

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042028

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
2022.12.28		<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
202091711		<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>C07D 403/14</i> (2006.01)
2019.01.25		<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
		<i>A61P 37/00</i> (2006.01)
		<i>A61K 31/4196</i> (2006.01)

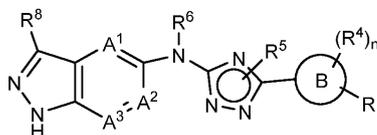
---

**(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЛАМИНО-ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ Rho-АССОЦИИРОВАННОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ**


---

(31) 1801226.0	(56) WO-A1-2016138335
(32) 2018.01.25	WO-A2-2006135383
(33) GB	WO-A1-2012084704
(43) 2020.10.20	US-A1-2011190355
(86) PCT/GB2019/050215	
(87) WO 2019/145729 2019.08.01	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: РЕДКС ФАРМА ПИЭЛСИ (GB)	
(72) Изобретатель: Джонс Клиффорд Д., Буньярд Питер, Питт Гэри, Бирн Лиам, Песнот Томас, Гизо Николас Е.С. (GB)	
(74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)	

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанное соединение. Настоящим изобретением также предусмотрены применение соединения для лечения и способ лечения состояния, которое поддается лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, с использованием соединения согласно изобретению.



Формула (I)

B1

042028

042028

B1

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим эти новые соединения. Более конкретно, изобретение относится к соединениям, полезным в качестве модуляторов Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), например, ингибиторам ROCK1 и/или ROCK2. Данное изобретение также относится к способам получения соединений, применению этих соединений и способам лечения с применением соединений. Следовательно, соединения по изобретению могут применяться для лечения заболеваний, опосредованных ROCK.

#### Уровень техники

Rho-киназа (ROCK) является членом семейства суперспирализованных серин-треониновых протеинкиназ и существует в двух изоформах, ROCK1 и ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.* 15: 1885-1893 (1996)). ROCK была идентифицирована в качестве эффекторной молекулы RhoA, небольшого GTP-связывающего белка (G-белка). Обе молекулы повсеместно экспрессируются в тканях и играют ключевые роли во многих клеточных сигнальных путях. После активации рецептора RhoA активирует ROCK, которая, в свою очередь, контролирует некоторые клеточные функции, включая миграцию клеток, клеточную адгезию, реорганизацию актина, цитокинез и сокращение гладких мышц (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4:446-456 (2003)); (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение модулятора ROCK, включая как ROCK1, так и ROCK2, например, ингибитора ROCK (ROCK1 и/или ROCK2).

Несмотря на то, что ROCK1 и ROCK2 имеют сходные киназные домены с 92% гомологии, они могут иметь разные нижестоящие мишени и, следовательно, разные способы действия в клеточной физиологии. Например, ROCK2 специфически фосфорилирует STAT3 в лимфоцитах, что приводит к дифференцировке клеток Th17 и супрессии Treg (Zanin-Zhorov A. et al., *PNAS* 111(47): 16814-16819 (2014)), тогда как легкая цепь миозина (MLC) специфически фосфорилируется ROCK1 в гладко мышечных клетках (Sebbagh M. et al., *Nat Cell Biol* 3: 346-352 (2001)); демонстрируя большую роль ROCK1 в сокращении сосудов, приводящем к повышению артериального давления. Эксперименты с SiRNA продемонстрировали различные роли ROCK1 и ROCK2 во многих типах клеток, например, в клетках эмбриональных фибробластов крысы, где было обнаружено, что ROCK1 важна для формирования стрессовых волокон и стабилизации участков фокальной адгезии, тогда как активность ROCK2 была вовлечена в фагоцитоз гранул с матрицей с покрытием (Yoneda, A., et al., *J. Cell Biol.* (2005). Следовательно, целью некоторых вариантов осуществления изобретения является обеспечение селективного ингибитора ROCK, например, селективного для ингибирования ROCK1 или ингибирования ROCK2. Предпочтительно, целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение селективного ингибитора ROCK2.

ROCK-дефицитные мыши и низкомолекулярные ингибиторы помогли понять роли, которые изоформы ROCK играют в заболевании, и предоставили доказательство того, что ингибиторы ROCK будут полезны для лечения ряда показаний, где высока неудовлетворенная потребность, включая диабет, воспаление, болезнь Альцгеймера, гипертензию и фиброз. После кормления мышей дикого типа и мышей ROCK2(±) рационом с высоким содержанием жира в течение 17 недель было показано, что резистентность к инсулину не развивалась у мышей ROCK2(±) с наблюдаемой нормальной экспрессией инсулина и GLUT4. Индекс производительности миокарда также был повышен (Soliman et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 309(1):H70-81 (2015)).

ROCK2 также играет значительную роль в гипертрофии сердца. При специфической для кардиомиоцитов делеции ROCK2 демонстрируется нормальная анатомия сердца, функциональные и гемодинамические параметры в базальных условиях, но после развития гипертрофии сердца, индуцированной инфузией ангиотензина II, мыши демонстрировали значительно меньшую гипертрофию сердца, внутрижелудочковый фиброз, апоптоз сердца и окислительный стресс по сравнению с контрольными мышами (Okamoto et al., *FASEB J* 4:1439-49 (2013)). Роль ROCK1 была дополнительно изучена на модели ишемической/реперфузионной кардиомиопатии (I/RC) путем окклюзии левой передней нисходящей артерии. Мыши ROCK1 KO были защищены от развития I/RC-опосредованной дисфункции миокарда и имели уменьшенный фиброз сердца. Образование фибробластов из мононуклеарных клеток периферической крови человека было нарушено в клетках с более низкой экспрессией ROCK1 (Haudek et al., *Cardiovasc Res.* 83(3):511-8 (2009)). Также было показано, что активность ROCK увеличивается у пациентов с функцией миокарда (Dong et al., *Int J Cardiol* 167(6):2813-9 (2013)). Сочетание повышенной активности Rho-киназы и про-натрийуретического N-концевого пептида B-типа преддрекает худший сердечно-сосудистый исход у пациентов с острым коронарным синдромом.

ROCK2 также играет важную роль в фиброзе: в двух сообщениях показано, что состояние при бленомин-индуцированном фиброзе легких улучшается как у ROCK1(±), так и у ROCK2(±) животных, и у мышей с целенаправленной делецией ROCK2 в фибробластах сердца наблюдается снижение сердечной гипертрофии и фиброза при инфузии ангиотензина II (Shimizu T *JACC April 5, 2016 Volume 67, Issue 13; ATS 2014 A60. LUNG FIBROSIS: ANIMAL MODELS I*). Кроме того, было показано, что экспрессия и функция ROCK2 повышаются в эпителиальной ткани бронхов и фиброзных очагах у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (Shimizu Y *Int J Immunopathol Pharmacol.* 27(1):37-44 (2014)).

Был разработан ряд АТФ-конкурентных ингибиторов активности ROCK-киназы, причем неизоформ-селективный Y-27632 и фасудил (Fasudil) являются наиболее широко известными и применяемыми. Эти ингибиторы проявляют относительно высокую степень специфичности для ROCK, однако при использовании в более высоких концентрациях они могут также ингибировать другие киназы, такие как члены семейства протеинкиназ A и C и цитронкиназа (Ishizaki et al., 2000; Ikenoya et al., 2002). Фасудил был одобрен в Японии и Китае в 1995 году для профилактики и лечения спазма сосудов головного мозга после субарахноидального кровоизлияния. В клинических исследованиях фасудил показывает положительные эффекты у пациентов с легочной артериальной гипертензией, системной гипертензией, вазоспастической стенокардией, инсультом и хронической сердечной недостаточностью (Masumoto et al., 2001, 2002; Fukumoto et al., 2005; Kishi et al., 2005; Shibuya et al., 2005). Дополнительные исследования показывают, что ингибитор ROCK будет полезен при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В модели инсульта у крыс было показано, что фасудил уменьшает как объем инфаркта, так и неврологический дефицит, и ингибитор ROCK Y-27632 улучшает вентрикулярную гипертрофию, фиброз и функцию в модели застойной сердечной недостаточности у крыс линии Dahl, чувствительных к развитию гипертензии при употреблении солевой диеты (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000); Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)). Другие исследования показывают связь между ROCK и атеросклерозом. На свиной модели коронарного стеноза, индуцированного IL-1 бета, было показано, что длительное лечение фасудилом постепенно уменьшает коронарный стеноз, а также способствует регрессии коронарного констриктивного ремоделирования (Shimokawa, ч. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51: 169-177 (2001)). В аналогичной модели ингибитор ROCK Y-27632 также ингибировал образование неointимы у крыс (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)).

Кроме этого, как Y27632, так и фасудил продемонстрировали эффективность при блеомицин-индуцированном фиброзе легких (Shimizu Y et al., *Am J Respir Crit Care Med.* 163(1):210-7 (2001)); Jiang C et al., *Int J Mol Sci.* 13(7):8293-307 (2012)), и было показано, что фасудил является эффективным при почечном фиброзе в крысиной модели односторонней обструкции мочеточника (Shin-ichi S., *Eur. J. Pharm.* 29:169-174 (2002)) и при фиброзе печени у крыс с диабетом типа 2, вызванным диетой с высоким содержанием жиров в сочетании со стрептозотоцином (Zhou H et al., *Chin Med J*, 127(2):225-31 (2014)). В дополнение, мыши, которые получали фасудил, были значительно защищены от фиброза легких и кожи после повторных подкожных инъекций хлорноватистой кислоты (HOCl) (Bei Y et al., *Exp Lung Res*, 42(1):44-45 (2016)). Эти результаты являются дополнительным доказательством того, что сигнальный путь ROCK способствует фиброзным процессам в ряде тканей и фиброзным заболеваниям, и подчеркивают значение нацеливания на ROCK в качестве противомембранного средства при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях. Был описан селективный ингибитор ROCK2 (KD025), который также продемонстрировал эффективные результаты на моделях воспалительных заболеваний и клетках, выделенных от больных пациентов, путем супрессии клеток Th17 и фолликулярного Т-хелпера (TFH). KD025 эффективно улучшает течение хронического заболевания трансплантат против хозяина (cGVHD) в двух моделях: модели полного несовпадения главного комплекса гистосовместимости (MHC) полиорганной системы cGVHD с синдромом облитерирующего бронхолита и модели несовпадения минорного MHC склеродерматозной GVHD. Лечение KD025 привело к нормализации патогенной легочной функции посредством подавления отложения антител и коллагена в легких (Flynn R et al., *Blood* 127(17):2144-54 (2016)). Также было показано, что подавление KD025 сигнального пути ROCK2 в нормальных Т-клетках человека или мононуклеарных клетках периферической крови от пациентов с активной системной красной волчанкой (SLE) снижает количество и функцию клеток TFH, индуцированных активацией *ex vivo* (Weiss JM et al., *Sci Signal*, 9(437):ra73 (2016)). Дальнейшая стимуляция *ex vivo* Т-клеток от здоровых людей продемонстрировала, что пероральное введение KD025 способно снизить способность Т-клеток секретировать IL-21 и IL-17 на 90% и 60%, соответственно (Zanin-Zhorov A et al., *Proc Natl Acad Sci*, 111(47): 16814-9 (2014)). Учитывая продемонстрированное влияние ROCK на гладкую мышцу, ингибиторы ROCK могут также быть полезны при других заболеваниях, включающих гиперреактивность гладких мышц, астму и глаукому (Shimokawa, ч. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Таким образом, селективное подавление ROCK2 предоставляет новую возможность для лечения ряда аутоиммунных и воспалительно-фиброзных состояний. ROCK также играет значительную роль при патологиях центральной нервной системы (CNS). Например, было продемонстрировано, что передача сигналов ROCK повышена в сыворотке, селезенке, головном и спинном мозге пациентов с рассеянным склерозом (MS) по сравнению со здоровыми людьми. *In vitro* повреждение нейрона путем царапины и стимуляции TNF-а также вызывает увеличение активности ROCK. Когда сыворотку пациентов с MS совместно культивировали *in vitro* с кортикальными нейронами мыши, сыворотка MS вызывала сокращение нейритов и снижение жизнеспособности клеток. Совместное культивирование с фасудилом частично восстанавливало синаптическую морфологию нейронов, что явно свидетельствует о нейропротекторном эффекте ингибирования ROCK (Chen C et al., *Neuromolecular Med.* 17(4):465-65 (2015)). При интравитреальном введении фасудила удалось улучшить функцию сетчатки на мышиной модели R6/2 болезни Хантингтона, предполагая, что ингибирование ROCK может привести к замедлению или реверсии нейрональной дисрегуляции (Li M et al., *PLoS One.* 8(2):e56026 (2013)). Пероральное введение Y-27632 также

позволило улучшить координацию и баланс в тесте "вращающийся стержень" в модели R6/2; это лечение также снижало уровень растворимого белка хантингтина (Htt) (Li M et al., *Neurobiol Dis.* 36(3):413-20 (2009)). Интерференция ROCK2 (RI) с малой шпилечной РНК (ShRNA) также значительно улучшала двигательное расстройство и ослабляла потерю допаминергических (DA) нейронов, индуцированную 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (MPTP) в мышинной модели болезни Паркинсона. Кроме того, ROCK2 ShRNA ингибирует активацию M1 микроглии в черной субстанции (SN), демонстрируя пониженную активность сигнального пути TLR2/NF-κB и пониженные уровни экспрессии iNOS и воспалительных факторов, включая интерлейкин IL-1β и IL-6 (Zhang Q et al., *Mol Med Rep.* 14(6):4947-4956 (2016)). В другом исследовании было показано, что фасудил оказывает защитное воздействие на DN в модели MPTP (Zhao Y et al., *J Neurol Sci* 353(1-2):28-37 (2015)). Дальнейшие эксперименты с RNAi-опосредованным нокдауном продемонстрировали, что сниженная экспрессия как ROCK1, так и ROCK2 подавляла эндогенную продукцию Аβ40 в нейронах, и уровни Аβ40 были снижены в мозге гетерозиготных нокаутных по ROCK1 мышей по сравнению с контрольными одноплетными животными дикого типа, предполагая, что ROCK также может быть действительной мишенью для лечения болезни Альцгеймера (Henderson B et al., *J Neurochem*, 138(4):525-31 (2016)).

