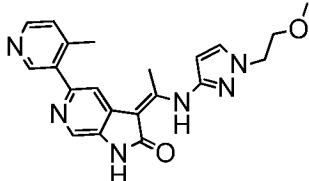
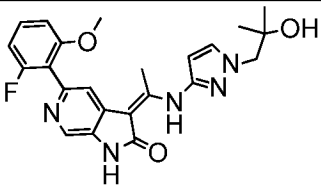
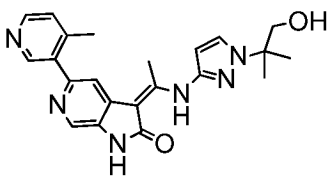
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
128	 (Z)-N,N-диметил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 5,11 (с, 2H), 6,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,73 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,64 (с, 1H).
129	 (Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1,5-диметил-1H-пиразол-3-амин Способ II	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,27 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 6,10 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 362 (M+H)⁺.
130	 (Z)-3-(1-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-пиперидин-1-ил)этанон (D26) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,70-1,76 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,71-2,75 (м, 1H), 3,16-3,24 (м, 2H), 3,89-3,95 (м, 1H), 4,37-4,49 (м, 2H), 6,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,65 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 459 (M+H)⁺.

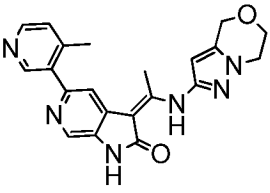
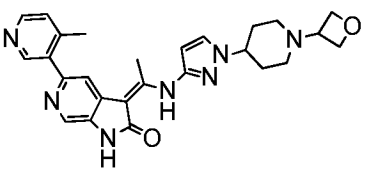
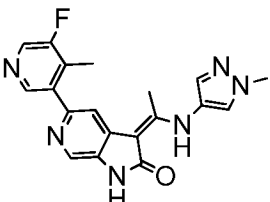
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
131	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтанон (D27) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,43-3,47 (м, 4H), 3,48-3,65 (м, 4H), 5,15 (с, 2H), 6,33 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,65 (с, 1H).
132	 (Z)-3-(1-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1,3-диметил-1H-пиразол-5-амин Способ II	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,16 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 6,12 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 11,29 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H)⁺.
133	 (S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (S)-1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D28) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,94 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.

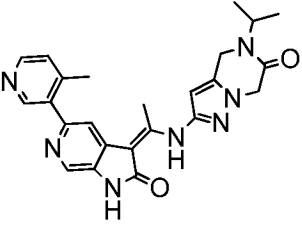
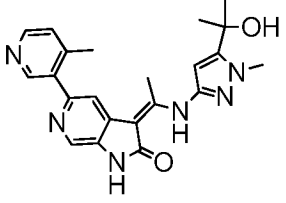
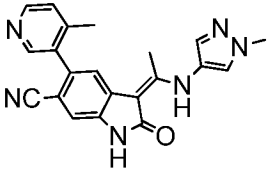
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
134	 (S,Z)-3-(1-((1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (S)-2-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (D29) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,38 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,59-3,69 (м, 2H), 4,28-4,33 (м, 1H), 4,95 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.
135	 (Z)-3-(1-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,11 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,48 (д, J = 7,6 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,04 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 361 (M+H)⁺.
136	 (R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (R)-1-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D23) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,06 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,95-4,01 (м, 3H), 4,95 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.

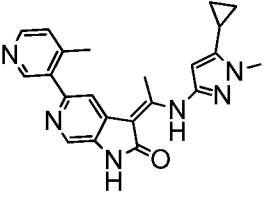
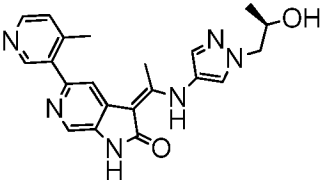
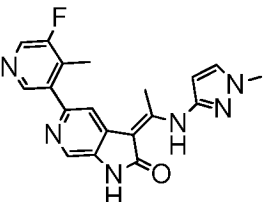
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
137	 (R,Z)-3-(1-((1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (R)-2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (D24) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,59-3,69 (м, 2H), 4,29-4,33 (м, 1H), 4,93-4,96 (м, 1H), 6,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 392 (M+H)⁺.
138	 (Z)-8-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (R)-1-метил-1H-пиразол-3-амин и 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-он (A5) Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,71 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,80 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 12,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.
139	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксоиндолин-6-карбонитрил	5-бром-2-оксоиндолин-6-карбонитрил, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,20 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,26 (с, 1H), 7,39 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 10,08 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 371 (M+H)⁺.

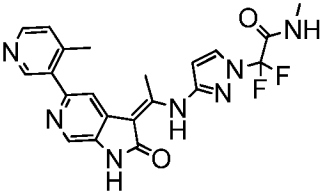
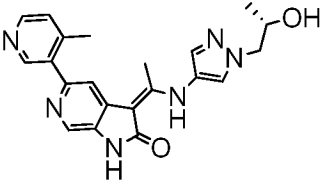
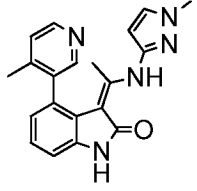
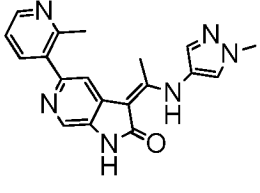
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
140	 (Z)-5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и (5-амино-4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,04 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,14 (с, 2H), 6,27 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 362 (M+H)⁺.
141	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (D20) и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,23 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 422 (M+H)⁺.
142	 (Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D11) и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,99 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 6,49 (с, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,31-7,40 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,70 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.

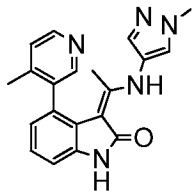
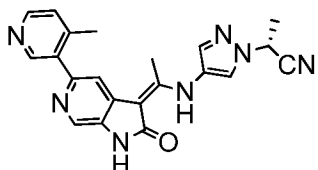
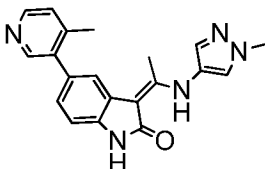
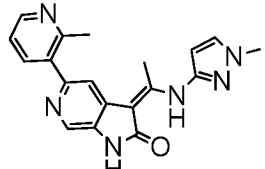
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
143	 (Z)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,69 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,65 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 392 (M+H)⁺.
144	 (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (D20) и 2-фтор-6-метоксифенил-бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,07 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,72 (с, 1H), 6,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,72 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 438 (M+H)⁺.
145	 (Z)-3-(1-((1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол (D30) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,47 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 5,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 6,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,62 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

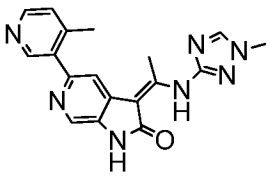
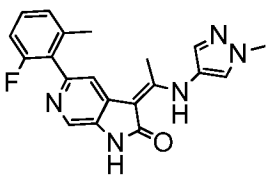
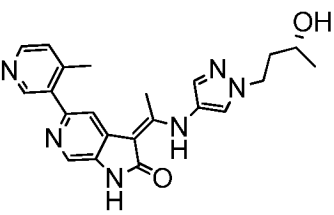
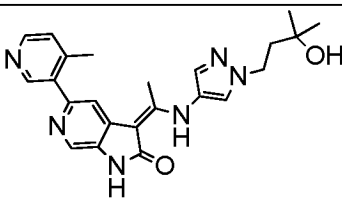
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
146	 (Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3Н)-он	Промежуточное соединение В9 и 6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-амин (D31) Способ Н	¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,36 (с, 3Н), 2,73 (с, 3Н), 4,09 (с, 3Н), 4,10-4,12 (м, 1Н), 4,80 (с, 2Н), 6,14 (с, 1Н), 7,33-7,35 (м, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,30 (с, 2Н), 10,92 (с, 1Н), 12,66 (с, 1Н); ESI-MS (<i>m/z</i>) 390 (M+H)⁺.
147	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(1-(оксетан-3-ил)-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3Н)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин (D33) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,89-2,02 (м, 6Н), 2,38 (с, 3Н), 2,73 (с, 3Н), 2,77-2,81 (м, 2Н), 3,35-3,46 (м, 1Н), 4,14 (ушир. с, 1Н), 4,41-4,46 (м, 2Н), 4,52-4,57 (м, 2Н), 6,31 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 10,92 (с, 1Н), 12,66 (с, 1Н); ESI-MS (<i>m/z</i>) 472 (M+H)⁺.
148	 (Z)-5-(5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3Н)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-метил-1Н-пиразол-4-амин и 3-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,31 (с, 3Н), 2,54 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 7,54 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,49 (с, 2Н), 10,90 (с, 1Н), 12,15 (с, 1Н); ESI-MS (<i>m/z</i>) 365 (M+H)⁺.

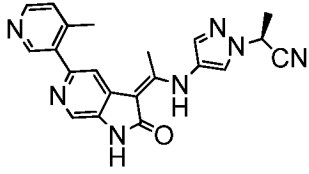
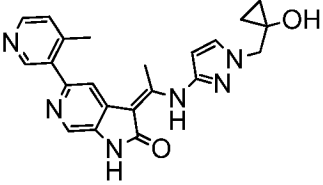
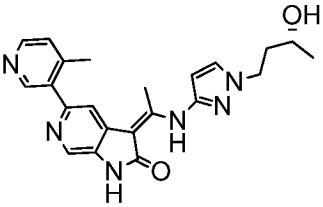
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
149	 (Z)-5-изопропил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он	Промежуточное соединение В9 и 2-амино-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он (D34) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 3,38 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,76-4,82 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,68 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 444 (M+H)⁺.
150	 (Z)-3-(1-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 2-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-2-ол (D35) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,58 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.
151	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксоиндолин-6-карбонитрил	5-Бром-2-оксоиндолин-6-карбонитрил, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,20 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,50 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 11,02 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 371 (M+H)⁺.

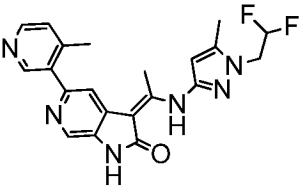
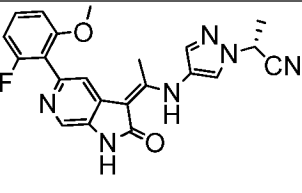
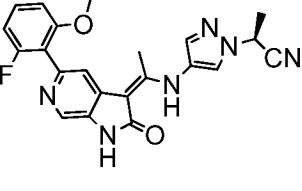
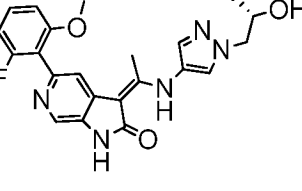
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
152	 (Z)-3-(1-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,67-0,72 (м, 2H), 0,94-1,01 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5,6 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
153	 (R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (R)-1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D48) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,07 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,97 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.
154	 (Z)-5-(5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и (5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,32 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,30 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,50 (с, 2H), 10,96 (с, 1H), 12,65 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 365 (M+H)⁺.

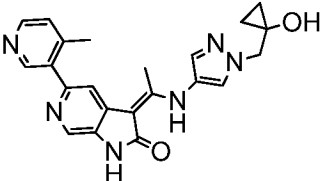
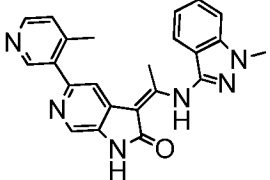
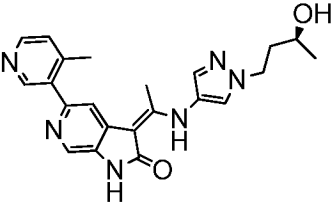
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
155	 (Z)-2,2-дифтор-N-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид (D43) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,79 (д, J = 3,6 Гц, 3H), 6,69 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 12,73 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 440 (M+H)⁺.
156	 (S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (S)-1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D44) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,97 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,98-4,03 (м, 3H), 4,97 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 391 (M+H)⁺.
157	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-4-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	4-Броминдолин-2-он, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,43 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 5,98 (с, 1H), 6,75-6,77 (м, 1H), 6,95 (дд, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 10,82 (с, 1H), 12,77 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 346 (M+H)⁺.
158	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,52 (с, 6H), 3,86 (с, 3H), 7,30 (дд, J = 7,2, 5,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,45 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.

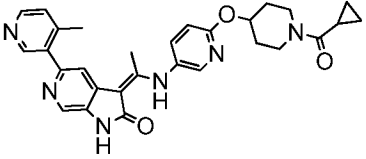
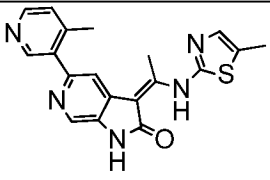
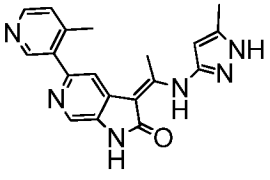
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
159	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-4-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	4-Броминдолин-2-он, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,23 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 6,73 (дд, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32-7,34 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 10,77 (с, 1H), 12,35 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 346 (M+H)⁺.
160	 (R,Z)-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В9 и (R)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D49) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,24 (д, J = 4,0 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 5,84-5,90 (м, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
161	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	5-Броминдолин-2-он, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,29 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,99 (с, 2H), 7,32 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,38-8,40 (м, 2H), 10,65 (с, 1H), 11,80 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
162	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метил-1H-пиразол-3-амин и 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,53 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,28 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,72-7,81 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,46 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.

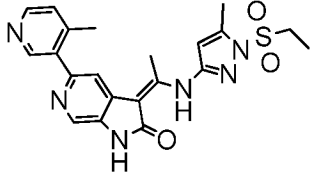
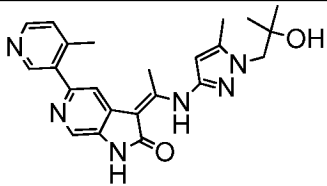
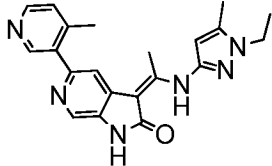
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
163	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 12,95 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 348 (M+H)⁺.
164	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и (2-фтор-6-метилфенил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,13 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,57-7,59 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 364 (M+H)⁺.
165	 (R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (R)-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D36) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,77-1,82 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,54-3,60 (м, 1H), 4,15-4,20 (м, 2H), 4,65 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.
166	 (Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (D37) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,13 (с, 6H), 1,89-1,95 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 4,16-4,22 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.

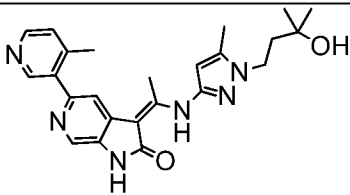
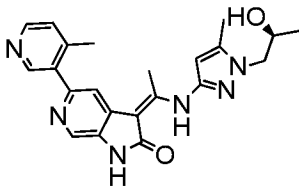
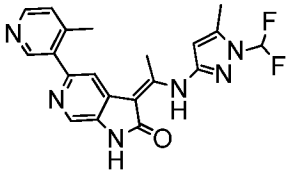
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
167	 (S,Z)-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В9 и (S)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D45) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 5,84-5,90 (м, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,19 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 386 (M+H)⁺.
168	 (Z)-3-(1-((1-((1-гидроксициклопропил)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-((3-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропанол (D54) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,67-0,69 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 5,56 (с, 1H), 6,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 403 (M+H)⁺.
169	 (R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (R)-4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D38) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,07-1,12 (м, 3H), 1,74-1,95 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,38-3,42 (м, 2H), 4,15 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,63 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

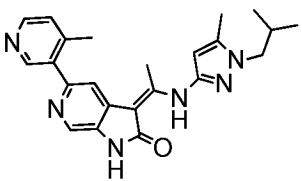
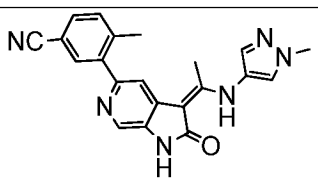
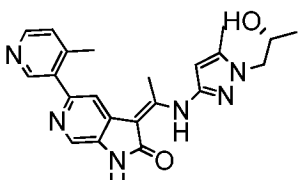
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
170	 (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D39) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,31 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,50-4,60 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 6,38 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,62 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 411 (M+H)⁺.
171	 (R,Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В7 и (R)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D49) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,83-5,89 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,18 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 10,86 (с, 1H), 12,15 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
172	 (S,Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В7 и (S)-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (D45) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,82 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,86 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,37-7,39 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,18 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 10,83 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
173	 (S,Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (S)-1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D44) и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,04 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,99-4,00 (м, 3H), 5,03 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 424 (M+H)⁺.

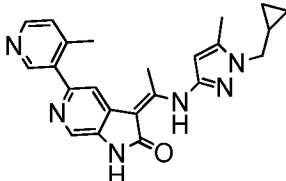
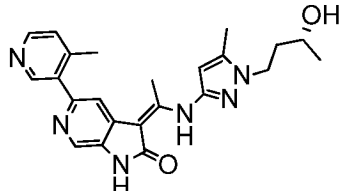
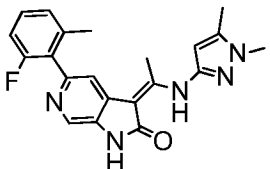
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
174	 (Z)-3-(1-((1-((1-гидроксициклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропанол (D55) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,67-0,69 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,17 (с, 2H), 5,58 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 403 (M+H)⁺.
175	 (Z)-3-(1-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-метилиндазол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,39 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 7,25 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,71 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 13,09 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 397 (M+H)⁺.
176	 (S,Z)-3-(1-((1-(3-гидоксибутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и (S)-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D57) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 7,76-1,91 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,57 (ушир. с, 1H), 4,17 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,65 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

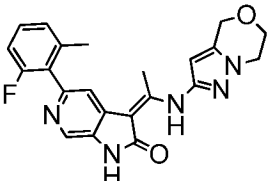
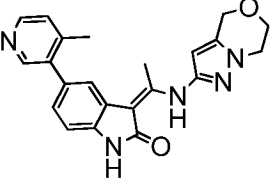
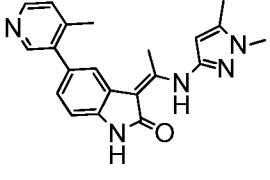
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
177	 (Z)-3-(1-((6-((1-(циклопропан-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и (4-((5-аминопиридин-2-ил)-окси)пиперидин-1-ил)-(циклопропил)метанон (D58) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,70-0,74 (м, 4H), 1,56-1,67 (м, 2H), 1,98-2,06 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,21-3,23 (м, 1H), 3,37-3,39 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 2H), 5,24-5,28 (м, 1H), 6,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 511 (M+H)⁺.
178	 (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 5-метилтиазол-2-амин Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 7,30-7,33 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 13,34 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 364 (M+H)⁺.
179	 (Z)-3-(1-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 5-метил-1H-пиразол-3-амин (CAS # 31230-17-8) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,26 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,37 (с, 1H), 2,70 (с, 3H), 6,07 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 12,55-12,57 (м, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 347 (M+H)⁺.

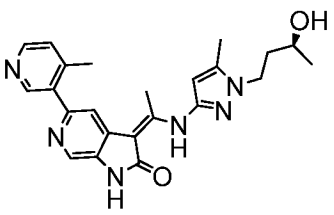
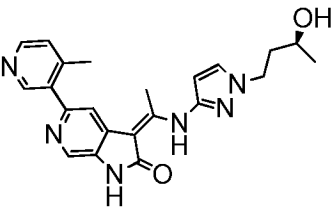
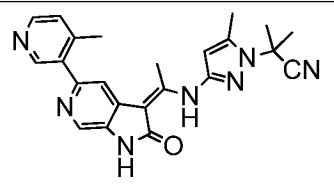
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
180	 (Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В9 и 1-(этилсульфонил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D56) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,16 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,70 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 7,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 12,74 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 439 (M+H)⁺.
181	 (Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (D50) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,14 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,56 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
182	 (Z)-3-(1-((1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-амин (CAS# 956364-46-8) и (4-метилпиридин-3-ил)-бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,98-4,05 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,57 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 375 (M+H)⁺.

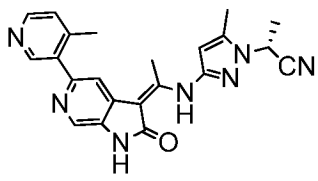
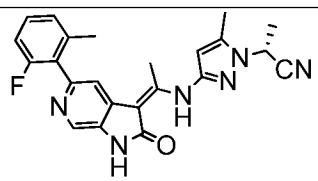
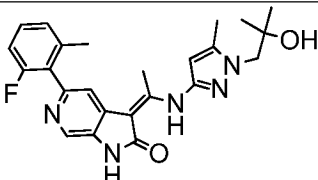
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
183	 (Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 4-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (D40) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,14 (с, 6H), 1,79-1,85 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 4,05-4,11 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 7,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,55 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 11,92 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 433 (M+H)⁺.
184	 (S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (S)-1-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D46) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,88-3,91 (м, 2H), 3,97-4,00 (м, 1H), 4,91 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.
185	 (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D47) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,13 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 7,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,64-7,93 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 12,72 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 397 (M+H)⁺.

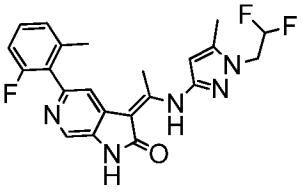
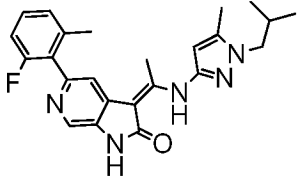
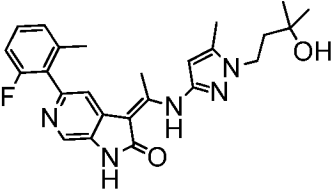
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
186	 (Z)-3-(1-((1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D41) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 2,08-2,16 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,81 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 404 (M+H)⁺.
187	 (Z)-4-метил-3-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)бензонитрил	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-метил-1H-пиразол-4-амин и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,07 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,49 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,72 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 12,14 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 370 (M+H)⁺.
188	 (R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, (R)-1-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D51) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,88-3,91 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,92 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.

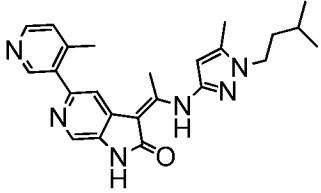
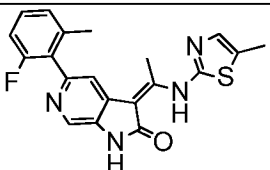
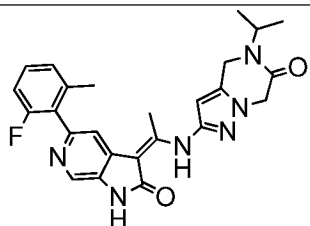
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
189	 (Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(циклопропилметил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D59) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,32-0,35 (м, 2H), 0,52-0,55 (м, 2H), 1,21-1,25 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,89 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 401 (M+H)⁺.
190	 (R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксibuтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (R)-4-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D42) и (4-метилпиридин-3-ил)-бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,69-1,76 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,34-3,40 (м, 1H), 4,00 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 12,32 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
191	 (Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1,5-диметил-1H-пиразол-3-амин и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,14 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 6,10 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 378 (M+H)⁺.

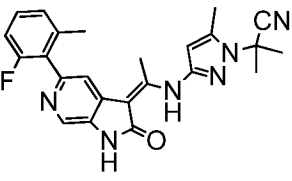
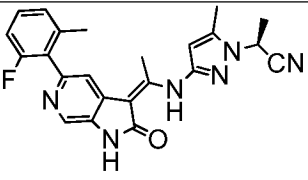
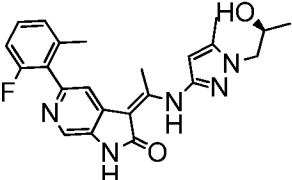
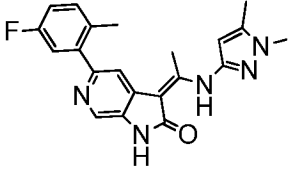
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
192	 (Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-амин (D31) и 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,14 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,08 (с, 4H), 4,79 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,66 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 406 (M+H)⁺.
193	 (Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	5-броминдолин-2-он, 6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-амин (D31) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,30 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 4,06-4,10 (м, 4H), 4,78 (с, 2H), 6,05 (с, 1H), 6,98-7,04 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 2H), 8,39-8,41 (м, 2H), 10,71 (с, 1H), 12,35 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 388 (M+H)⁺.
194	 (Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-он	5-броминдолин-2-он, 1,5-диметил-1H-пиразол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,26 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 6,02 (с, 1H), 6,99-7,01 (м, 2H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 10,68 (с, 1H), 12,27 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 360 (M+H)⁺.