Некоторые исследования также демонстрируют, что ингибирование ROCK будет являться полезным в терапии рака. Y-27632 и фасудил (Fasudil), как было показано, понижаяюще регулируют существующую экспрессию в клеточной линии рака поджелудочной железы PANC-1 и делают клетки чувствительными к индуцированной гемцитабином гибели клеток (Takeda H., *Anticancer Res* 36(12):6311-6318 (2016)). Также было показано, что пероральное введение фасудила уменьшает размер опухоли в трансгенной мышинной модели рака желудка человека (Hinsenkamp I et al., *Neoplasia* 18(8):500-11 (2016)). Также было показано, что фасудил подавляет пролиферацию и миграцию и индуцирует апоптоз в раковых клетках уротелия (Abe H et al., *BMC Cancer* 7; 14:412 (2014)).

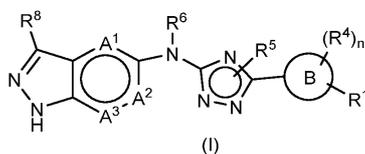
Кроме того, целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление новых способов лечения, например, способов лечения диабета, воспаления, болезни Альцгеймера, гипертензии, фиброза, рака, патологий центральной нервной системы и других состояний, связанных с ROCK1 и/или ROCK2. В частности, целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление соединений, которые обладают активностью, сравнимой с существующими ROCK-терапиями.

Целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление соединений, которые демонстрируют пониженную цитотоксичность или повышенную растворимость относительно соединений предшествующего уровня техники и существующих способов лечения.

Другой целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление соединений, имеющих пригодный фармакокинетический профиль и подходящую продолжительность действия после введения дозы. Дополнительная цель некоторых вариантов осуществления данного изобретения заключается в предоставлении соединений, в которых метаболизированный фрагмент или фрагменты лекарственного средства после абсорбции являются GRAS (рассматриваемыми как безопасные). Определенные варианты осуществления настоящего изобретения соответствуют некоторым или всем вышеперечисленным целям.

### Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли



где A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> каждый независимо представляет собой CR<sup>7</sup>;

A<sup>3</sup> независимо выбран из CR<sup>7</sup> или N;

B представляет собой 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему или 5-10-членную гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R<sup>1</sup> представляет собой L-R<sup>2</sup>, где L представляет собой связь или -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

где L<sup>1</sup> выбран из связи, -(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>-, -O(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>-, -(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>0,3</sub>O- и -NR<sup>C</sup>(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>-, и

L<sup>2</sup> выбран из связи, -(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>-, -O-, -NR<sup>D</sup>-, -C(O)NR<sup>D</sup>-, -NR<sup>D</sup>C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>D</sup>-, -NR<sup>D</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>D</sup>)-, -NR<sup>D</sup>C(O)NR<sup>E</sup>-, -OC(O)NR<sup>D</sup>- и -C(O)NR<sup>D</sup>S(O)<sub>2</sub>-, и

R<sup>2</sup> выбран из H, CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного -OR<sup>F</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного -NR<sup>F</sup>R<sup>G</sup>, C<sub>1-4</sub>галоалкила, замещенного -OR<sup>F</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, замещенного OH, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного 6-членным гетероариллом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -(CR<sup>H</sup>R<sup>I</sup>)<sub>1-3</sub>OR<sup>F</sup>, -(CR<sup>H</sup>R<sup>I</sup>)<sub>1-3</sub>NR<sup>F</sup>R<sup>G</sup>, -(CR<sup>N</sup>R<sup>O</sup>)<sub>1-3</sub>C(O)OR<sup>F</sup>, -(CR<sup>N</sup>R<sup>O</sup>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sup>F</sup>R<sup>G</sup>, C<sub>3-10</sub>карбоциклической кольцевой системы и 3-10-членной гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1,

2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где карбоциклическая кольцевая или гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной: =O, -NR<sup>F</sup>R<sup>G</sup>, -C(O)R<sup>F</sup>, галогеном, -CN, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>галоалкилом или C<sub>1-4</sub>алкилом, замещенным OR<sup>F</sup>;

R<sup>4</sup> независимо в каждом случае выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, -CN, -OR<sup>J</sup>, =O, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -OR<sup>J</sup>, -NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного C<sub>3-8</sub>циклоалкилом, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R<sup>5</sup> выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -OR<sup>L</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -NR<sup>L</sup>R<sup>L</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного C<sub>3-8</sub>циклоалкилом, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2 R<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>7</sup> выбран из H, галогена, -OR<sup>M</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, C<sub>1-4</sub>алкенила, -CN и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, -CN и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>9</sup> выбран из галогена или C<sub>1-4</sub>алкила;

n имеет значения 0, 1 или 2;

R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> выбраны из H, C<sub>1-4</sub>алкила или C<sub>1-4</sub>галоалкила, или R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup> и R<sup>G</sup> каждый независимо выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>галоалкила;

R<sup>H</sup> и R<sup>I</sup> каждый представляют собой H, за исключением того, что одна пара R<sup>H</sup> и R<sup>I</sup> на одном атоме углерода вместе с этим атомом углерода образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

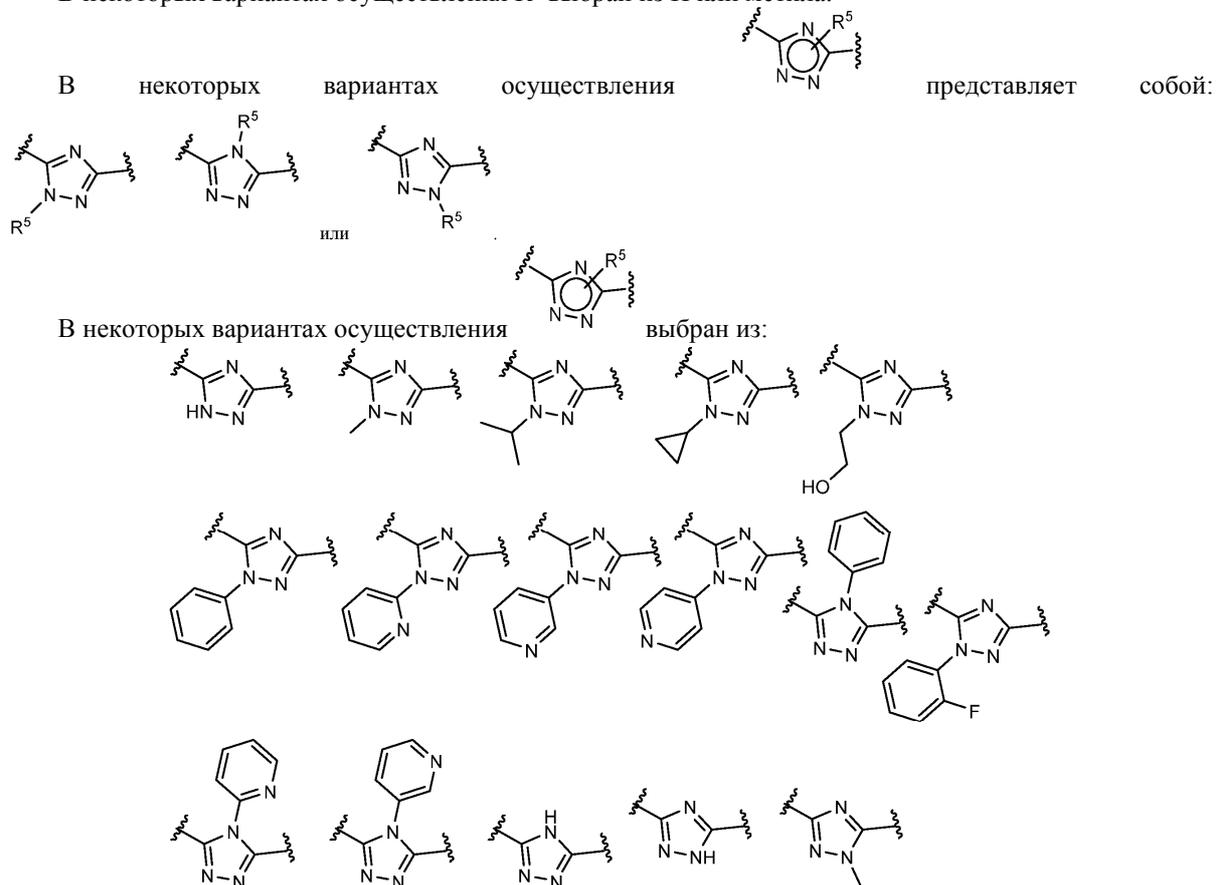
R<sup>J</sup>, R<sup>K</sup>, R<sup>L</sup>, R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup> и R<sup>O</sup> каждый независимо в каждом случае выбран из H или C<sub>1-4</sub>алкила.

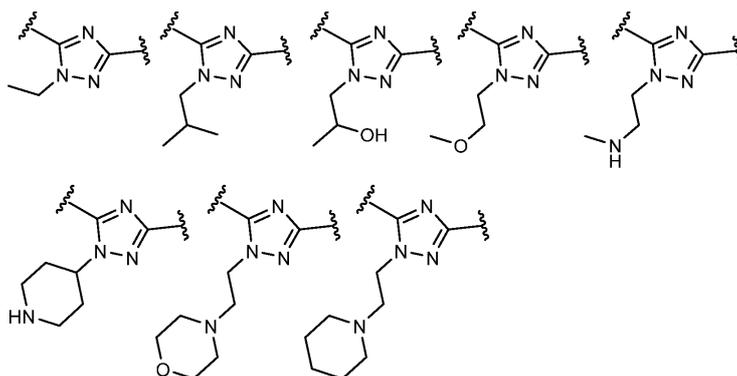
В некоторых вариантах осуществления A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и A<sup>3</sup> каждый независимо выбран из C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-i-Pr, C-циклопропила, C-этилена, C-пропила, C-CN или C-CF<sub>3</sub>

В некоторых вариантах осуществления A<sup>3</sup> представляет собой N.

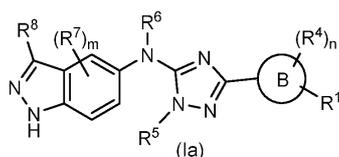
В некоторых вариантах осуществления R<sup>8</sup> представляет собой H, O, F, CN или Me.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> выбран из H или метила.



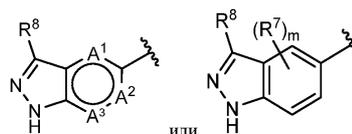


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)

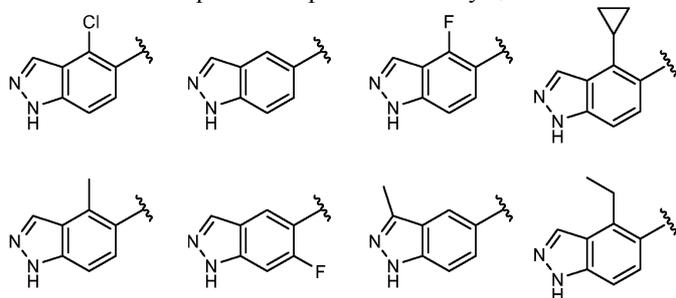


где  $m$  имеет значение 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенолом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где фенольная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ .



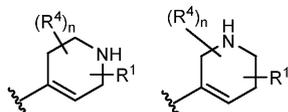
В некоторых вариантах осуществления

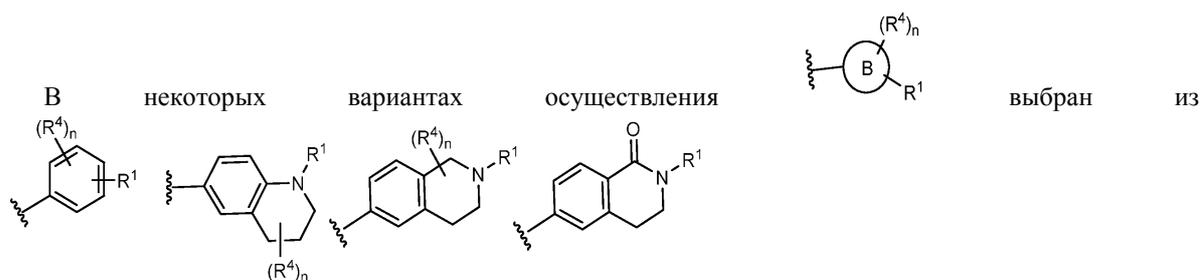


или выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из 5- или 6-членного карбоциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которое является ароматическим или ненасыщенным, 9- или 10-членной карбоциклической бициклической кольцевой системы, или 9- или 10-членной гетероциклической бициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где бициклическая кольцевая система является либо ароматической, либо одно из колец в бициклической кольцевой системе является ароматическим или ненасыщенным, а другое кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления В выбран из 6-членного карбоциклического кольца и 10-членной гетероциклической конденсированной бициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления В выбран из фенила, пиразола, пиридила, пиперидила, азаиндола, изоиндолина, тетрагидроизохинолина, тетрагидроизохинолона, фурана, индазола, бензпиразола, пиримидина, пиридон, тетрагидропиридина, дигидропирана, пиклопентена, циклогексенила, хромана, хроманона, бензодioxсана, тетрагидронафталина, дигидробензоксазина, бензоморфолина, тетрагидрохинолина, нафтиридина, хинолина, изохинолина и дигидроизобензофурана, или В представляет собой



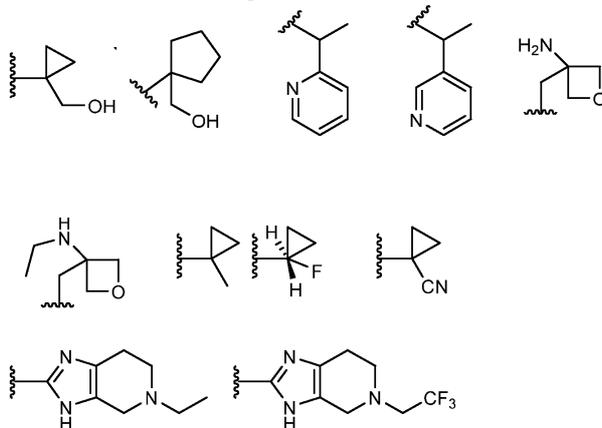


В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> может быть выбран из связи, -(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>- и -O(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-3</sub>-.