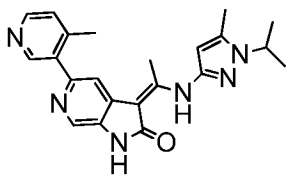
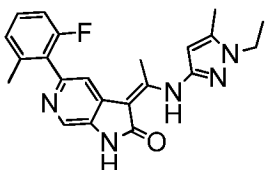
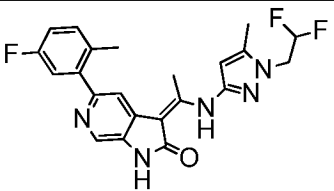
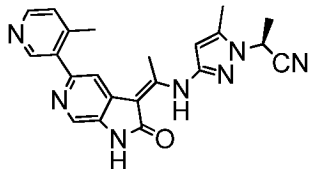
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
195	 (S,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (S)-4-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D60) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,70-1,75 (м, 1H), 1,81-1,86 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,54-3,58 (м, 1H), 4,01 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,30 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (M+H)⁺.
196	 (S,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, (S)-4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (D61) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,75-1,91 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,55-3,58 (м, 1H), 4,15 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,66 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,67 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 405 (M+H)⁺.
197	 (Z)-2-метил-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D53) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,98 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 6,35 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 414 (M+H)⁺.

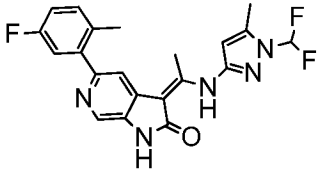
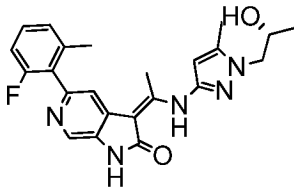
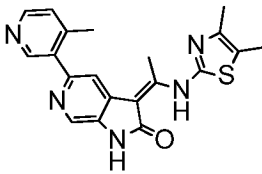
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
198	 (R,Z)-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В9 и (R)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-пропаннитрил (D52) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,76 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 5,84 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 7,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 12,67 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 400 (M+H)⁺.
199	 (R,Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение В13 и (R)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-пропаннитрил (D52) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,76 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 5,84 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,29-7,38 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 12,67 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.
200	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В13 и 1-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (D50) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,13 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,56 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 436 (M+H)⁺.

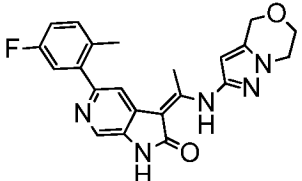
№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
201	 (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В13 и 1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D39) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,14 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 4,49-4,60 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 6,38 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 7,06-7,15 (м, 2H), 7,27-7,37 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 12,64 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428 (M+H)⁺.
202	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В13 и 1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D41) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 2,09-2,13 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,80 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (M+H)⁺.
203	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В13 и 4-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (D40) Способ Н	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,38 (с, 6H), 1,81 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 4,05 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 4,47 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 7,06-7,15 (м, 2H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 450 (M+H)⁺.

№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
204	 (Z)-3-(1-((1-изопентил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1-изопентил-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D62) и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,93 (т, J = 6,4 Гц, 6H), 1,53-1,65 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 4,00 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.
205	 (Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение В13 и 5-метилтиазол-2-амин Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,14 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 13,36 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 380 (M+H)⁺.
206	 (Z)-2-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он	Промежуточное соединение В13 и 2-амино-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-он (D34) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,75-4,81 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,69 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 461 (M+H)⁺.

№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
207	 (Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (D53) и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,97 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 6,34 (с, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,29-7,34 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 431 (M+H)⁺.
208	 (S,Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение B13 и (S)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-пропаннитрил (D63) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,75 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 5,84 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 12,67 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 417 (M+H)⁺.
209	 (S,Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение B13 и (S)-1-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D46) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,87-3,90 (м, 2H), 3,97-3,99 (м, 1H), 4,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 422 (M+H)⁺.
210	 (Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 1,5-диметил-1H-пиразол-3-амин и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,27 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 6,10 (с, 1H), 7,08-7,13 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 12,57 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 378 (M+H)⁺.

№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
211	 (Z)-3-(1-((1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,37 (т, J = 6,4 Гц, 6H), 2,13 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 4,47-4,53 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,59 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 389 (M+H)⁺.
212	 (Z)-3-(1-((1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-амин и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 4,02 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 392 (M+H)⁺.
213	 (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-амин (D39) и 5-фтор-2-метилбороновая кислота Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,31 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 4,51-4,59 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 6,39 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 12,61 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428 (M+H)⁺.
214	 (S,Z)-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил	Промежуточное соединение B9 и (S)-2-(3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-пропаннитрил (D63) Способ H	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,22 (с, 3H), 1,76 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 5,83-5,85 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,66 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 400 (M+H)⁺.

№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
215	 (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 1-(дифторметил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-амин (D47) и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,30 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,24 (дд, J = 10,0, 2,8 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,64-7,93 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 12,70 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 414 (M+H)⁺.
216	 (R,Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)амино)-этилиден)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение В13 и (R)-1-(3-амино-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (D51) Способ II	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,89 (кв, J = 4,8 Гц, 2H), 3,98 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 12,60 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 422 (M+H)⁺.
217	 (Z)-3-(1-((4,5-диметилтиазол-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3<i>H</i>)-он	Промежуточное соединение стадии 1 Способа I, 4,5-диметилтиазол-2-амин и (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты пинаколовый эфир Способ I	¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,22 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 7,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 13,34 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 378 (M+H)⁺.

№	Структура и химическое название	Способ и промежуточное соединение	Аналитические данные
218	 (Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он	Промежуточное соединение стадии I Способа I, 6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-амин (D31) и 2-(2-фтор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан Способ I	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,30 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,09 (с, 4H), 4,80 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 12,67 (с, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 406 (M+H) ⁺ .

Фармакологическая активность

FRET-анализ HPK1 (MAP4K1):

Данный метод анализа представляет собой одностадийный анализ связывания, основанный на связывании и замещении меченого индикатора, при котором после добавлении соединения следует добавление меченого европием (Eu) антитела к GST в качестве донора и меченого Alexa Fluor индикатора в качестве акцептора. Одновременное связывание как метки, так и антитела к GST с киназным доменом HPK1 приводит к высокой степени FRET (резонансного переноса энергии флуоресценции) от флуорофора в виде меченого европием (Eu) антитела к GST к флуорофору Alexa Fluor® 647 на киназном индикаторе, и снижение этого сигнала в присутствии ингибитора может быть измерено.

Тестируемые соединения или референсные соединения, такие как сунитиниб (Sigma), растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 10,0 мМ маточных растворов и разбавляли до требуемой концентрации. Конечная концентрация DMSO в реакционной смеси составляла 3% (об./об.). Смесь для анализа получали путем смешивания 4 нМ меченого Eu антитела к GST и 10 нМ фермента MAP4K-1 в киназном буфере, содержащем 50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,01% Brij-35 с добавлением или без добавления соединения в требуемой концентрации. Реакционную смесь инкубировали на льду в течение 15 мин. Стадию предварительной инкубации останавливали путем добавления в реакционную смесь 30 нМ киназной метки 222. После перемешивания встряхиванием в течение 5 мин, реакционную смесь дополнительно инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и проводили считывание значений на анализаторе ARTEMIS согласно инструкциям к набору (Thermo).

Ингибирование тестируемым соединением рассчитывали исходя из соотношения FRET при 665/620 нм. Активность рассчитывали в процентах относительно контрольной реакции. Значения IC_{50} рассчитывали по кривой дозовой зависимости методом нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Полученные соединения тестировали согласно описанной выше методике анализа, и полученные результаты представлены в таблице 16. В таблице представлены выраженные в процентах значения ингибирования в концентрациях 1,0 мкМ и 10,0 мкМ, а также значения IC_{50} (нМ) для выбранных соединений.

В таблице 16 представлены значения IC_{50} (нМ), где «А» относится к значению IC_{50} менее 50 нМ, «В» относится к значению IC_{50} в диапазоне от 50,01 до 100,0 нМ, «С» относится к значениям IC_{50} от 100,01 до 500 нМ, и «D» относится к значениям IC_{50} более 500 нМ.

Таблица 16:

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC_{50} (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
1.	Пример 1	69,8	84,05	С
2.	Пример 2	88,64	82,45	А
3.	Пример 3	62,52	-	С
4.	Пример 4	90,09	90,95	А
5.	Пример 5	76,07	85,51	С
6.	Пример 6	85,47	87,31	А
7.	Пример 7	82,39	87,14	А
8.	Пример 8	84,8	83,8	А
9.	Пример 9	84,86	84,38	А
10.	Пример 10	82,64	88,25	А
11.	Пример 11	73,18	84,44	С
12.	Пример 12	48,01	55,76	D
13.	Пример 13	73,35	осадок	В
14.	Пример 14	86,32	88,33	А
15.	Пример 15	85,2	87,02	А
16.	Пример 16	85,31	88,92	А
17.	Пример 17	85,72	83,29	А
18.	Пример 18	89,81	85,39	А

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
19.	Пример 19	37,49	-	-
20.	Пример 20	85,2	80,1	А
21.	Пример 21	83,1	80	А
22.	Пример 22	86,6	90,5	А
23.	Пример 23	84,62	86,95	А
24.	Пример 24	70,9	79,7	С
25.	Пример 25	87,1	85,3	А
26.	Пример 26	88,77	93,55	А
27.	Пример 27	88,37	96,28	А
28.	Пример 28	84,82	89,43	А
29.	Пример 29	87,42	85,1	А
30.	Пример 30	89,93	92,82	А
31.	Пример 31	86,92	92,31	А
32.	Пример 32	90,33	100	А
33.	Пример 33	91,58	87,79	А
34.	Пример 34	81,72	80,05	А
35.	Пример 35	87,95	100	А
36.	Пример 36	87,79	85,06	А
37.	Пример 37	84,38	91,17	В
38.	Пример 38	93,48	осадок	А
39.	Пример 39	72,25	86,63	А
40.	Пример 40	81,31	92,05	С
41.	Пример 41	69,94	77,01	В
42.	Пример 43	86,25	89,16	А
43.	Пример 44	91,43	93,14	А
44.	Пример 45	72,42	85,95	С
45.	Пример 46	85,26	87,32	А
46.	Пример 47	83,45	82,5	А
47.	Пример 48	77,24	84,78	В
48.	Пример 49	64,27	74,22	А
49.	Пример 50	82,83	87,87	А
50.	Пример 51	81,17	84,23	А

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
51.	Пример 52	86,11	84,92	А
52.	Пример 53	87,08	85,36	А
53.	Пример 54	88,47	86,11	А
54.	Пример 55	77,96	90,05	В
55.	Пример 56	66,78	75,15	С
56.	Пример 57	80,94	94,14	А
57.	Пример 58	70,99	72,66	А
58.	Пример 59	78,05	78,18	А
59.	Пример 60	73,99	72,68	А
60.	Пример 61	71,64	81,27	А
61.	Пример 62	80,31	94,7	А
62.	Пример 63	89,84	97,08	А
63.	Пример 64	83,31	91,19	А
64.	Пример 65	79,67	75,45	В
65.	Пример 66	74,07	76,19	А
66.	Пример 67	73,99	71,43	А
67.	Пример 68	77,53	75,29	А
68.	Пример 69	67,02	65,49	-
69.	Пример 70	69,55	69,94	-
70.	Пример 71	71,68	72,71	А
71.	Пример 72	39,76	68,63	-
72.	Пример 73	69,64	63,88	А
73.	Пример 74	76,33	осадок	А
74.	Пример 75	71,03	73,99	А
75.	Пример 76	70,29	69,01	А
76.	Пример 77	73,01	80,35	А
77.	Пример 78	84,24	83,11	А
78.	Пример 79	78,55	77,37	А
79.	Пример 80	75,09	78,05	А
80.	Пример 81	73,77	82,24	А
81.	Пример 82	70,59	79,88	А
82.	Пример 83	27,73	43,51	-

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
83.	Пример 84	75,16	70,36	А
84.	Пример 85	78,21	осадок	А
85.	Пример 86	51,45	74,04	Д
86.	Пример 87	83,56	84,85	А
87.	Пример 88	74,28	87,64	С
88.	Пример 89	77,26	76	А
89.	Пример 90	72,67	75,57	А
90.	Пример 91	79,68	осадок	А
91.	Пример 92	77,04	80,31	А
92.	Пример 93	73,75	76,43	А
93.	Пример 94	66,82	75,39	А
94.	Пример 95	75,46	75,66	А
95.	Пример 96	68,56	73,46	А
96.	Пример 97	58,99	59,86	С
97.	Пример 98	60,97	69,04	В
98.	Пример 99	70,11	78,63	В
99.	Пример 100	72,85	76,95	А
100.	Пример 101	68,01	81,8	А
101.	Пример 102	81,58	89,66	А
102.	Пример 103	74,52	83,39	А
103.	Пример 104	74,64	79,79	А
104.	Пример 105	79,82	84,36	А
105.	Пример 106	79,97	92,4	А
106.	Пример 107	72,33	80,05	А
107.	Пример 108	74,25	77,05	А
108.	Пример 109	72,38	83,39	А
109.	Пример 110	72,66	79,37	А
110.	Пример 111	74,44	74,27	А
111.	Пример 112	71,28	89,5	А
112.	Пример 113	64,76	70,3	С
113.	Пример 114	73,31	75,91	А
114.	Пример 115	69,19	73,98	А