В некоторых вариантах осуществления L<sup>2</sup> может быть выбран из связи, -NR<sup>D</sup>-, -C(O)NR<sup>D</sup>-, -NR<sup>D</sup>C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -NR<sup>D</sup>C(O)NR<sup>E</sup>- и -OC(O)NR<sup>D</sup>-.

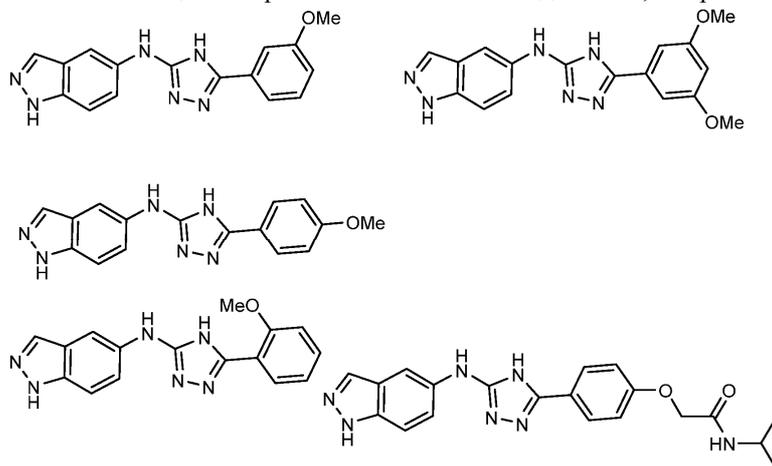
В некоторых вариантах осуществления R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> могут быть независимо выбраны из H, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>галоалкила и/или R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо выбраны из H и метила.

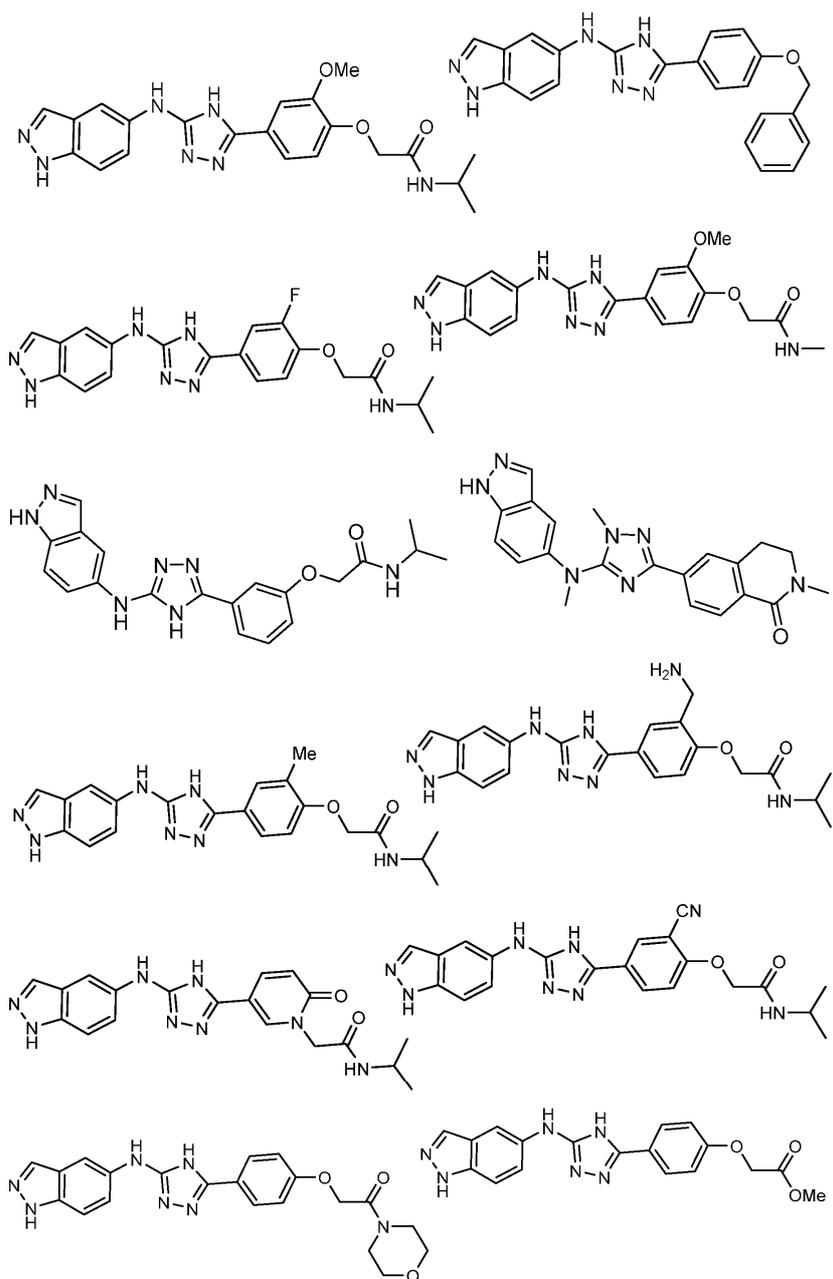
В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из H, CN, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, втор-бутила, трет-пентила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропила, 2-гидроксипропила, 2-метил-2-гидроксипропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, гидроксициклопропила, гидроксициклобутила, гидроксициклопентила, гидроксициклогексила, гидроксициклогептила, азиридиныла, N-ацетилазиридиныла, N-алкилазиридиныла, азетидиныла, N-ацетилазетидиныла, N-алкилазетидиныла, 2-метилпропан-2-амин, фенила, хлорфенила, пирролидинила, дифторпирролидинила, трифторэтилпирролидинила, N-метилпирролидинила, тетрагидрофуранила, сульфоланила, дигидропирана, тетрагидропиранила, тетрагидропираноимидазолила, морфолина, имидазолила, этилтетрагидроимидазопиридина, метилимидазолила, пиперазинила, N-метилпиперазинила, трифторметилпиперазинила, оксадиазолила, диметилдигидрооксазолила, пиразолила, N-метилпиразолила, этилпиразолила, 4-гидроксипиридила, 2-гидроксипиридила, пиридила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного -NMe<sub>2</sub>, этила, замещенного OMe, этила, замещенного OH; или выбран из:

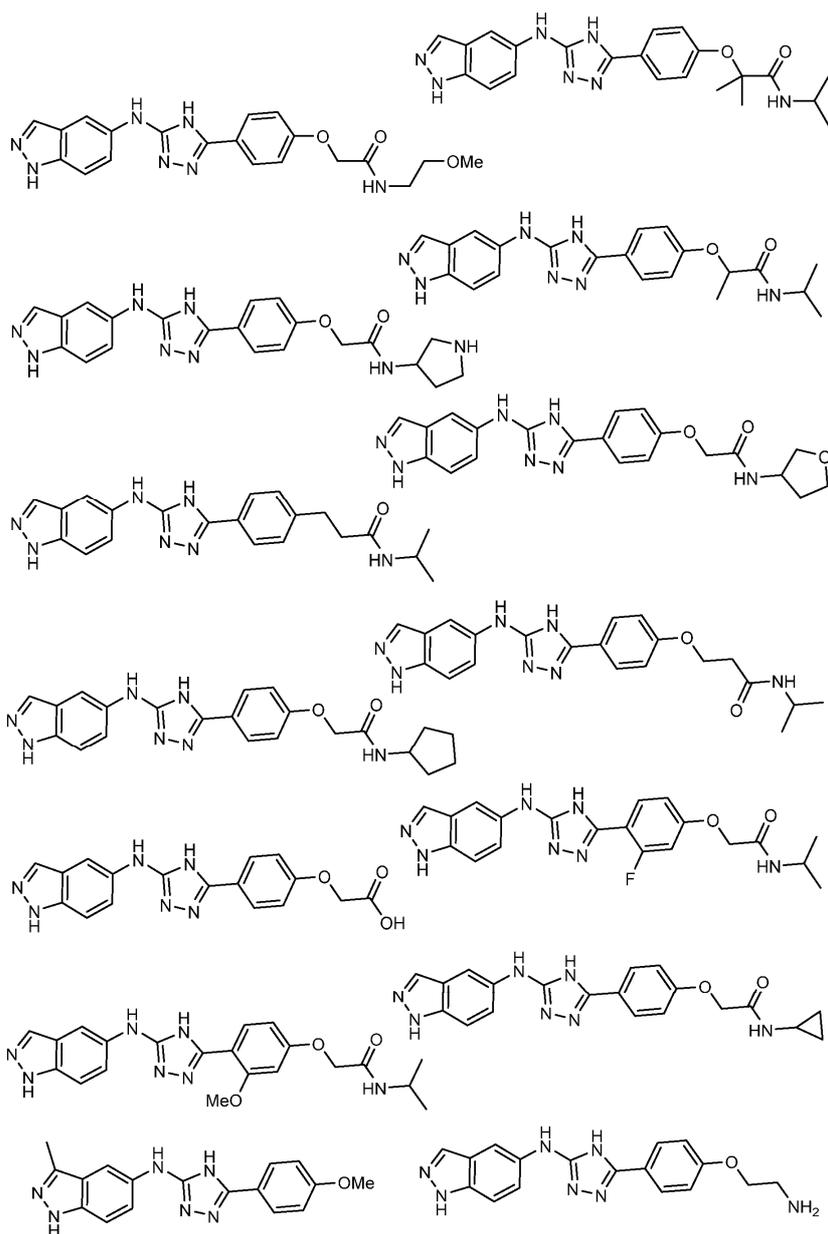


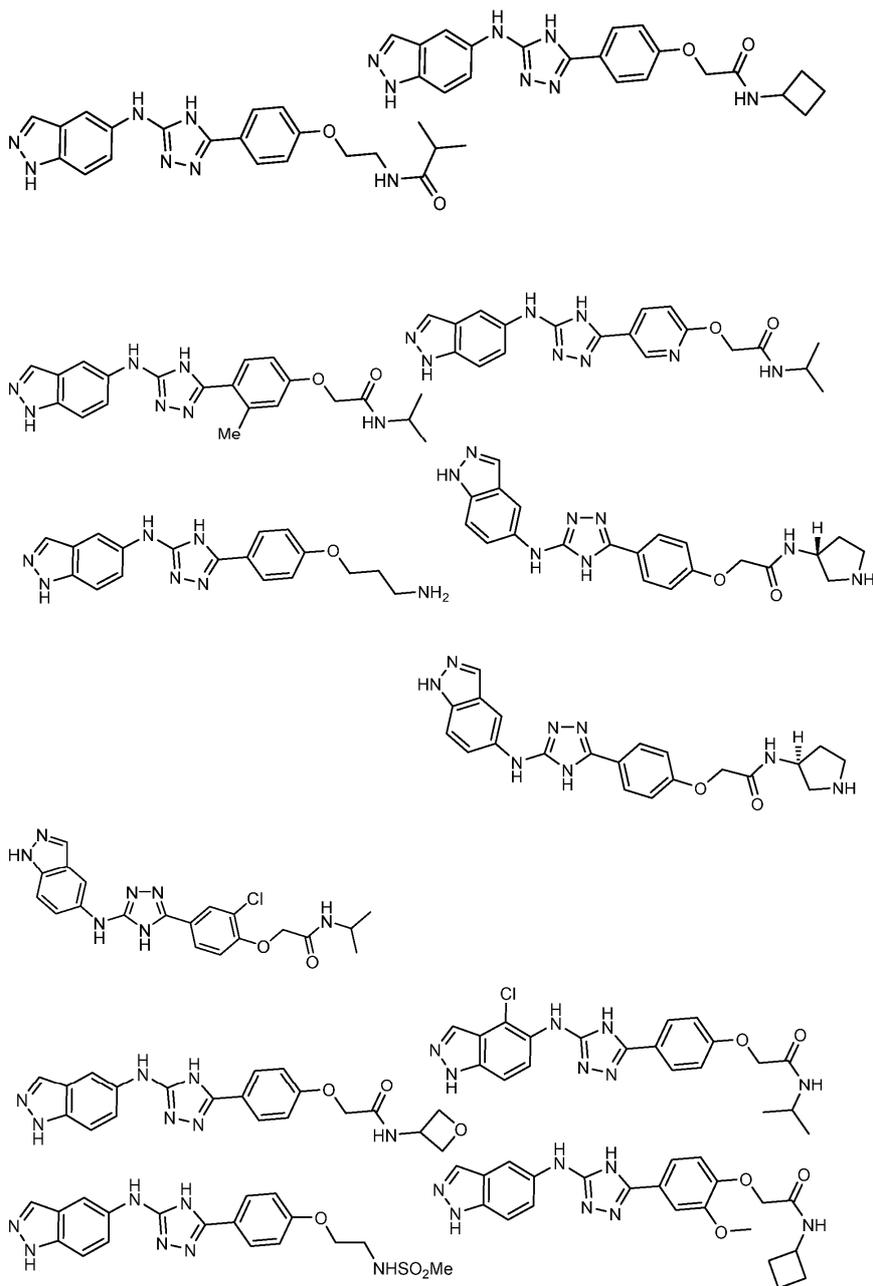
В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой F, Cl, метил, CF<sub>3</sub>, Et, iPr, CN, OH, OMe, Oi-Pr, =O, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, или морфолинил.