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
115.	Пример 116	75,93	-	A
116.	Пример 117	54,75	56,44	-
117.	Пример 118	78,37	83,34	A
118.	Пример 119	52,61	66,98	D
119.	Пример 120	2,17	49	-
120.	Пример 121	78,89	85,65	A
121.	Пример 122	87,32	92,62	A
122.	Пример 123	81,85	88,25	A
123.	Пример 124	79,63	89,68	A
124.	Пример 125	77,69	84,18	A
125.	Пример 126	82,41	-	A
126.	Пример 127	75,13	81,5	A
127.	Пример 128	79,25	89,78	A
128.	Пример 129	76,44	82,23	A
129.	Пример 130	79,38	84,82	A
130.	Пример 131	82,2	83,74	A
131.	Пример 132	81,04	80,88	C
132.	Пример 133	79,92	87,98	A
133.	Пример 134	83,63	85,24	A
134.	Пример 135	78,55	83,92	B
135.	Пример 136	82,34	78,92	A
136.	Пример 137	80,71	80,15	A
137.	Пример 138	90,65	-	A
138.	Пример 139	77	84,47	A
139.	Пример 140	79,85	91,31	A
140.	Пример 141	80,04	85,88	B
141.	Пример 142	77,93	80,83	A
142.	Пример 143	80,36	83,77	A
143.	Пример 144	80,46	84,58	A
144.	Пример 145	79,4	83,87	A
145.	Пример 146	80,23	88,69	A
146.	Пример 147	74,87	75,92	A

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
147.	Пример 148	82,43	93,97	А
148.	Пример 149	78,69	81,7	А
149.	Пример 150	86,68	86,08	А
150.	Пример 151	85,24	65,22	А
151.	Пример 152	74,35	70,37	А
152.	Пример 153	72,55	80,88	А
153.	Пример 154	68,97	82,5	С
154.	Пример 155	65,06	68,8	А
155.	Пример 156	60,6	80,02	В
156.	Пример 157	54,54	66,5	-
157.	Пример 158	74,68	91,13	С
158.	Пример 159	62,77	87,4	Д
159.	Пример 160	85,05	78,44	А
160.	Пример 161	81,23	81,04	А
161.	Пример 162	76,21	92,91	В
162.	Пример 163	77,32	81,45	А
163.	Пример 164	60,89	75,19	В
164.	Пример 165	79,34	71,85	А
165.	Пример 166	62,86	75,72	А
166.	Пример 167	69,24	67,46	А
167.	Пример 168	67,63	76,68	А
168.	Пример 169	71,43	84,26	А
169.	Пример 170	70,08	70,3	А
170.	Пример 171	63,44	77,05	В
171.	Пример 172	79,23	80,53	А
172.	Пример 173	66,77	77,37	А
173.	Пример 174	55,08	64,81	А
174.	Пример 175	72,56	-	А
175.	Пример 176	75,4	62,33	А
176.	Пример 177	69,4	66,62	А
177.	Пример 178	68	77,77	А
178.	Пример 179	66,93	77,61	А

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
179.	Пример 180	73,01	76,23	A
180.	Пример 181	76,82	80,75	A
181.	Пример 182	78,81	72,97	A
182.	Пример 183	72,52	79,53	A
183.	Пример 184	70,27	75,17	A
184.	Пример 185	73,23	73,87	A
185.	Пример 186	70,92	72,18	A
186.	Пример 187	66,38	19,62	-
187.	Пример 188	70,98	75,97	A
188.	Пример 189	73,48	76,89	A
189.	Пример 190	52,41	68,63	D
190.	Пример 191	69,63	82,15	A
191.	Пример 192	62,12	68,32	A
192.	Пример 193	78,25	74,47	A
193.	Пример 194	68,56	66,64	A
194.	Пример 195	25,05	61,09	-
195.	Пример 196	64,95	66,27	A
196.	Пример 197	69,77	70,06	A
197.	Пример 198	73,84	71,07	A
198.	Пример 199	71,73	-	A
199.	Пример 200	70,71	71,88	A
200.	Пример 201	65,66	73,63	A
201.	Пример 202	75,67	60,98	A
202.	Пример 203	67,63	83,04	A
203.	Пример 204	72,68	86,14	A
204.	Пример 205	73,27	-	A
205.	Пример 206	72,4	84,92	A
206.	Пример 207	73,8	-	A
207.	Пример 208	79,67	-	A
208.	Пример 209	75,69	78,89	A
209.	Пример 210	70,8	-	A
210.	Пример 211	76,87	79,43	A

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) при		Значение IC ₅₀ (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
211.	Пример 212	63,14	74,37	А
212.	Пример 213	60,17	69,46	А
213.	Пример 214	69,7	67,73	А
214.	Пример 215	67,26	-	А
215.	Пример 216	72,14	68,62	А
216.	Пример 217	91	-	А
217.	Пример 218	77,7	-	А

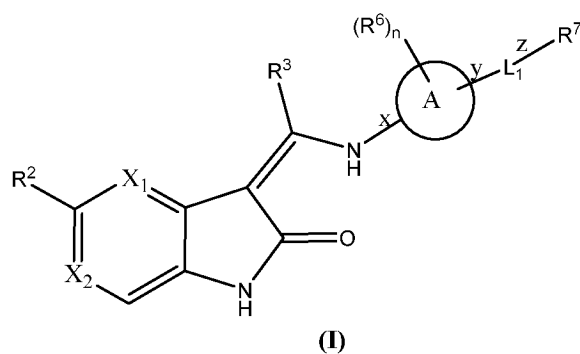
(-): не определено.

Хотя настоящее изобретение было описано в настоящем документе со ссылкой на определенные варианты осуществления, следует понимать, что указанные варианты осуществления лишь иллюстрируют принципы и применения настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что могут быть проведены многочисленные модификации иллюстративных вариантов осуществления, и что другие варианты могут быть предложены без отступления от существа и объема настоящего изобретения, описанного выше.

Все публикации и заявки патент, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы было конкретно и отдельно указано, что каждая отдельная публикация или заявка на патент подлежит включению в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



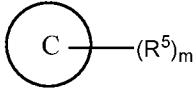
его стереоизомер, диастереоизомер, энантиомер или фармацевтически приемлемая соли,

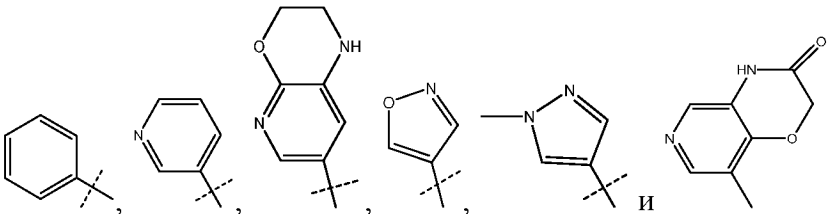
где

X^1 выбран из CH и N;

X^2 выбран из CH, CR^1 и N;

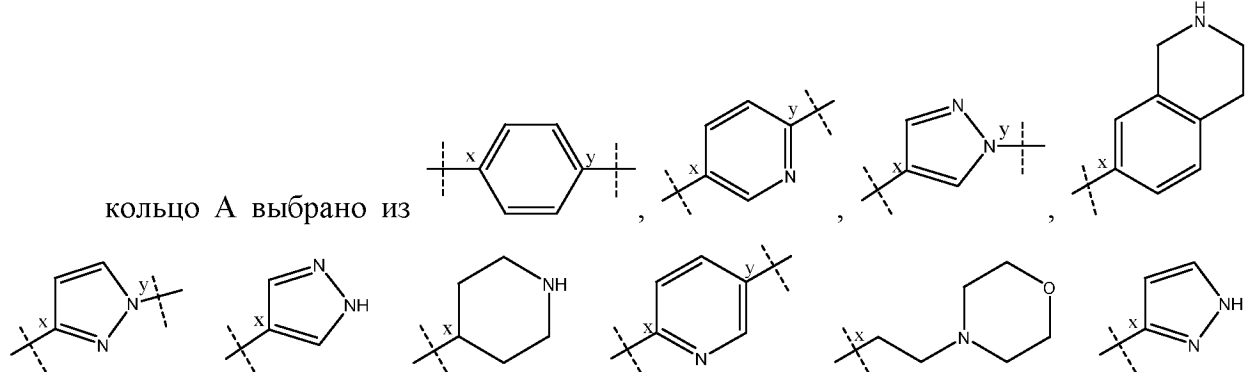
R^1 выбран из галогена, циано и C_{1-8} алкила;

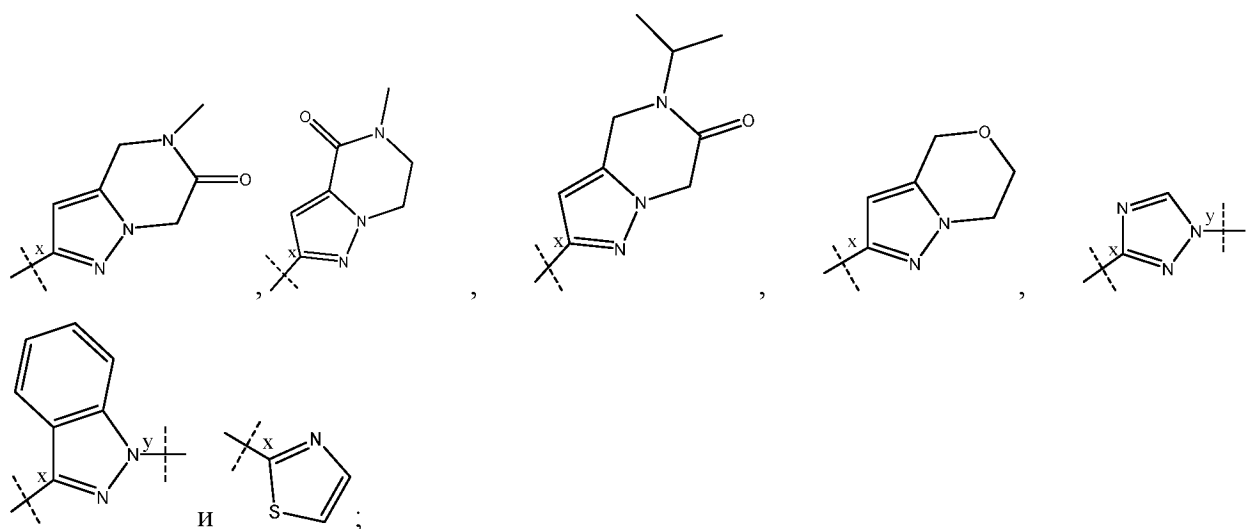
R^2 представляет собой  ;

кольцо C выбрано из  ;

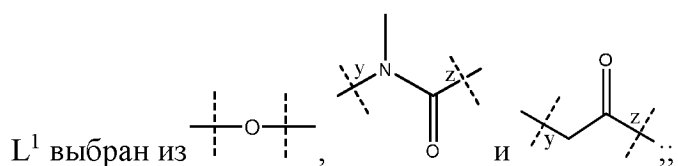
в каждом случае R^5 выбран из циано, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген C_{1-8} алкокси, C_{3-12} циклоалкила, C_{1-8} алкокси C_{3-12} циклоалкила, гидроксиг C_{1-8} алкила и амина;

R^3 представляет собой C_{1-8} алкил;

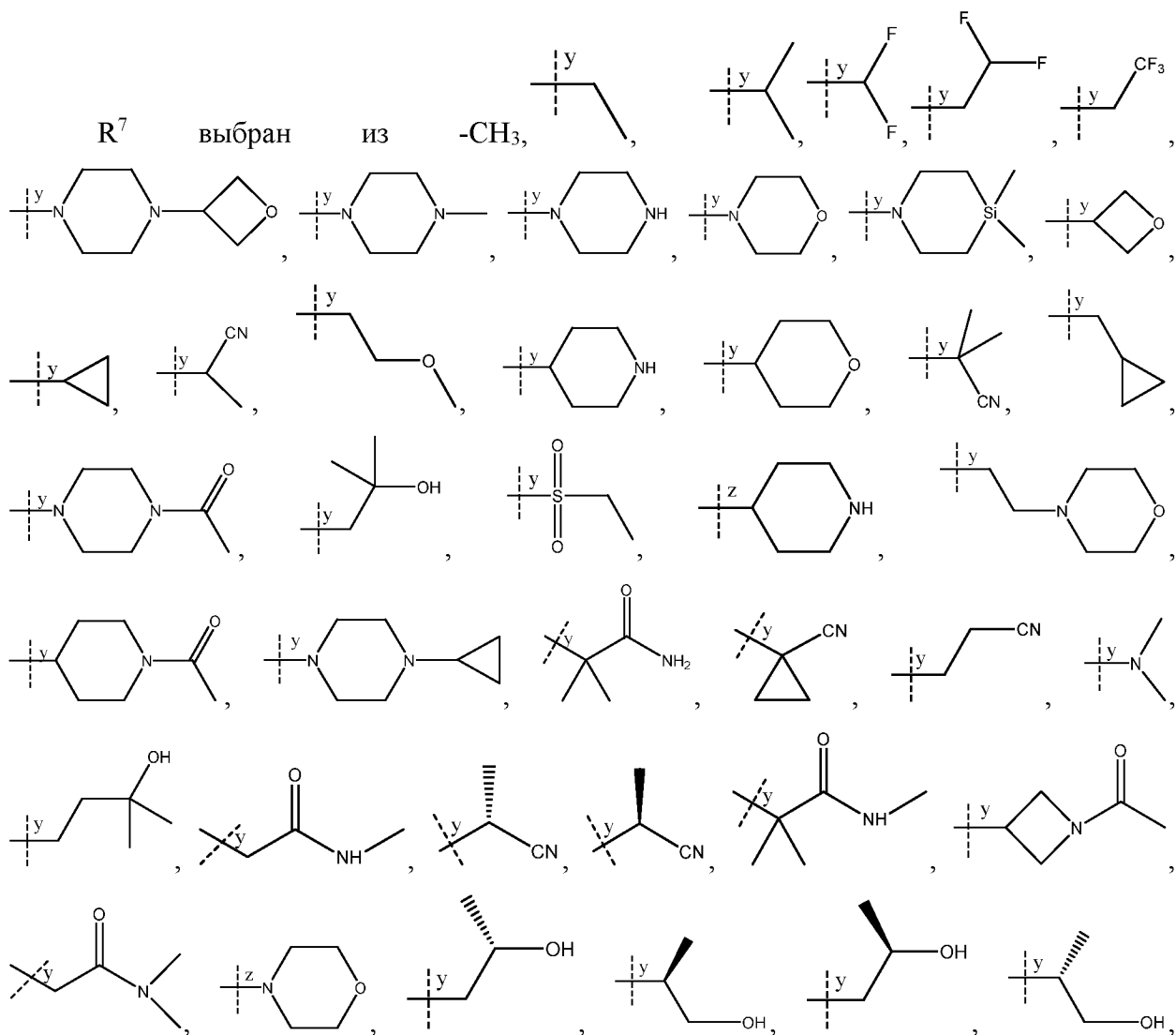
кольцо A выбрано из  ;

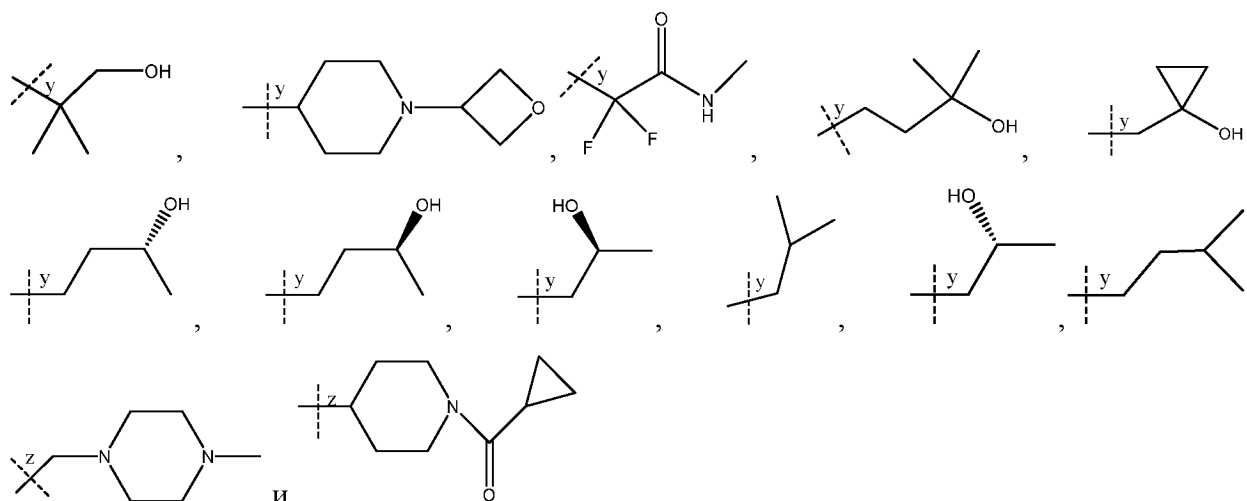


L^1 отсутствует, или



x , y и z представляют собой точки присоединения;





в каждом случае R^6 выбран из C_1 -алкила, C_1 -алкокси, галоген C_1 -алкила, гидроксиг C_1 -алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;

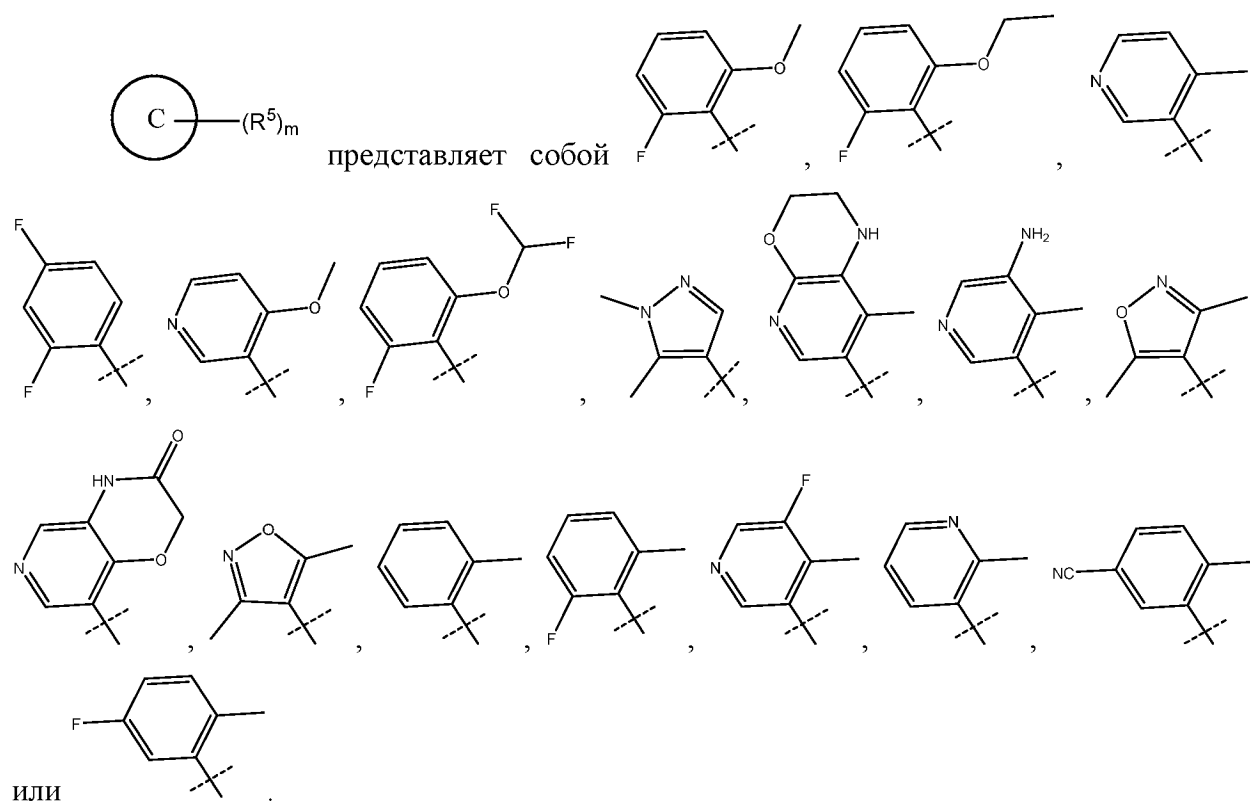
m равен 0, 1 или 2; и

n равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой фтор, хлор, метил или циано.

3. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой фтор, метил, метокси, этокси, дифторметокси или амино.

4. Соединение по п. 1, где



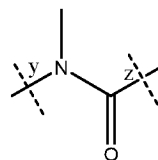
5. Соединение по п. 1, где R³ представляет собой метил, этил или изопропил.

6. Соединение по п. 1, где R⁶ представляет собой метил, этил, метокси,

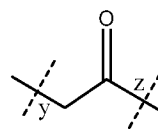


7. Соединение по п. 1, где L^1 отсутствует.

8. Соединение по п. 1, где L^1 представляет собой .

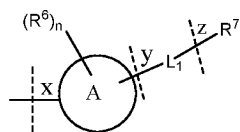


9. Соединение по п. 1, где L^1 представляет собой

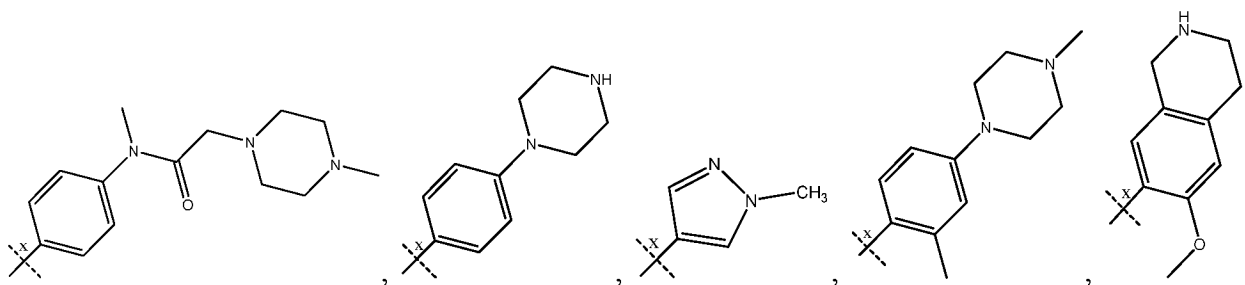
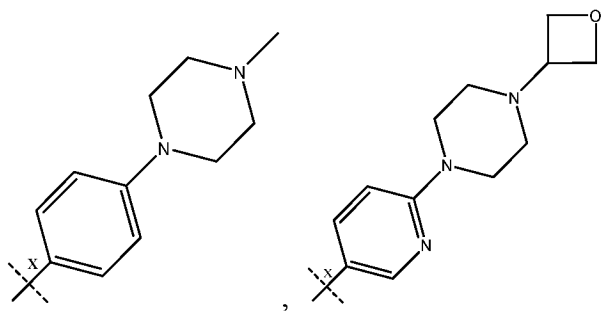