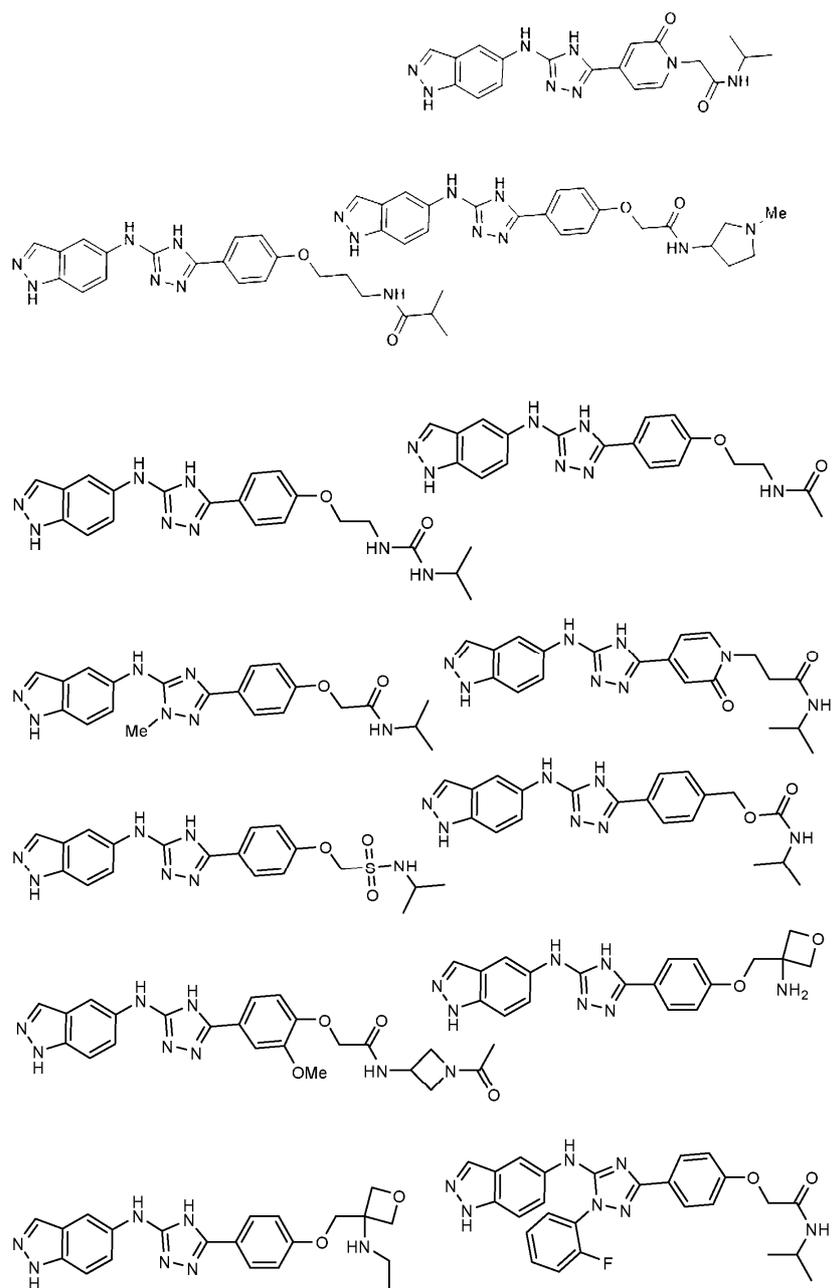
В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:

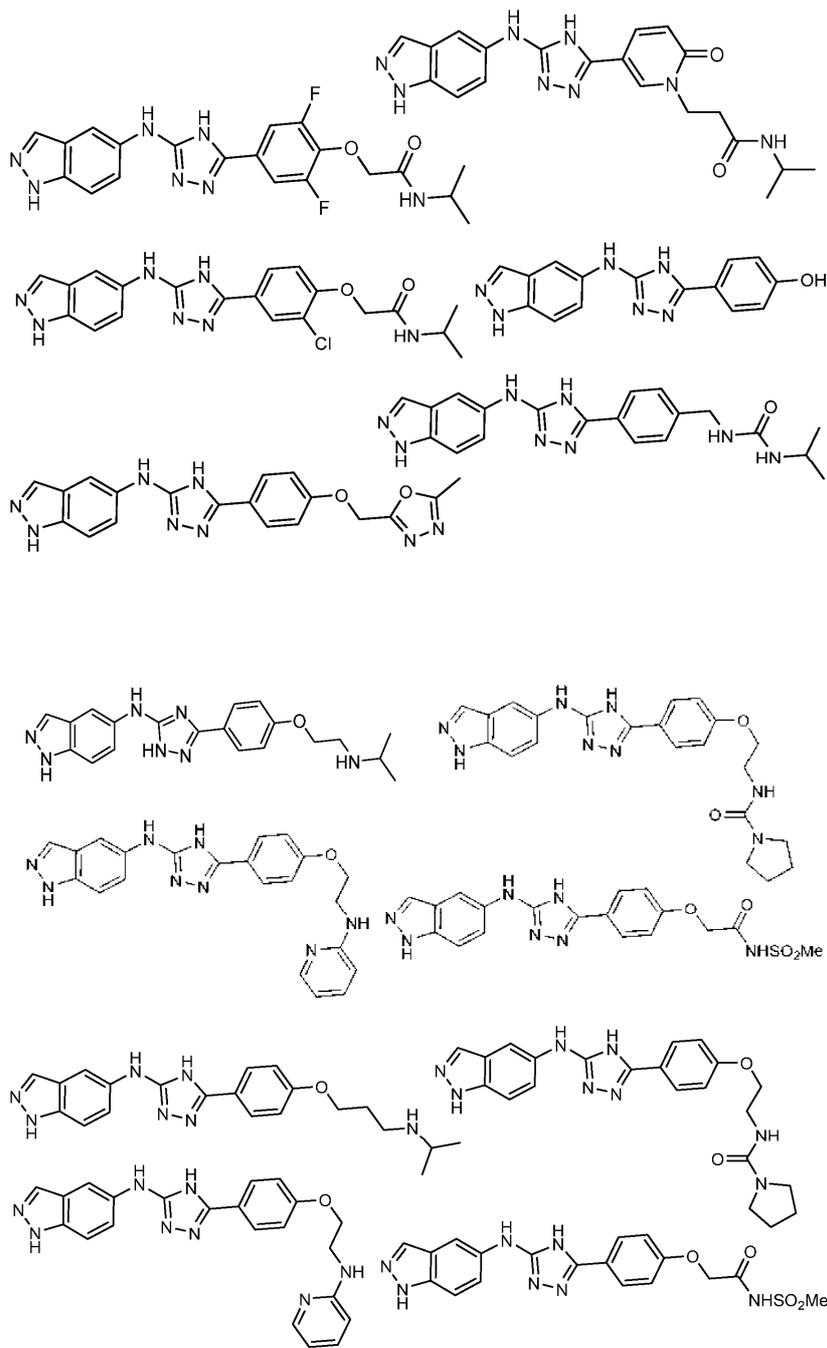




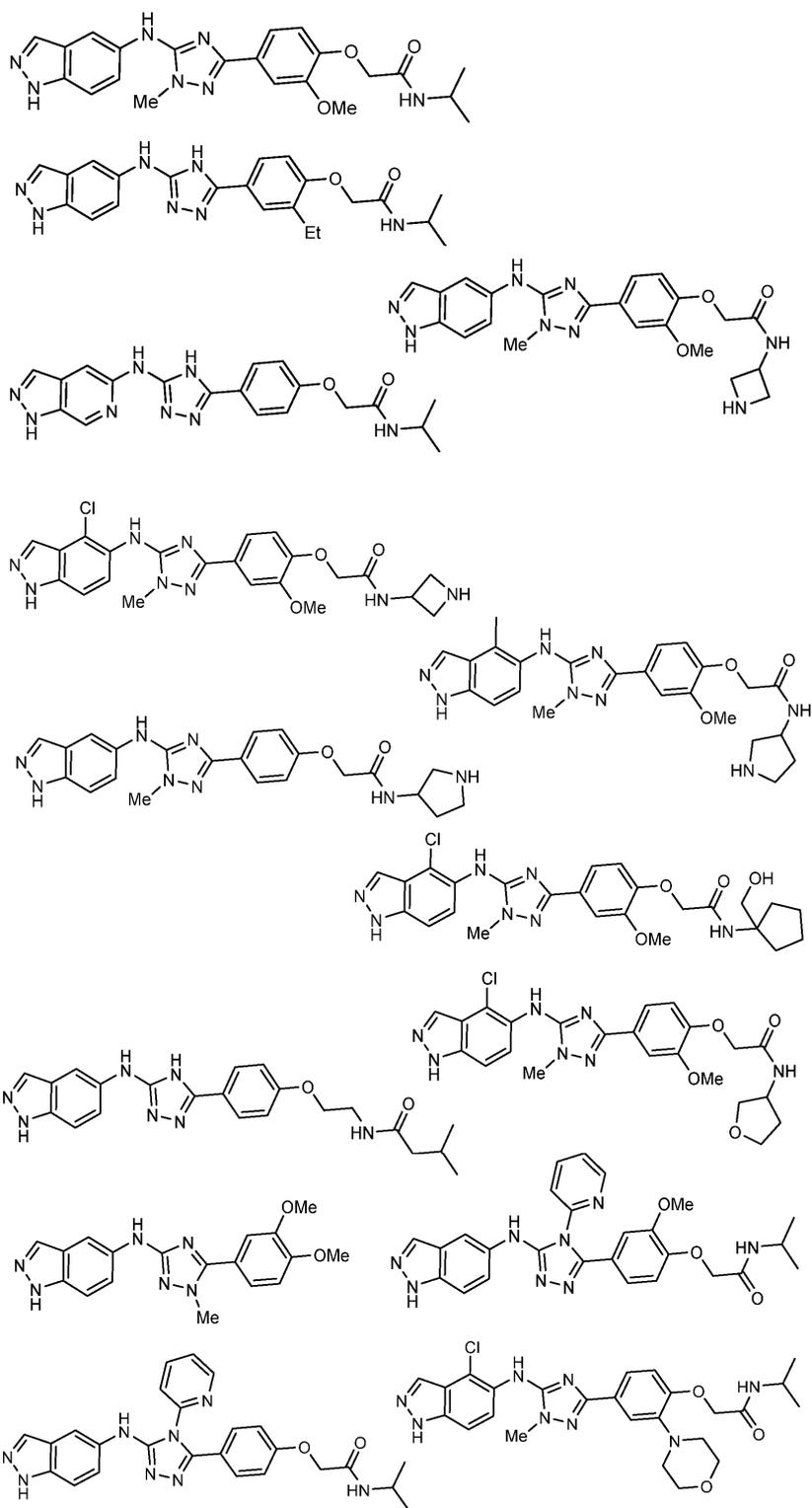


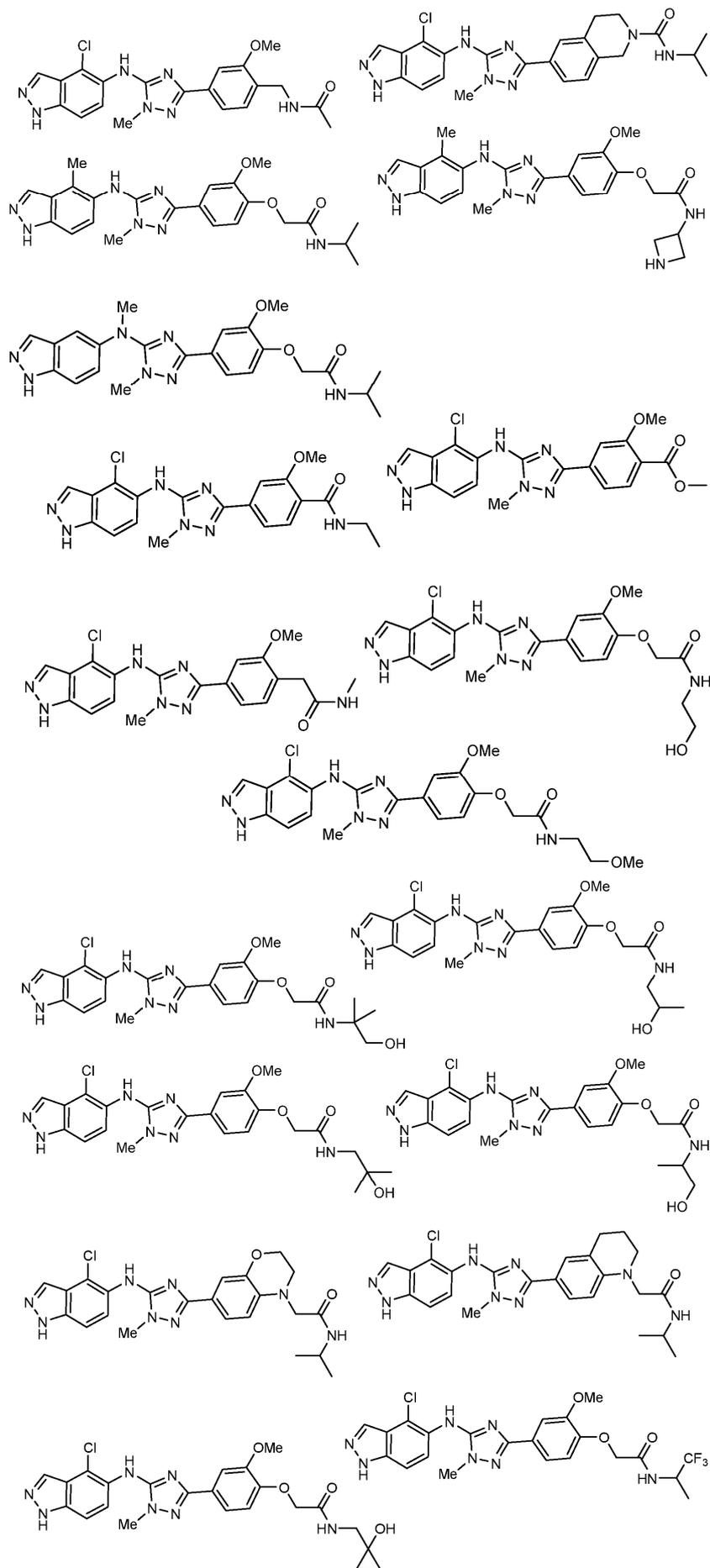


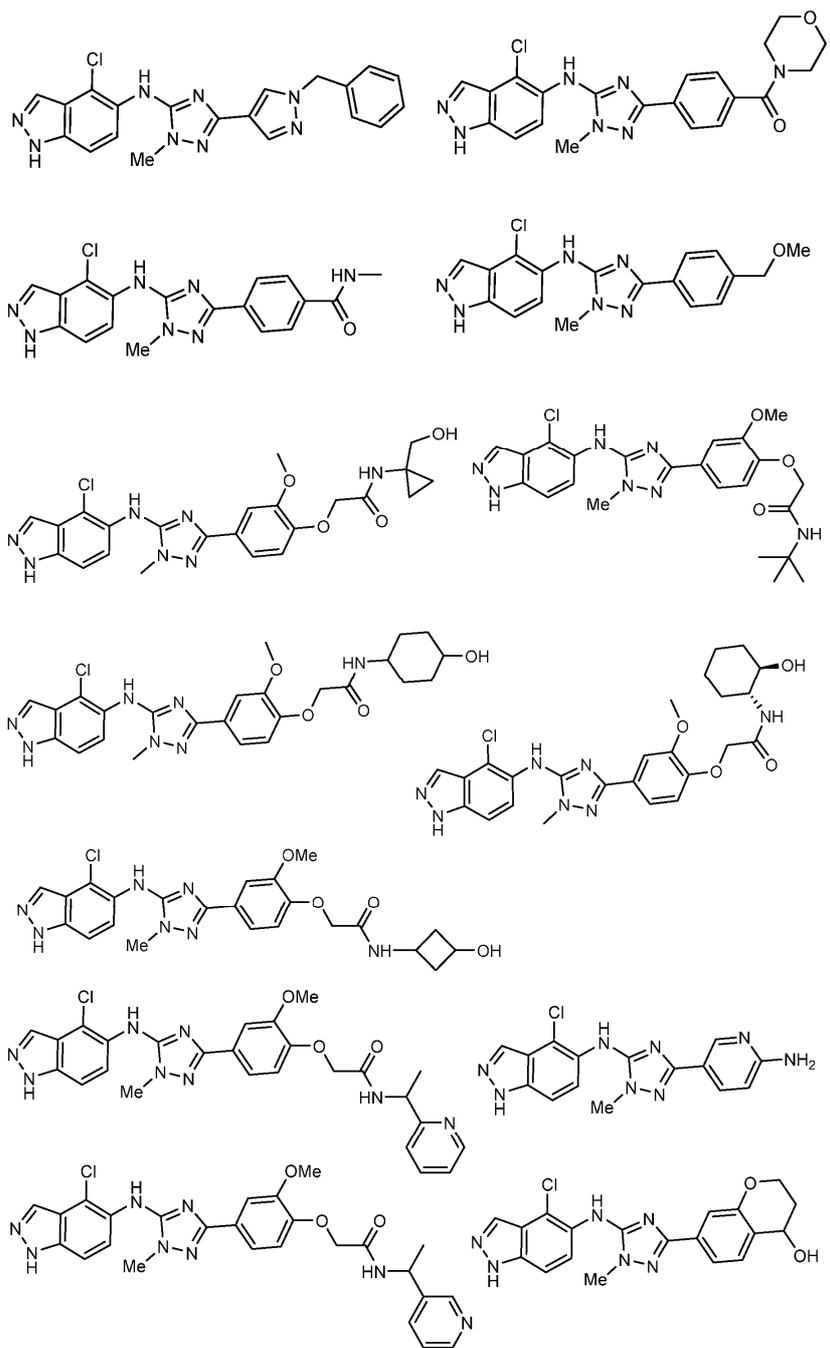


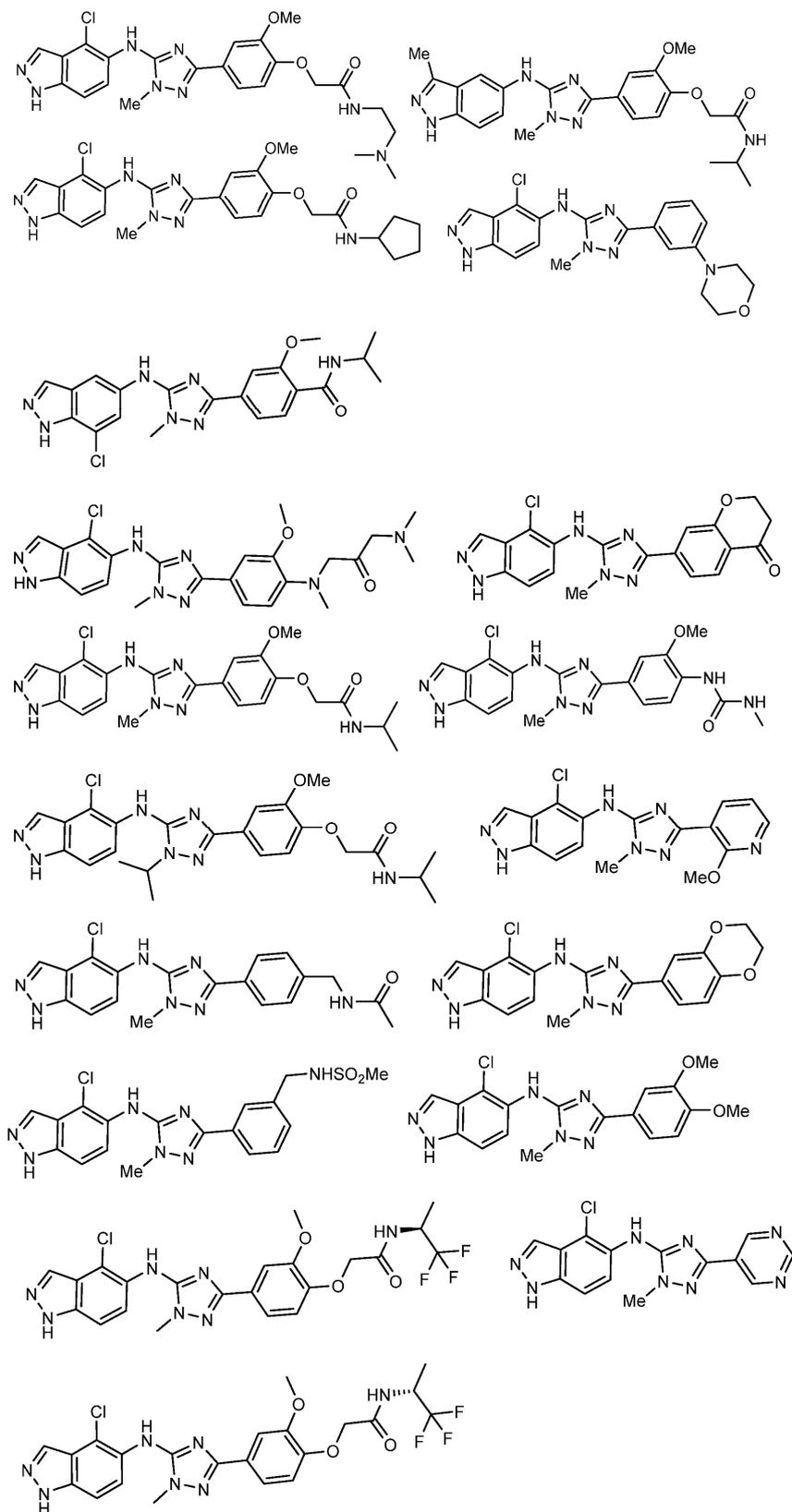


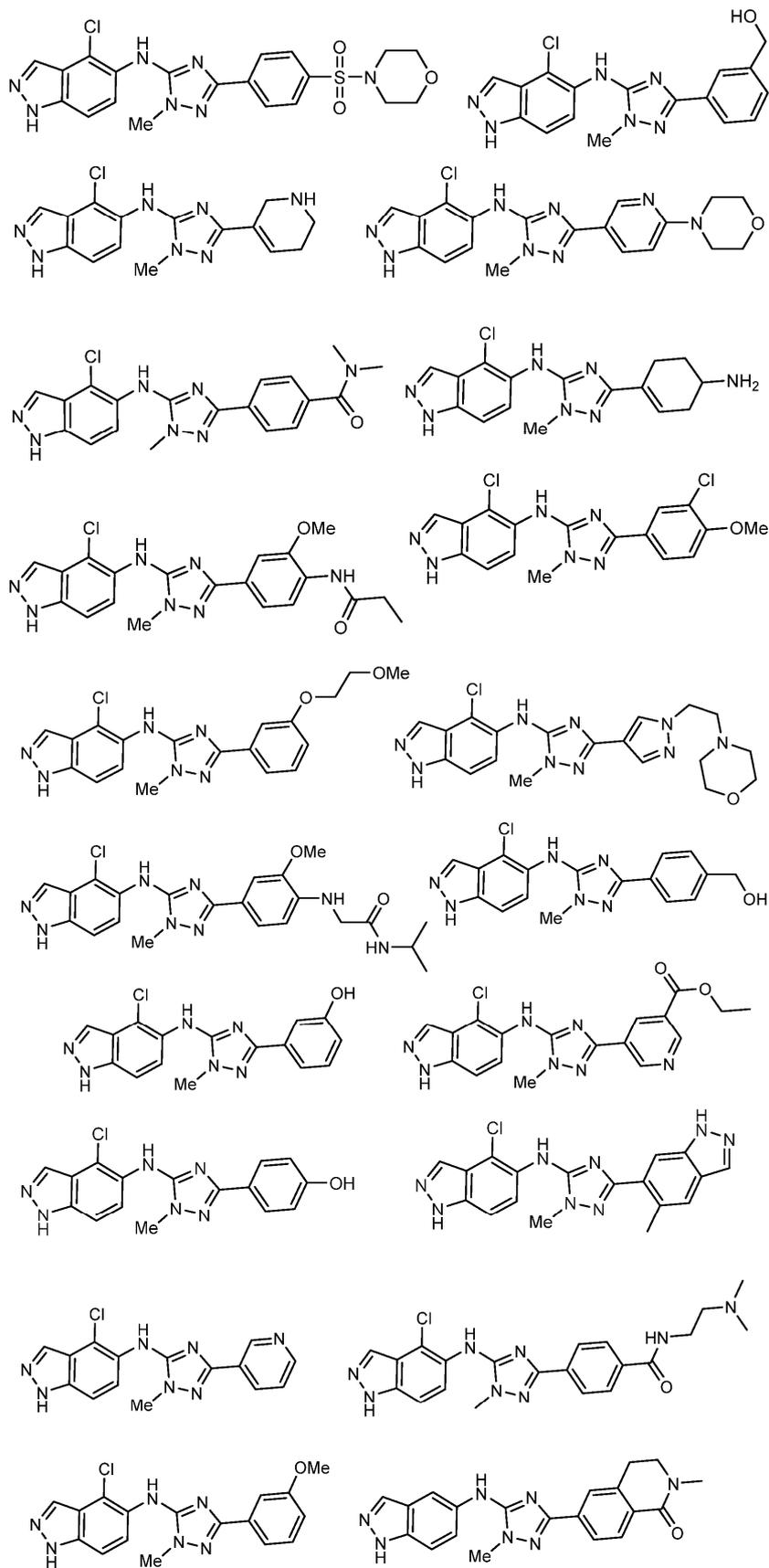
042028

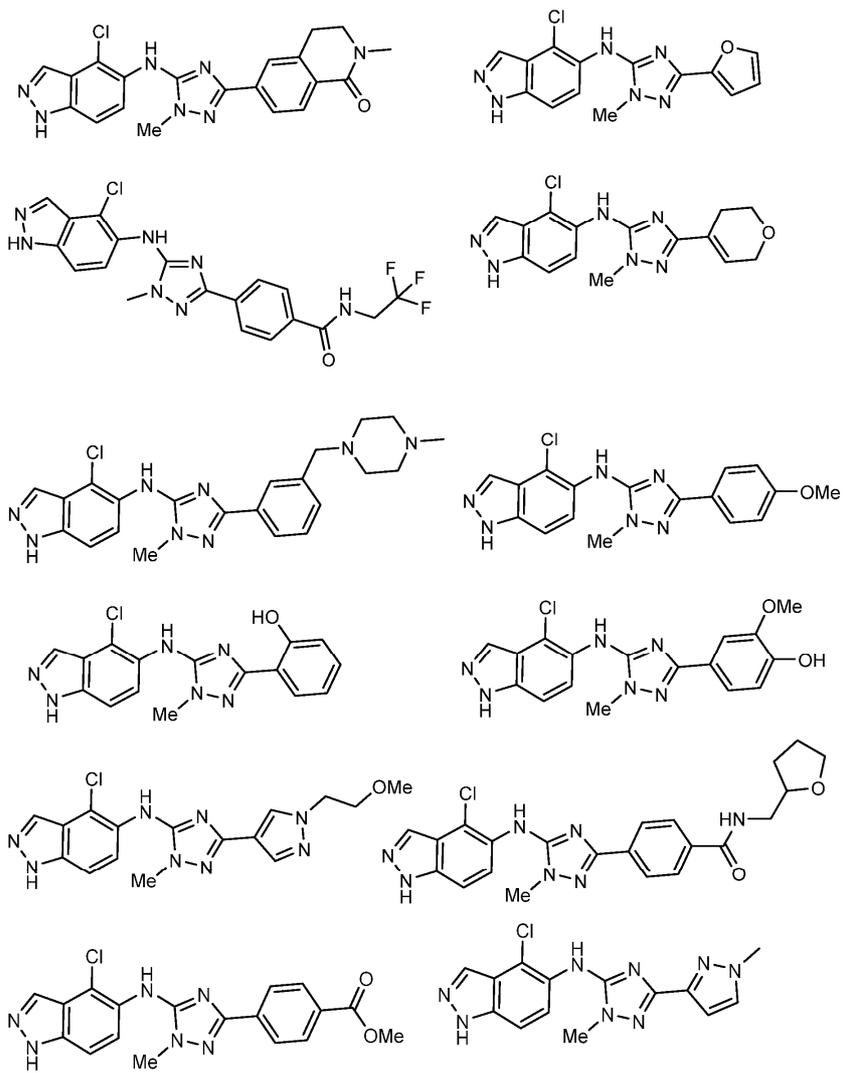


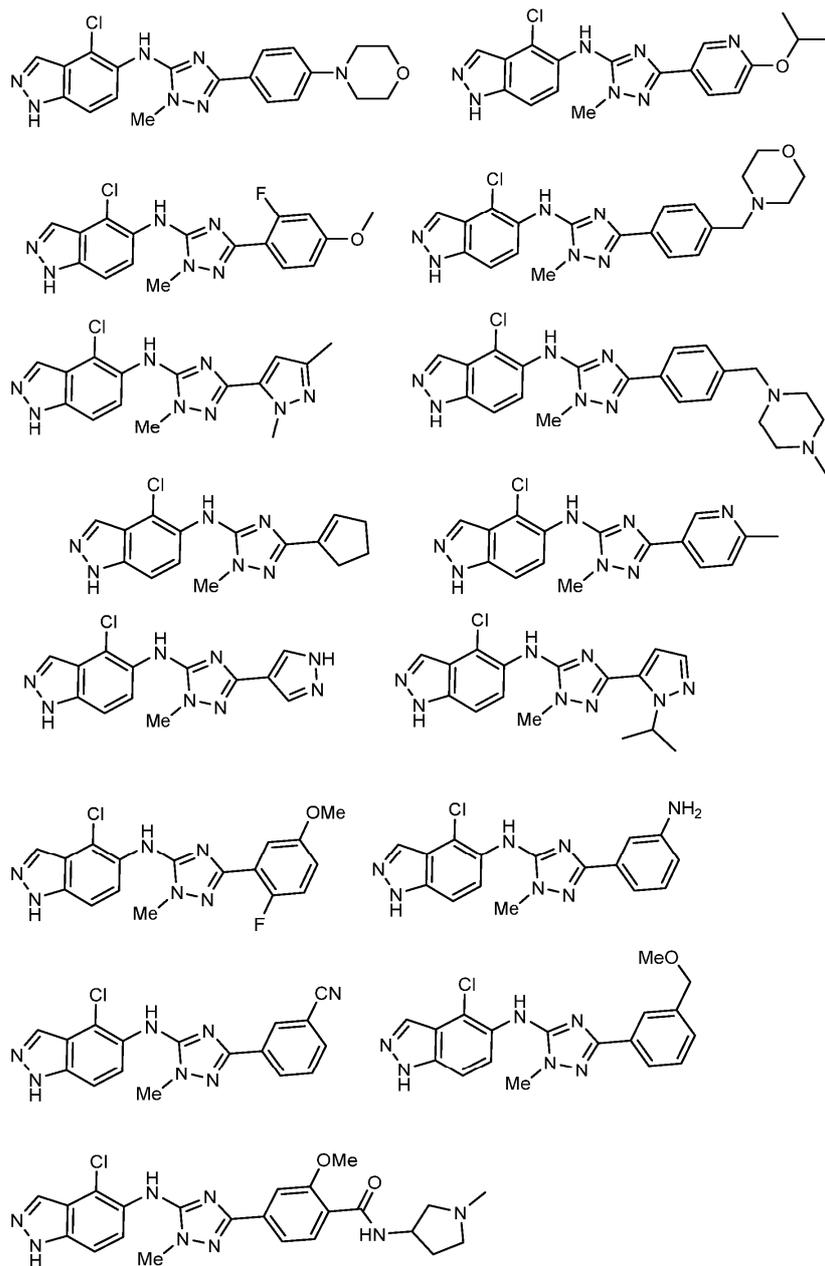


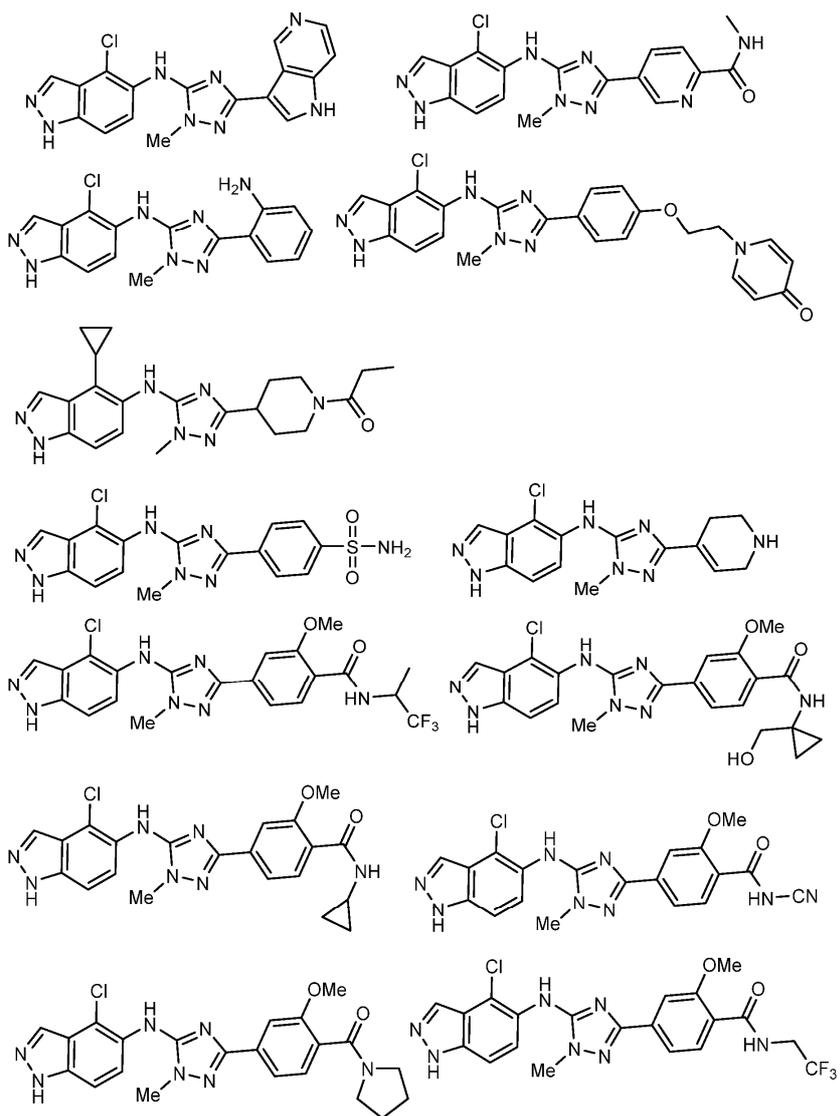


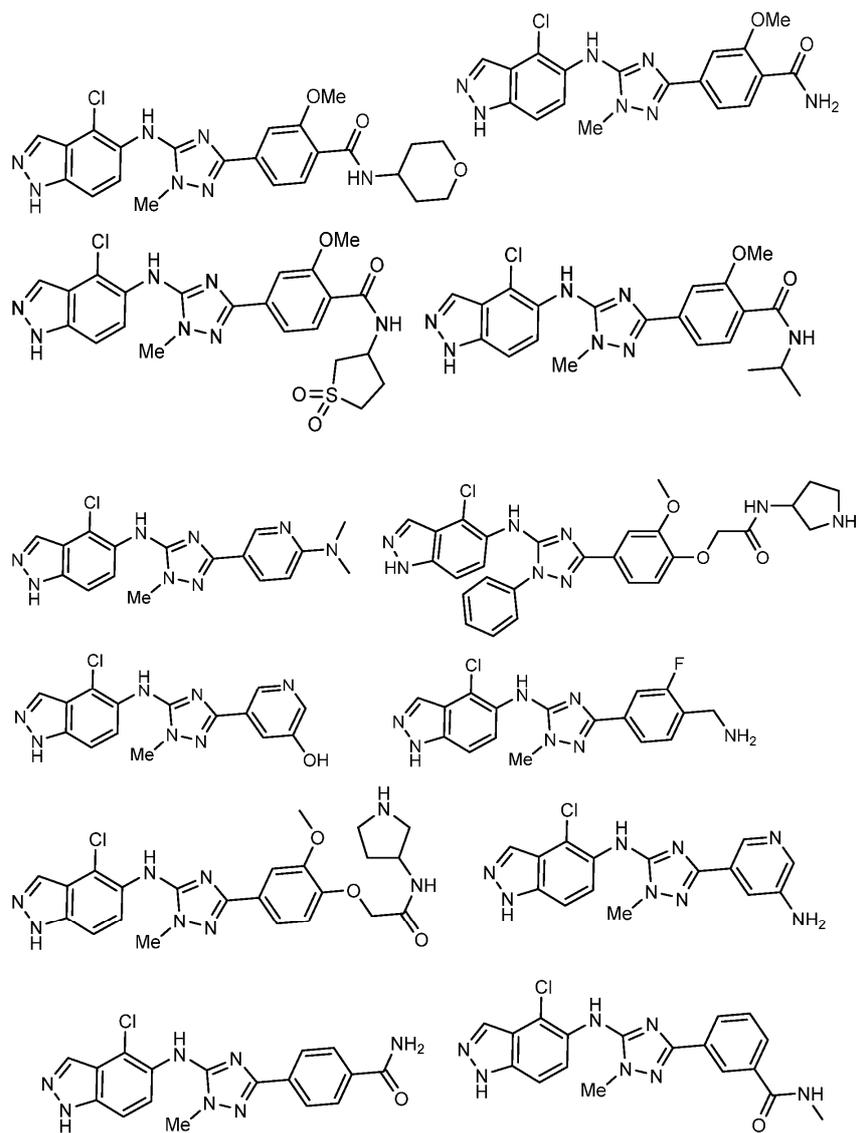