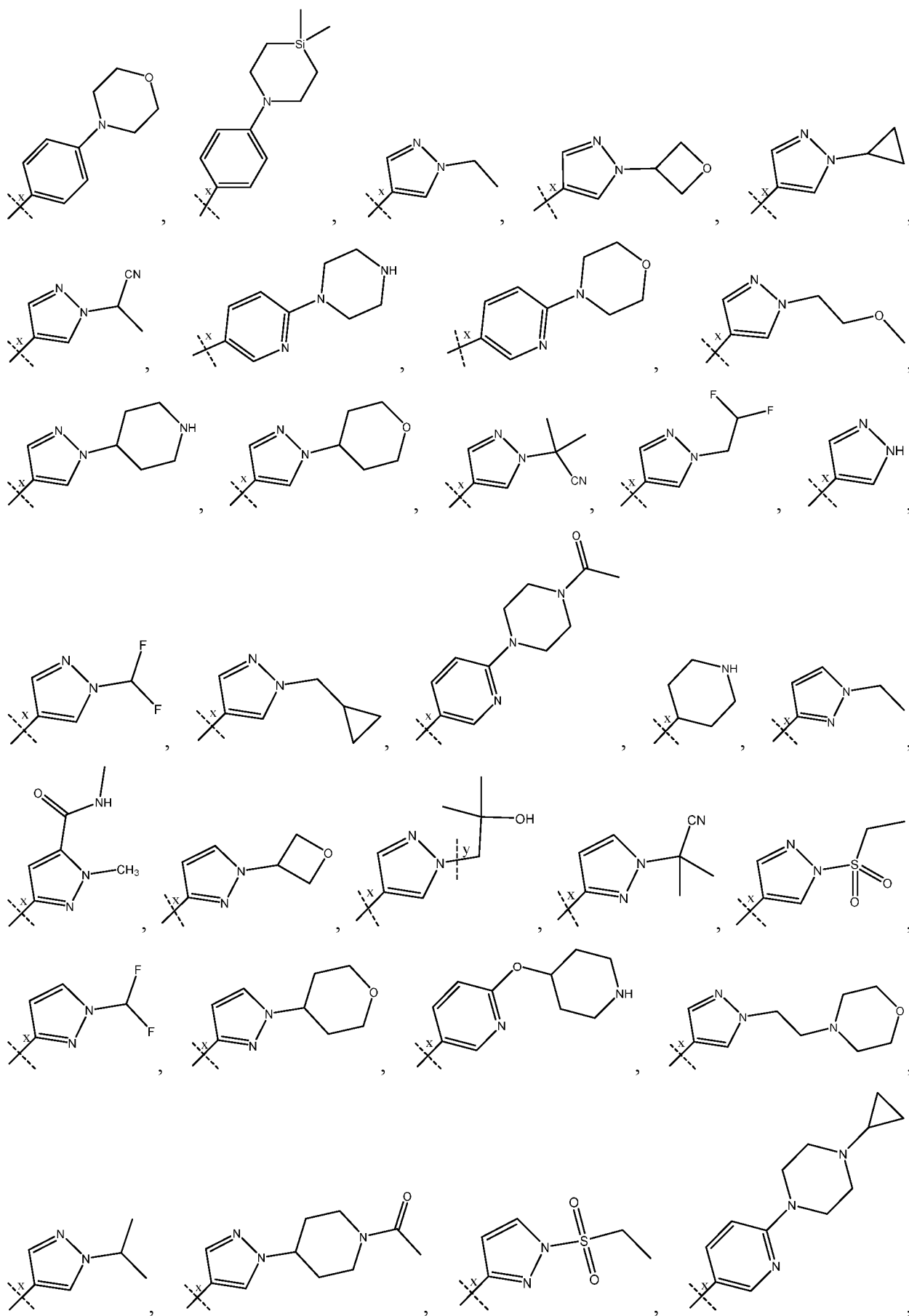
10. Соединение по п. 1, где L^1 представляет собой