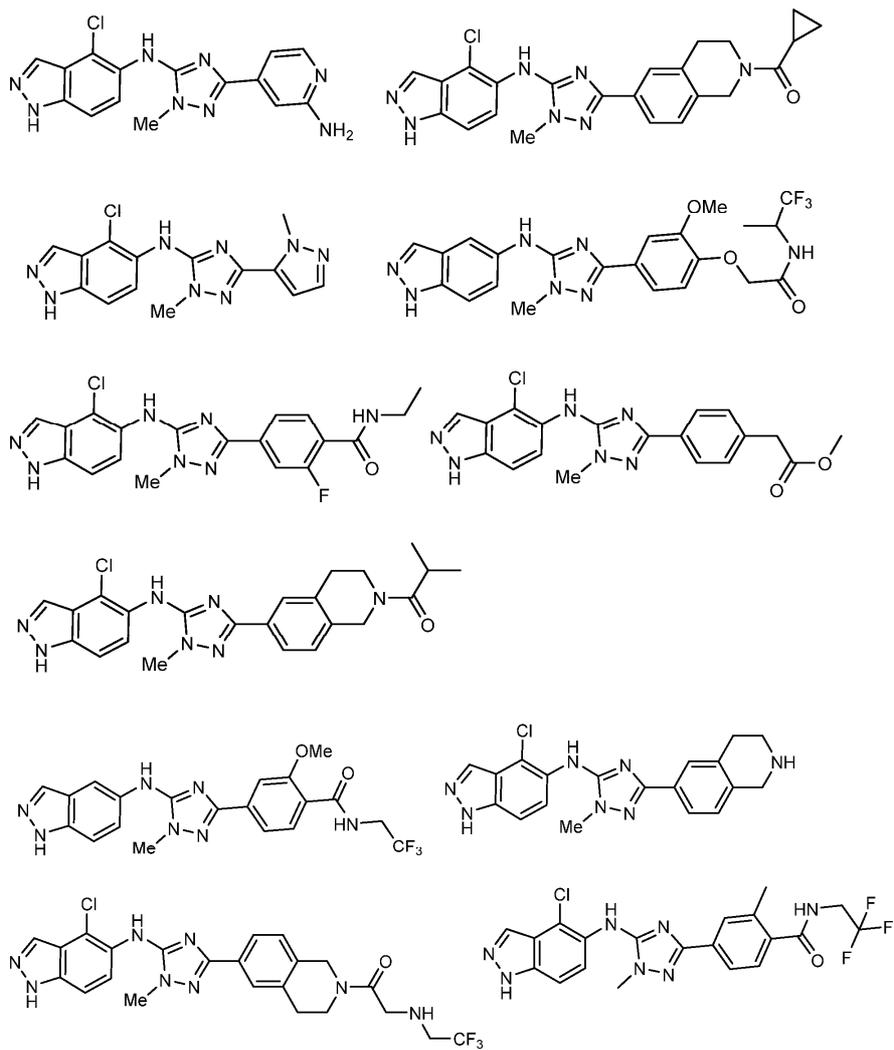


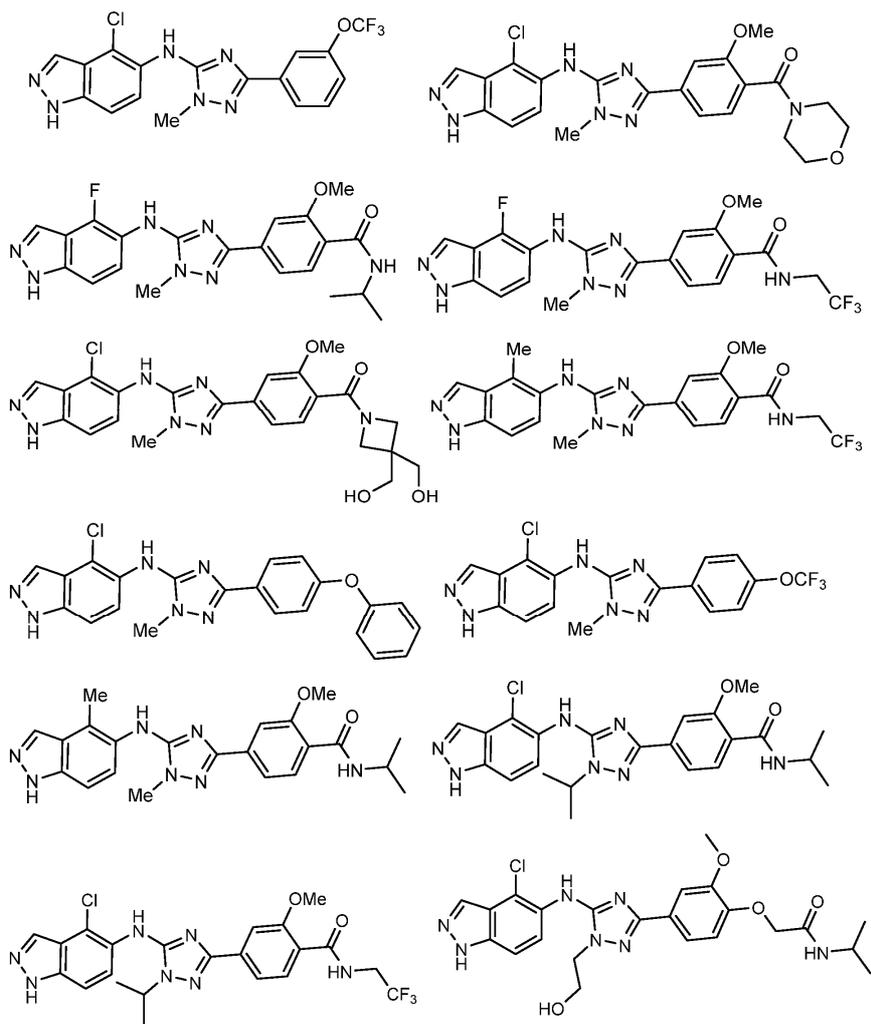


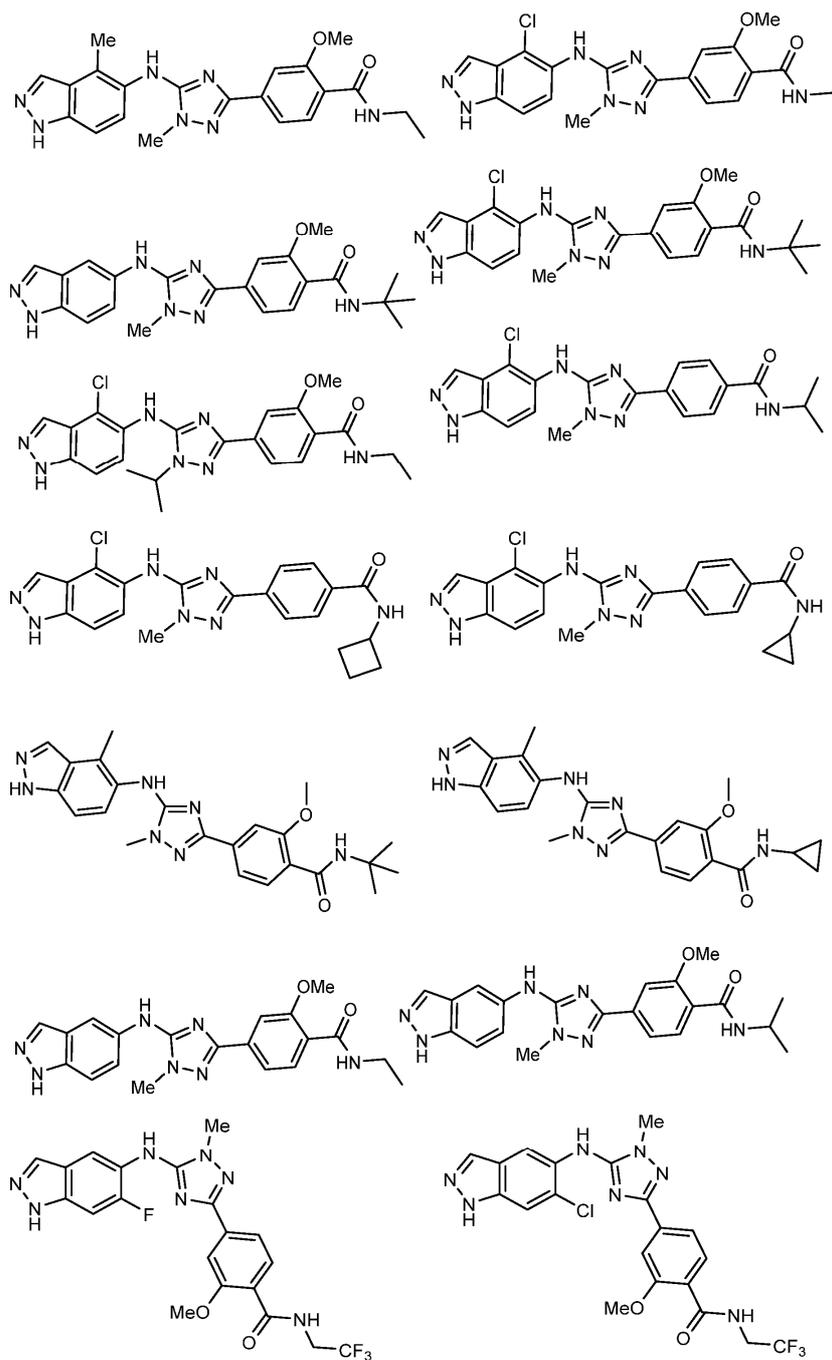


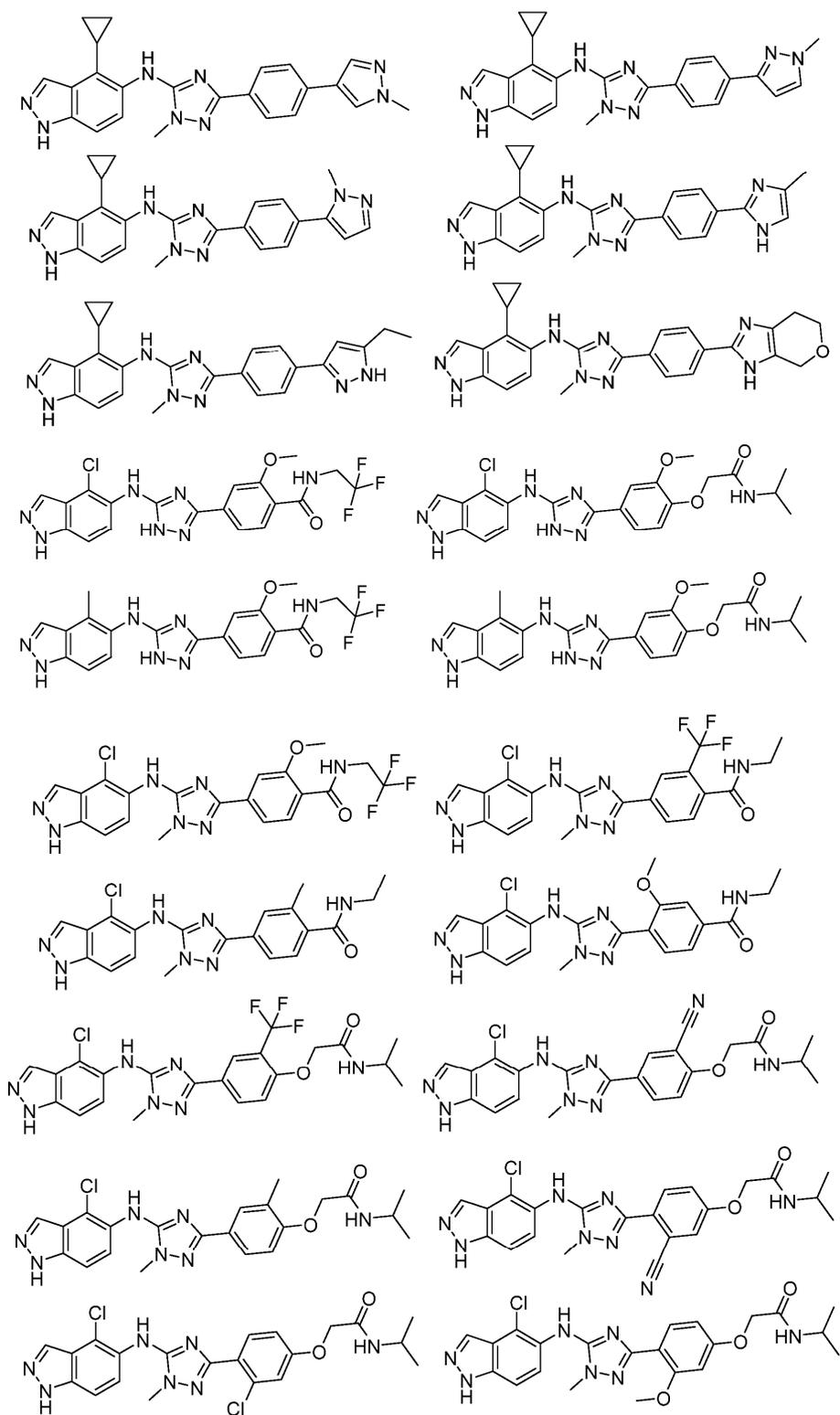


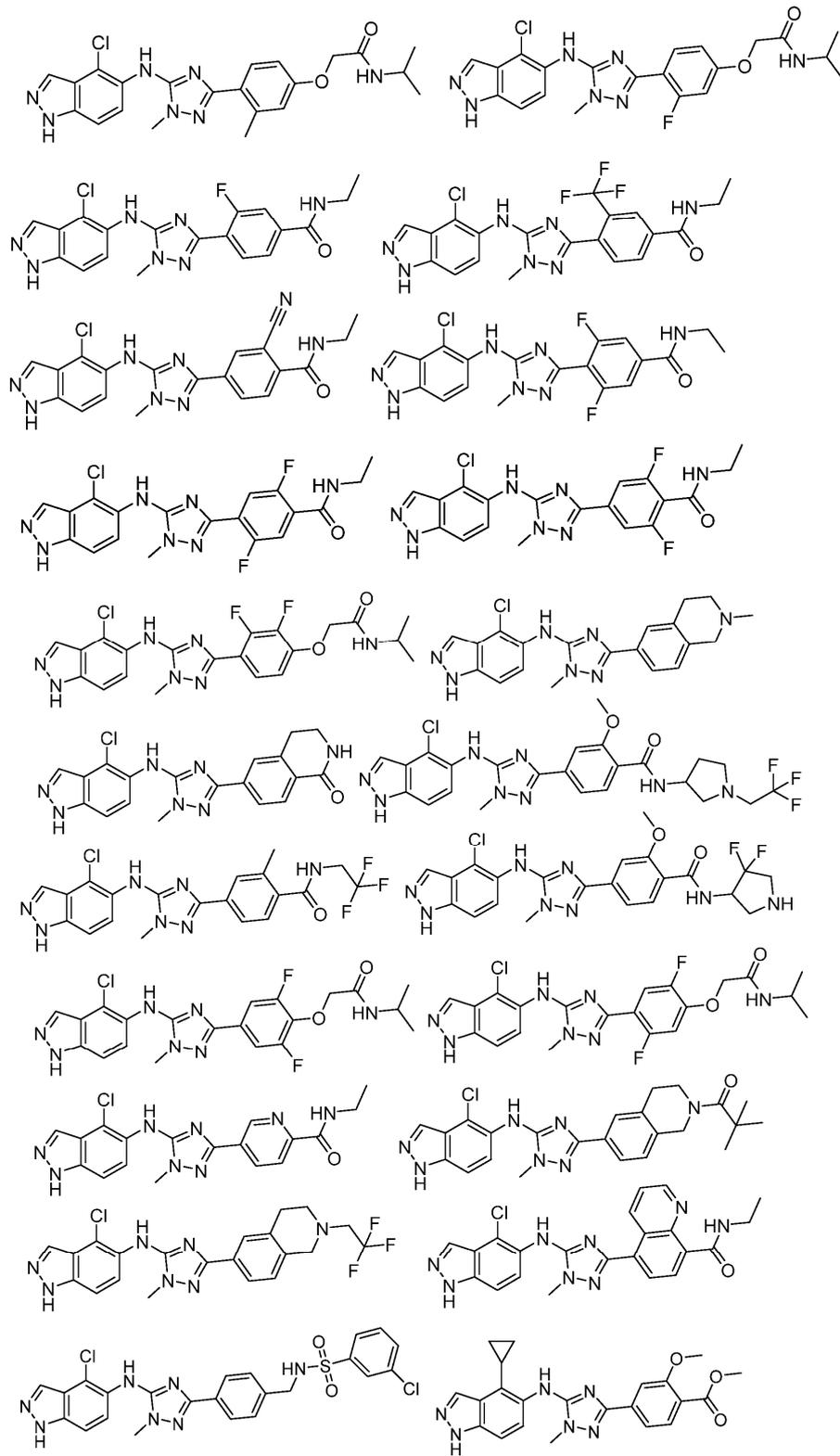