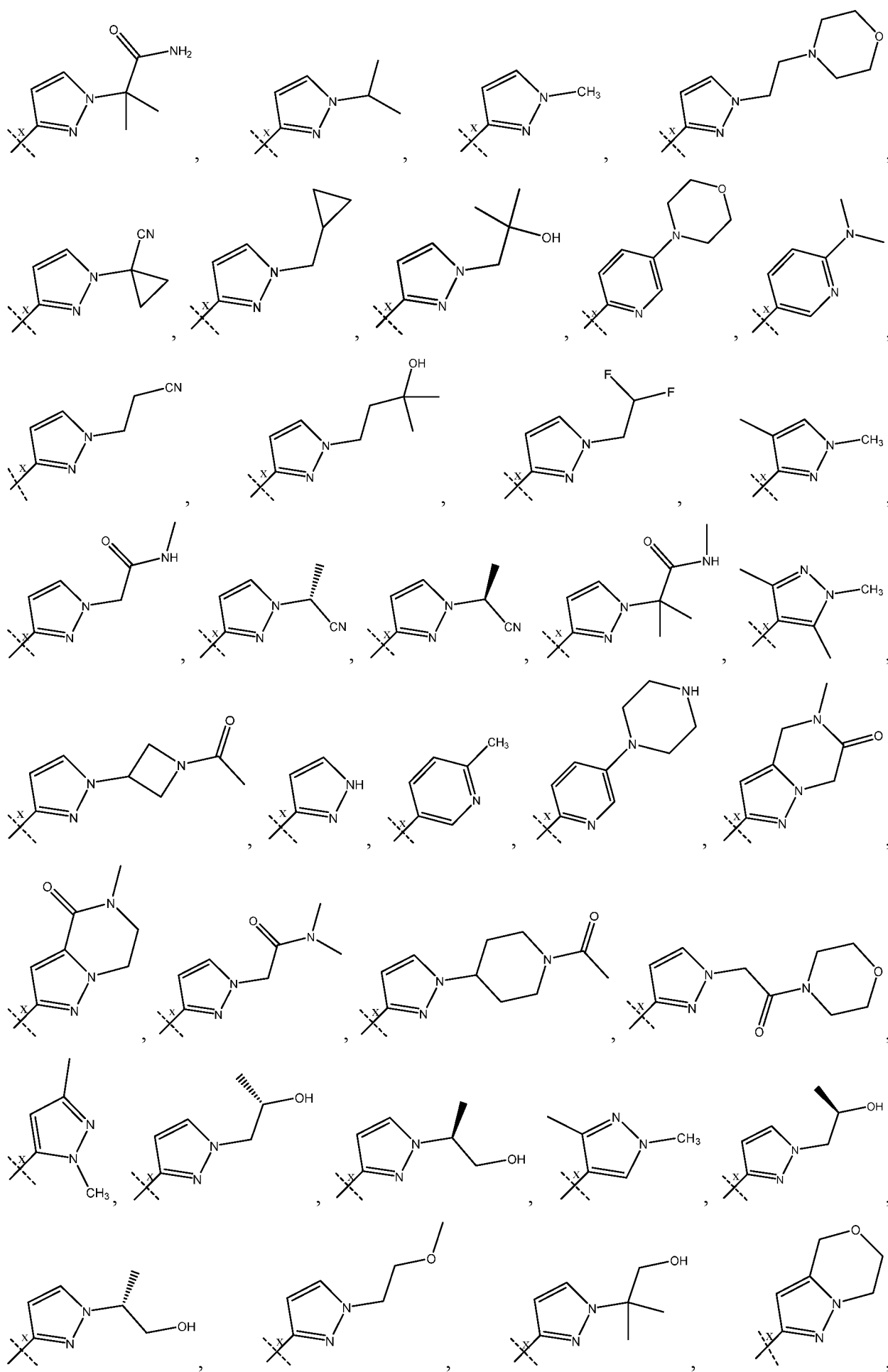
11. Соединение по п. 1, где

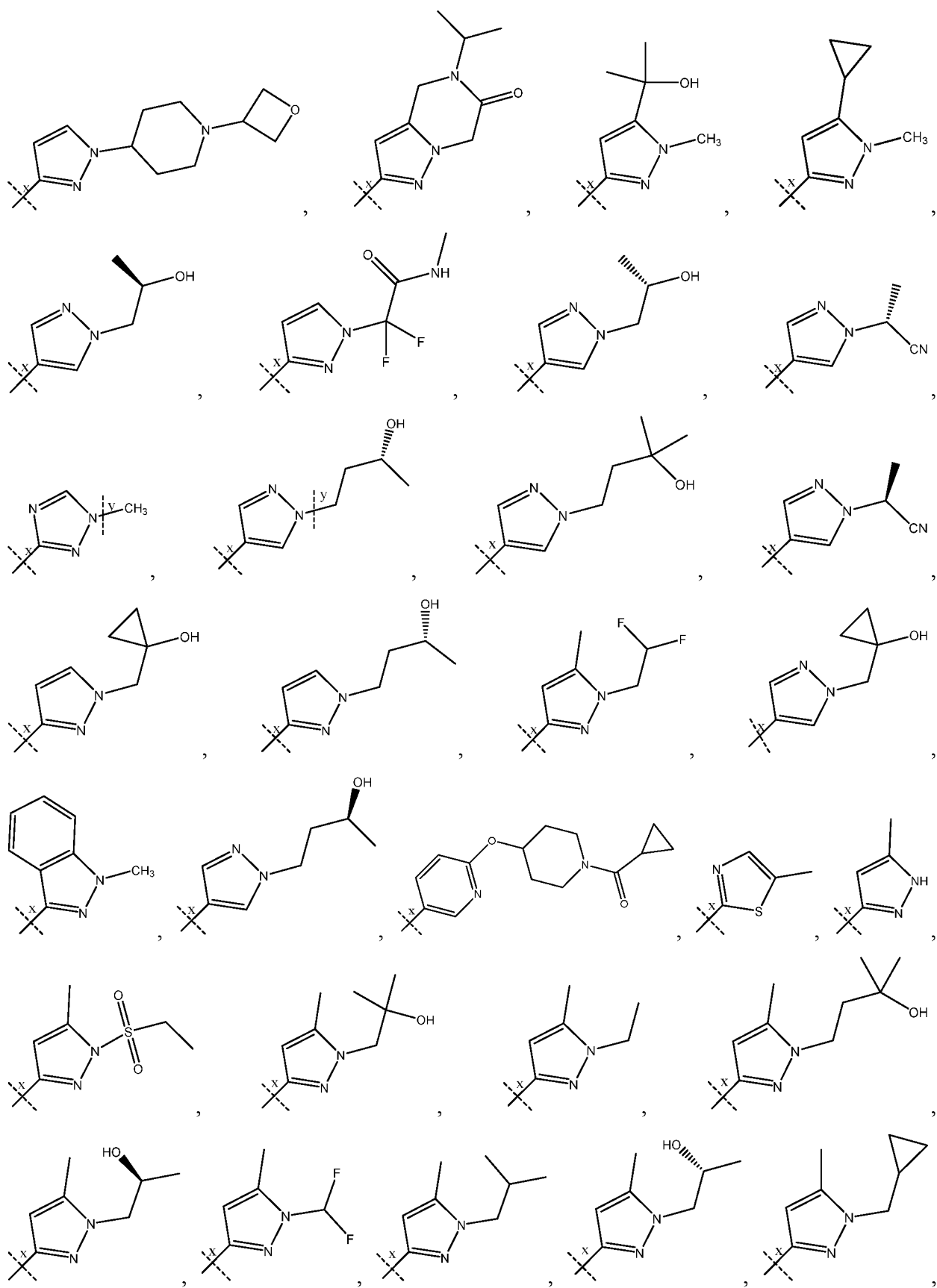


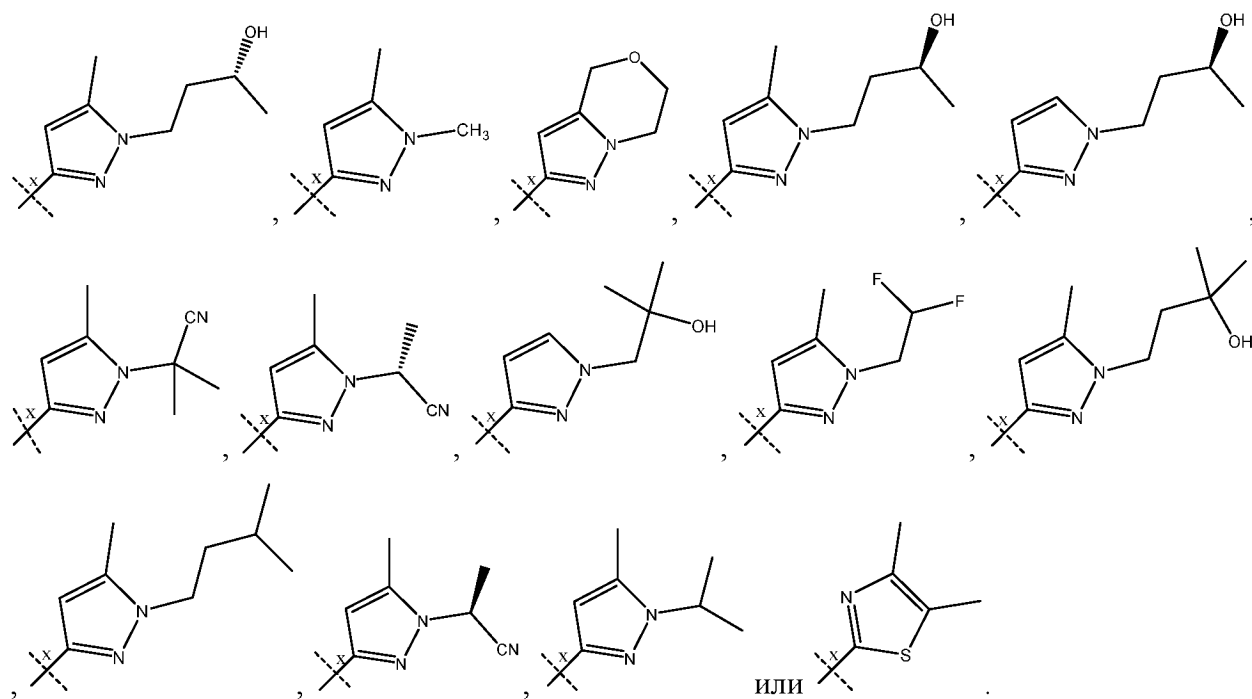
представляет собой











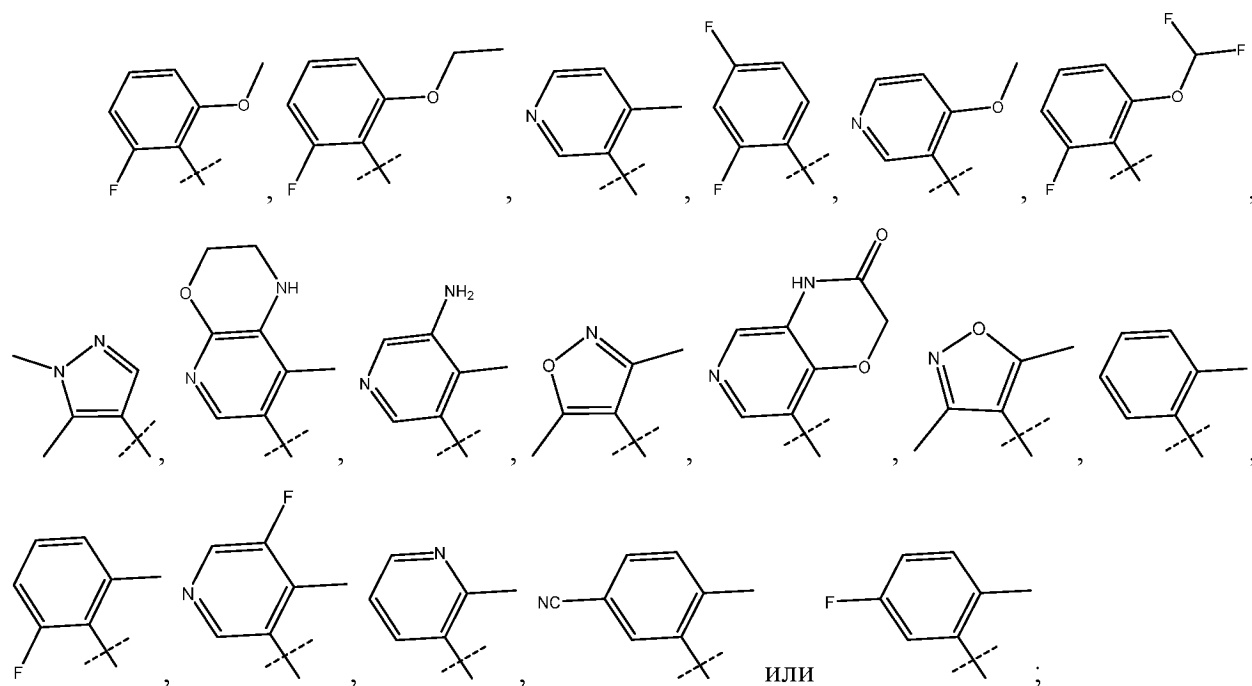
12. Соединение по п. 1, где

X^1 представляет собой CH или N;

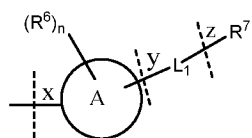
X^2 представляет собой CH, CR^1 или N;

R^1 представляет собой фтор, хлор, метил или циано;

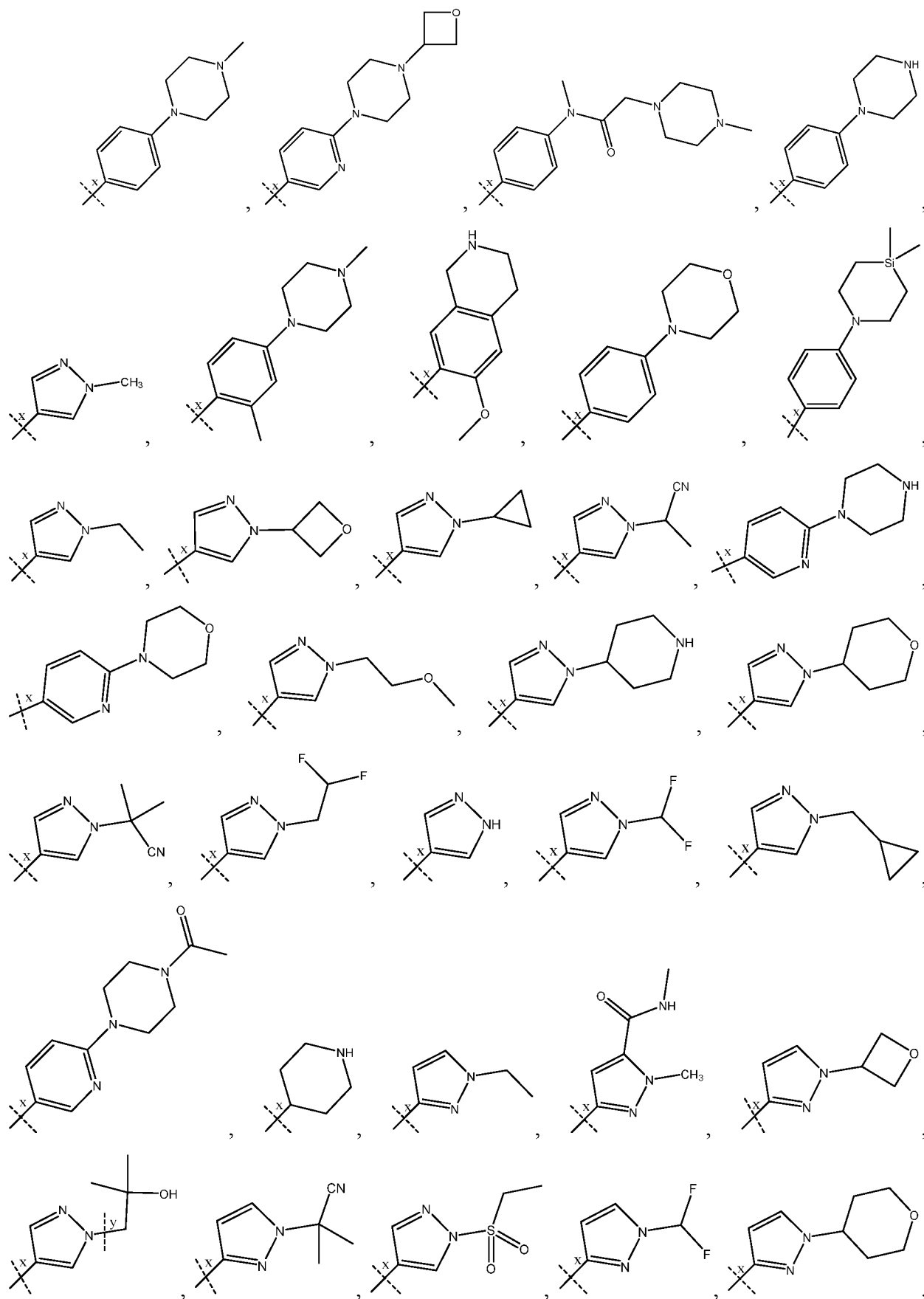
$\bigcirc C - (R^5)_m$ представляет собой

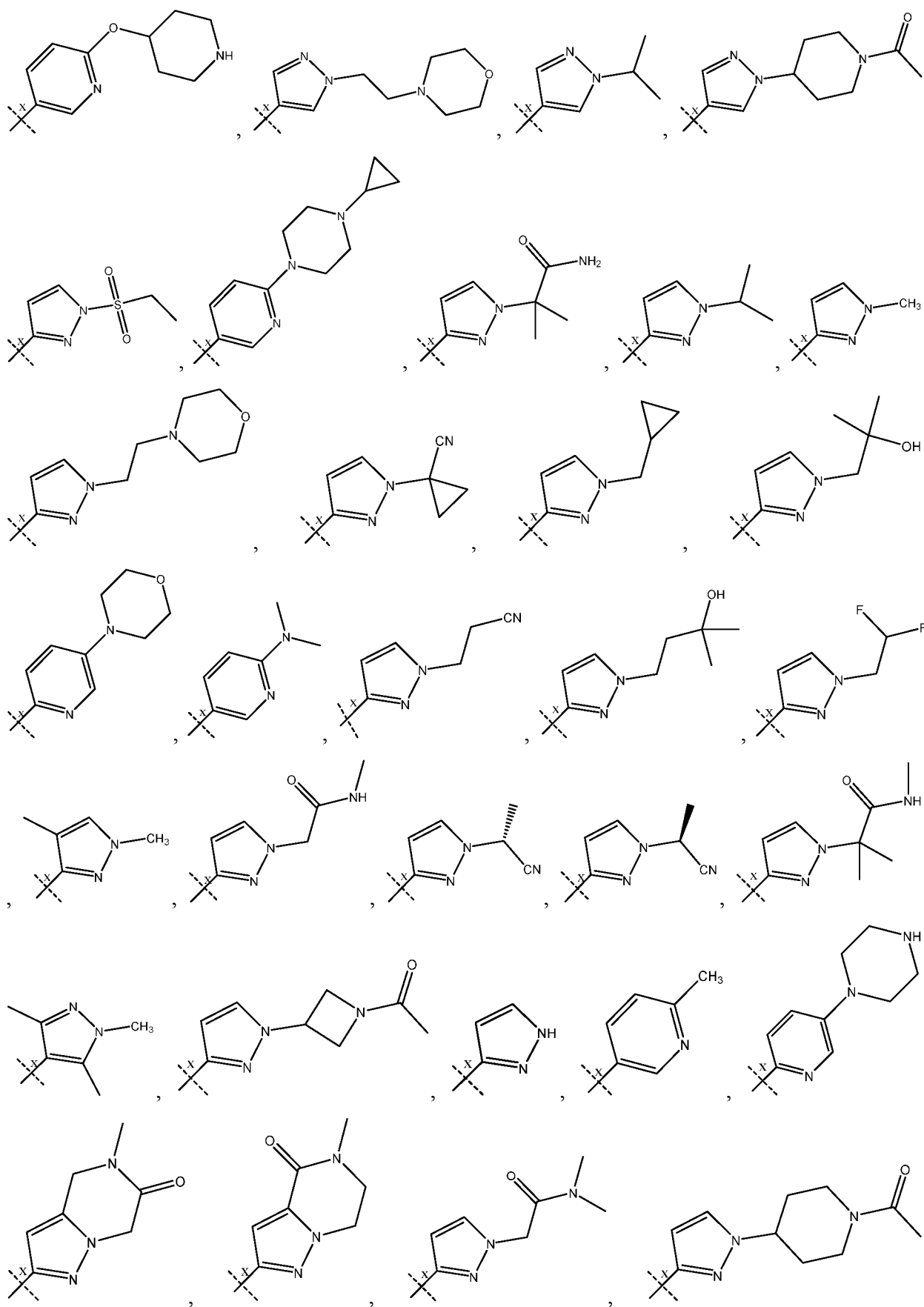


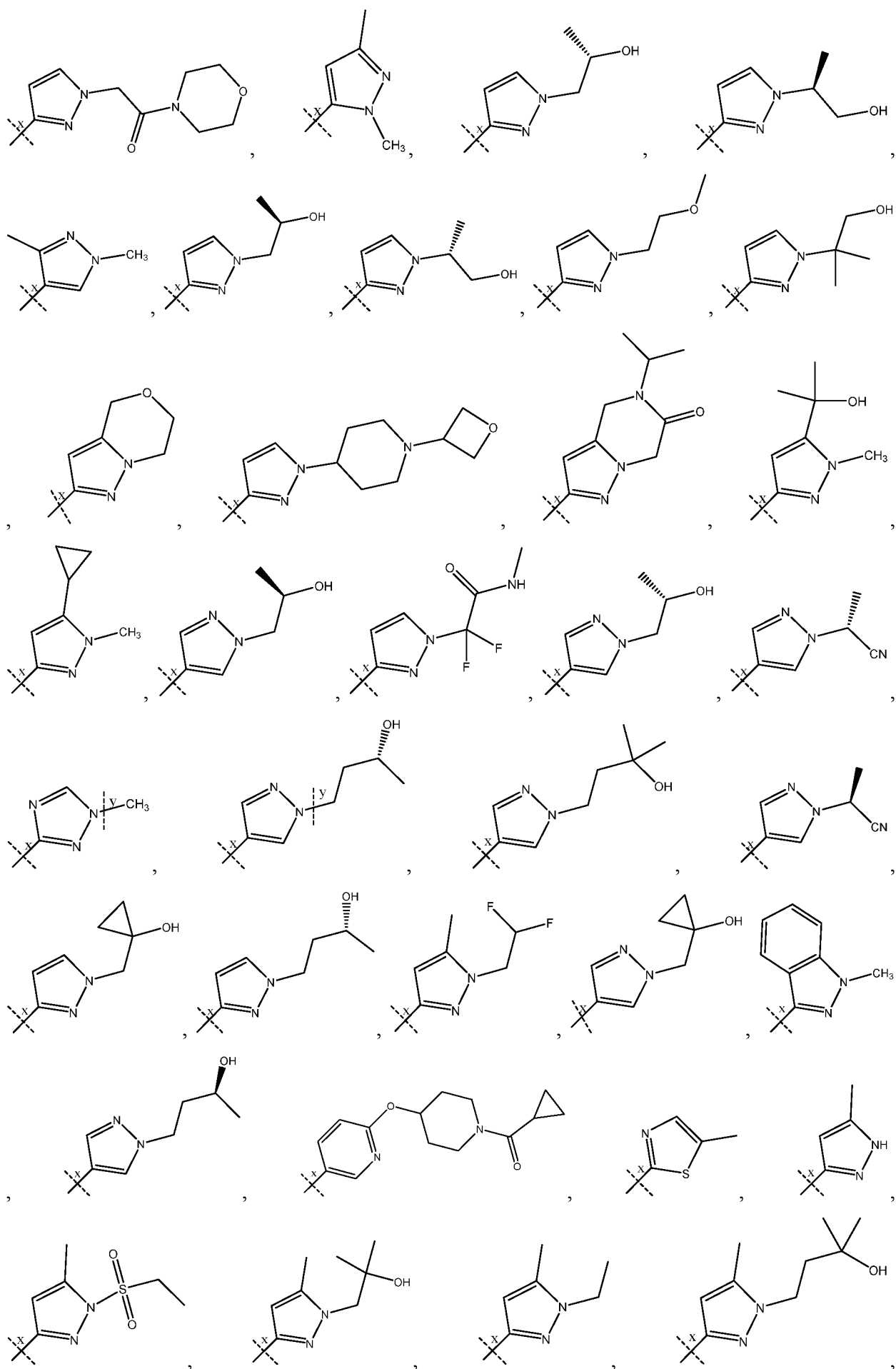
R^3 представляет собой метил, этил или изопропил;

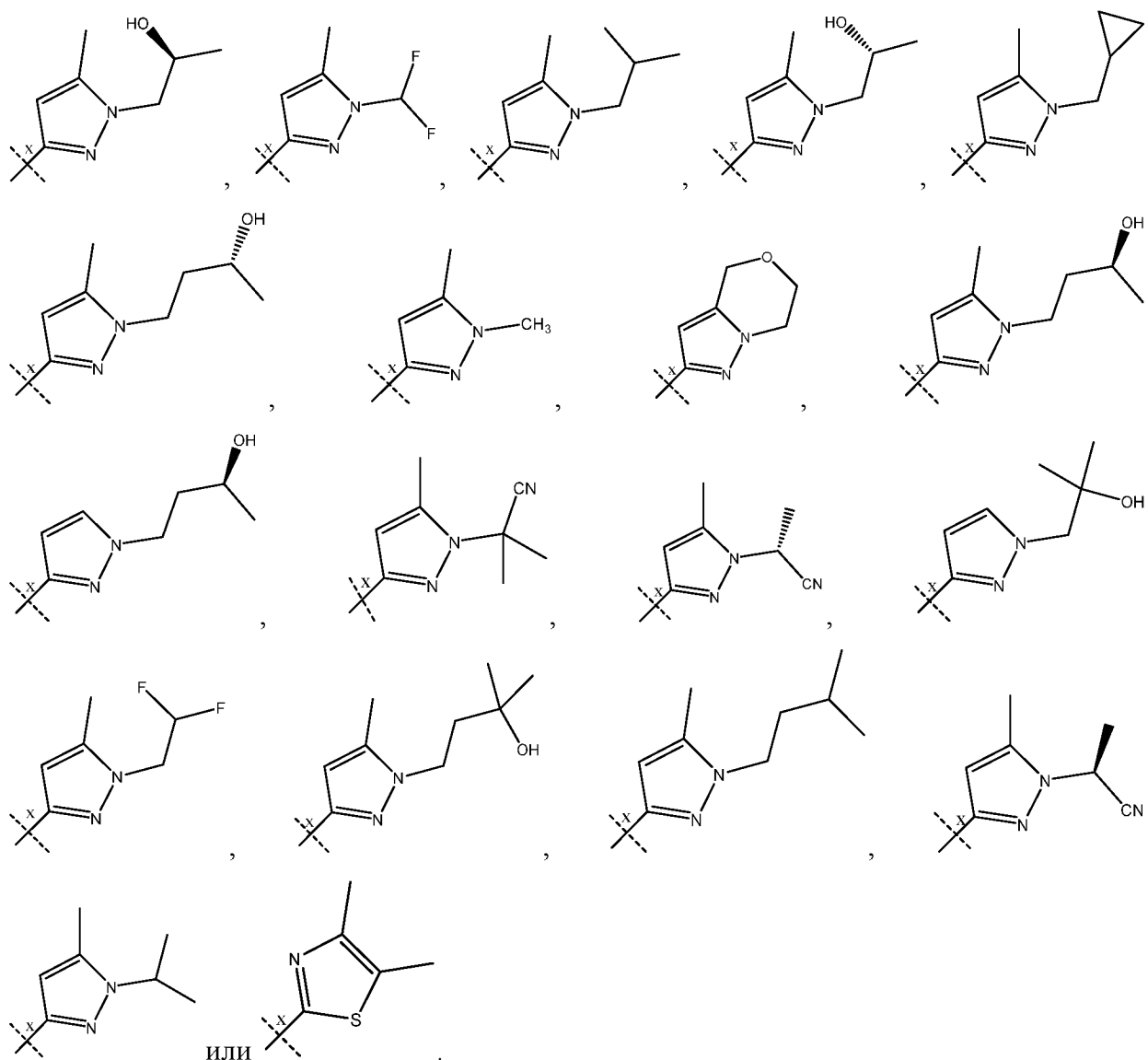


представляет собой









13. Соединение, выбранное из
- 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-((метиламино)(фенил)метил)индолин-2-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)индолин-2-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(фениламино)этилиден)индолин-2-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;
- (Z)-5-фтор-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;
- (Z)-5-фтор-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)индолин-2-она;
- (Z)-N-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксоиндолин-3-илиден)этил)амино)фенил)-N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пропилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)этилиден)индолин-2-она *пара*-толуолсульфоната;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-морфолинофенил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)(фенил)метилен)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-3-(((3,5-диметил-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиррол-2-ил)метилен)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-она;

(Z)-3-(1-((4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)фенил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-метил-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2,4-дифторфенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

((Z)-6-фтор-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)индолин-2-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-(диформетокси)-6-фторфенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-этокси-6-фторфенил)-3-(1-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(2-метил-1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[3,2-б]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(8-метил-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-7-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-3-(2-метил-1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пропилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-3-(1-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-3-(1-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила;
- (Z)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-б]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((4-морфолинофенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-2-оксоиндолин-6-карбонитрила;
- (Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-(пиперидин-4-иламино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она тригидрохлорида;
- (Z)-3-(1-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-N,1-диметил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-5-карбоксамида;

- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;
- (Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-8-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((2-морфолиноэтил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-2-(4-((1-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;
- (Z)-3-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-3-(1-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;
- (Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)пропил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;
- (Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)пропил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-(3-((1-(5-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

(Z)-3-(1-((6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамида;

(Z)-2-метил-2-(3-((1-(2-оксо-5-(*орто*-толил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-1-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила;

(Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-метил-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-2-(3-((1-(5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-морфолинопиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2,4-диметил-5-((5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)метил)-1H-пиррол-3-карбоксамида;

(Z)-3-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-N-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида;

(R,Z)-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-N,2-диметил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамида;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((6-метилпиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-метил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-она;

(Z)-5-метил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-она;

(Z)-N,N-диметил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида;

(Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-8-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксоиндолин-6-карбонитрила;

(Z)-5-(5-амино-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-изопропил-2-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-6(7H)-она;

(Z)-3-(1-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксоиндолин-6-карбонитрила;

(Z)-3-(1-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2,2-дифтор-N-метил-2-(3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида;

(S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(R,Z)-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(S,Z)-2-(4-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-((1-гидроксициклопропил)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(R,Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(S,Z)-2-(4-((1-(5-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(S,Z)-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-((1-гидроксициклопропил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-метил-1Н-индазол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((6-((1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)этилиден)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((1-(этилсульфонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-4-метил-3-(3-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)этилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

(R,Z)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(циклопропилметил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(R,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-она;

(Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)индолин-2-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(S,Z)-3-(1-((1-(3-гидроксибутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-метил-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(R,Z)-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(R,Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-изобутил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-изопентил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-2-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-изопропил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-6(7H)-она;

(Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

(S,Z)-2-(3-((1-(5-(2-фтор-6-метилфенил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2H)-илиден)этил)амино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(S,Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-этил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(Z)-3-(1-((1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3H)-она;

(S,Z)-2-(5-метил-3-((1-(5-(4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3(2*H*)-илиден)этил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

(Z)-3-(1-((1-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(R,Z)-5-(2-фтор-6-метилфенил)-3-(1-((1-(2-гидроксипропил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

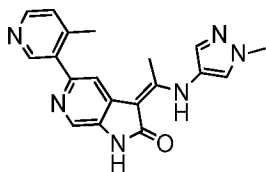
(Z)-3-(1-((4,5-диметилтиазол-2-ил)амино)этилиден)-5-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она;

(Z)-3-(1-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)амино)этилиден)-5-(5-фтор-2-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2(3*H*)-она и

(Z)-7-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)этилиден)-2-(4-метилпиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6(7*H*)-она,

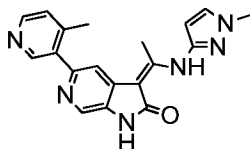
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы



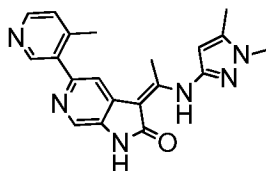
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение формулы



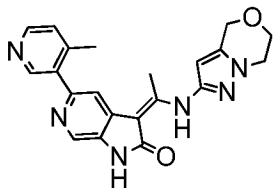
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение формулы



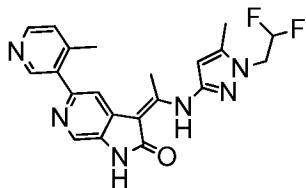
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение формулы



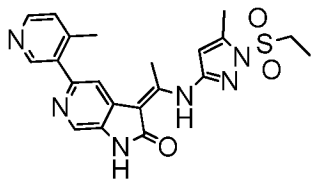
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение формулы



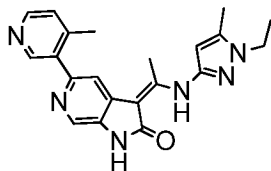
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение формулы



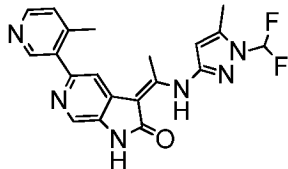
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.

1-21 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

24. Способ лечения у субъекта MAP4K1- (HPK1-) опосредованного заболевания, нарушения, синдрома или состояния, включающий в себя введения эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21/

25. Способ по п. 24, где заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой аутоиммунное, нейродегенеративное, неврологическое, воспалительное, гиперпролиферативное и сердечно-сосудистое заболевания.

26. Способ по п. 24, где заболевание, нарушение, синдром или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, инсульта и ассоциированной с ним потери памяти, артрита, аллергий, астмы, диабета, инсулинорезистентного диабета, ишемии печени, реперфузионного повреждения, тугоухости или глухоты, врожденных дефектов нервной трубки, ожирения, хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), окислительного повреждения печени и почек, меланом, злокачественных опухолей щитовидной железы, аденокарциномы, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественных опухолей центральной нервной системы, таких как глиобластомы, астроцитомы и эпендимомы, колоректальной рака, плоскоклеточного рака, мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли эндометрия, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, саркомы и злокачественных опухолей кожи.

27. Способ по п. 24, где заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой представляет собой злокачественную опухоль.