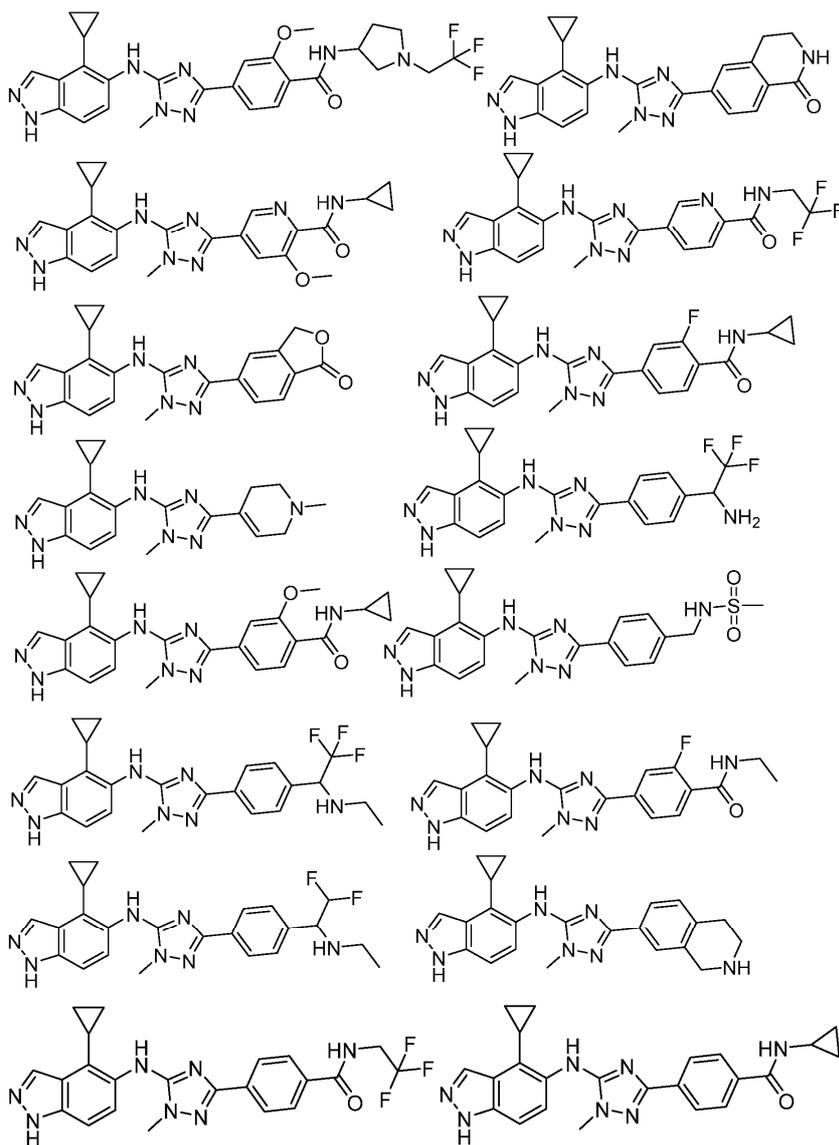


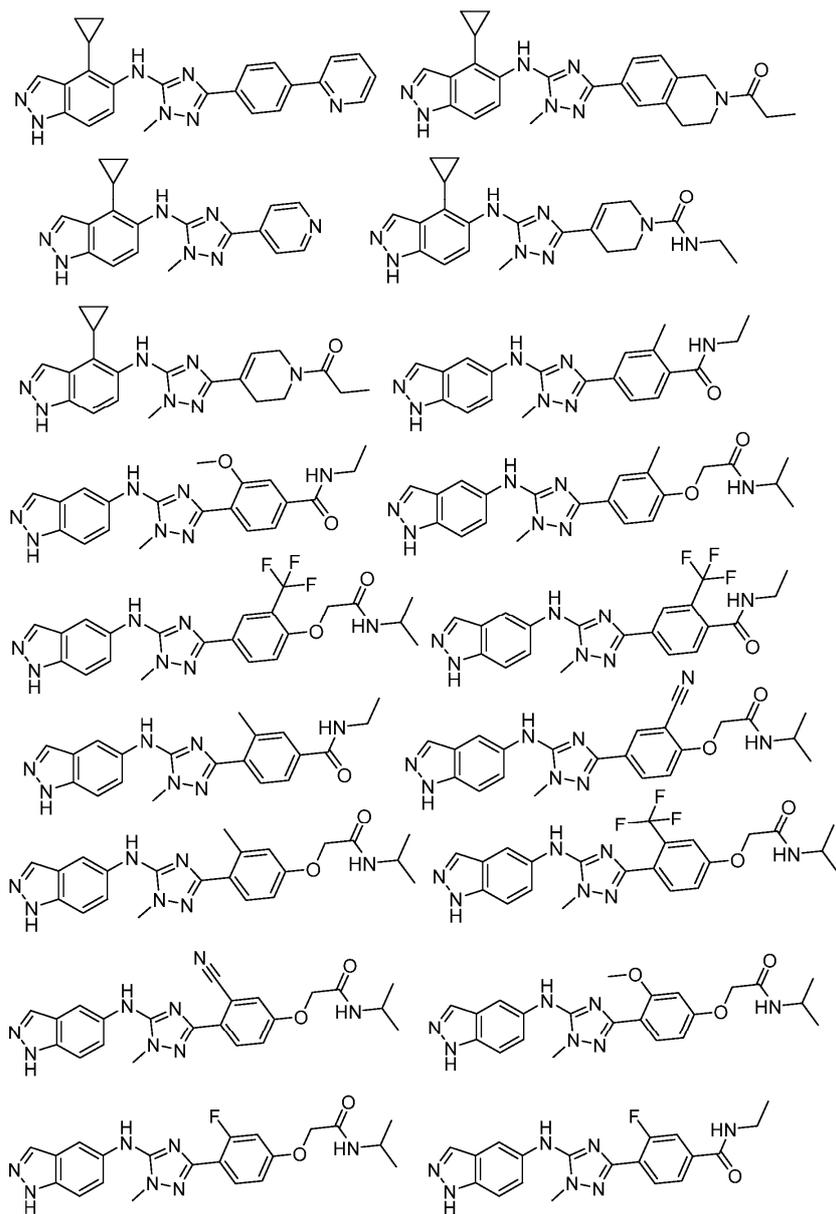


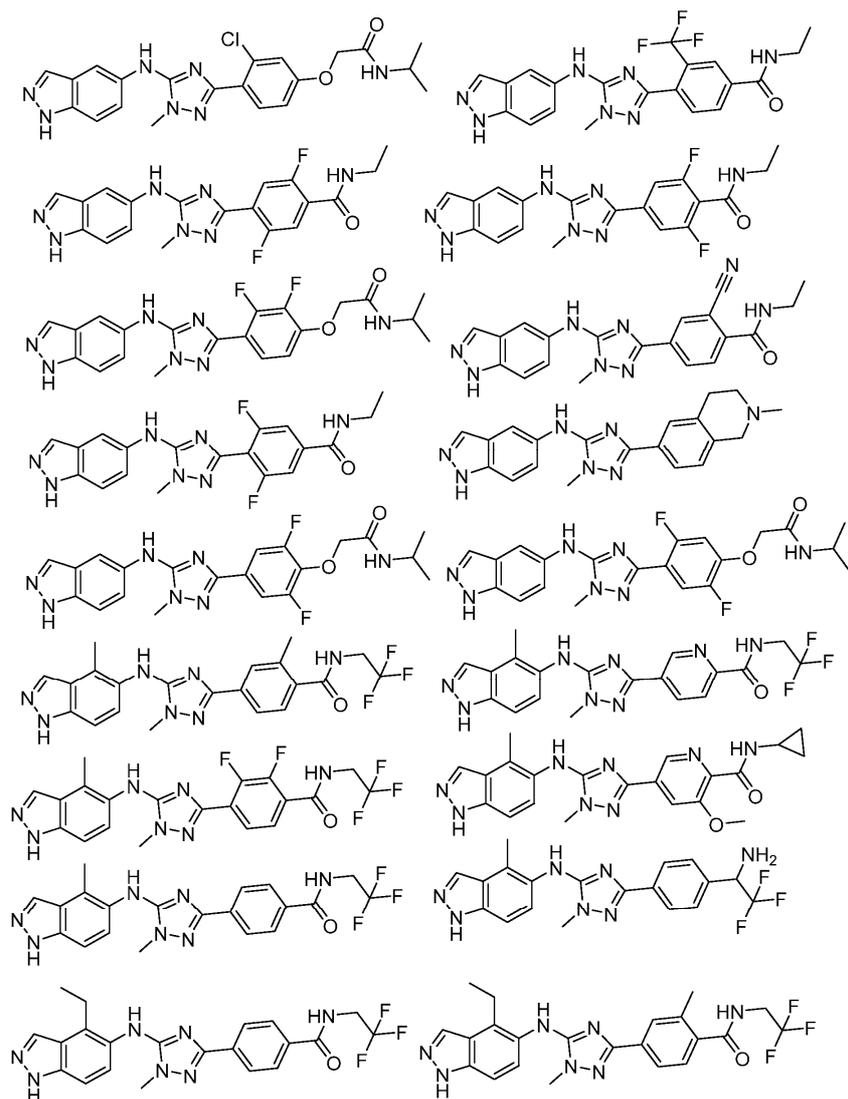


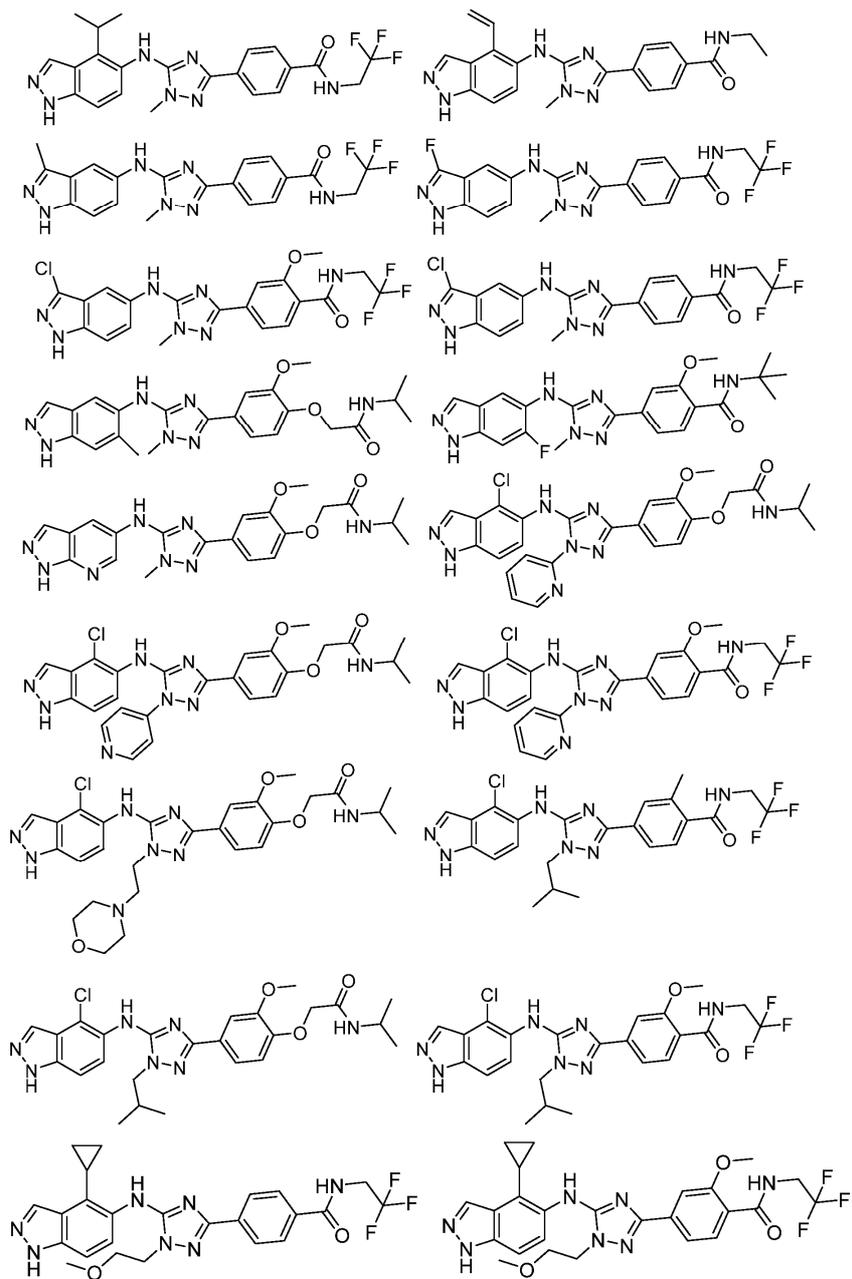


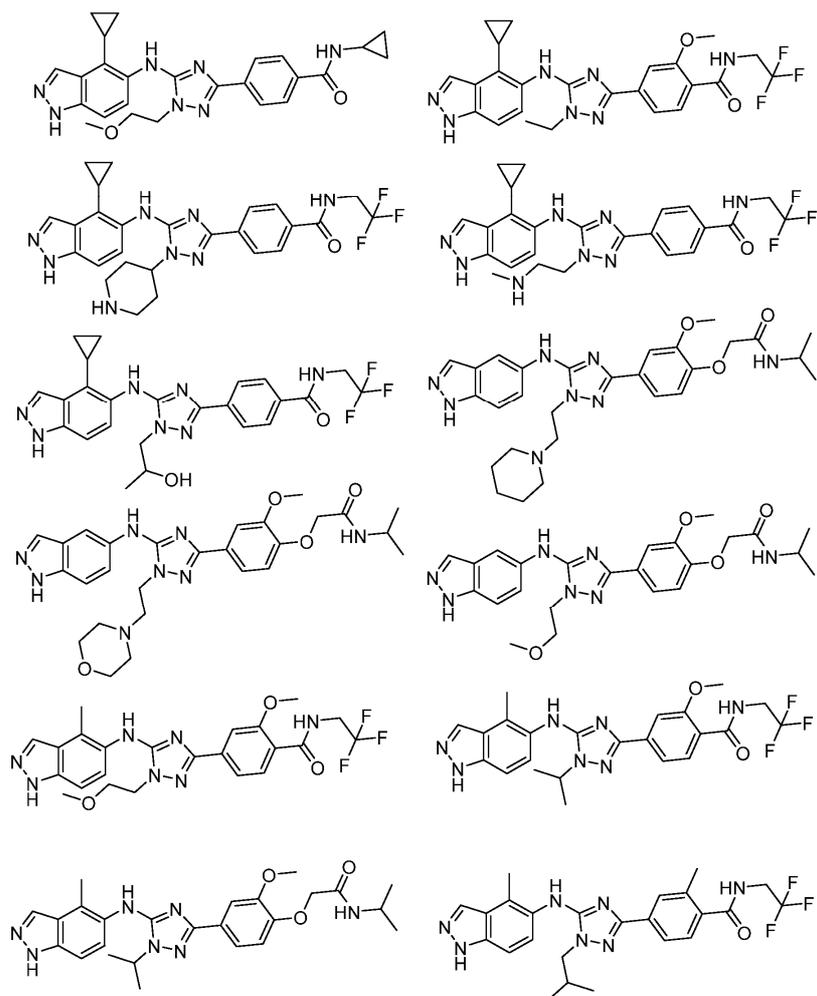


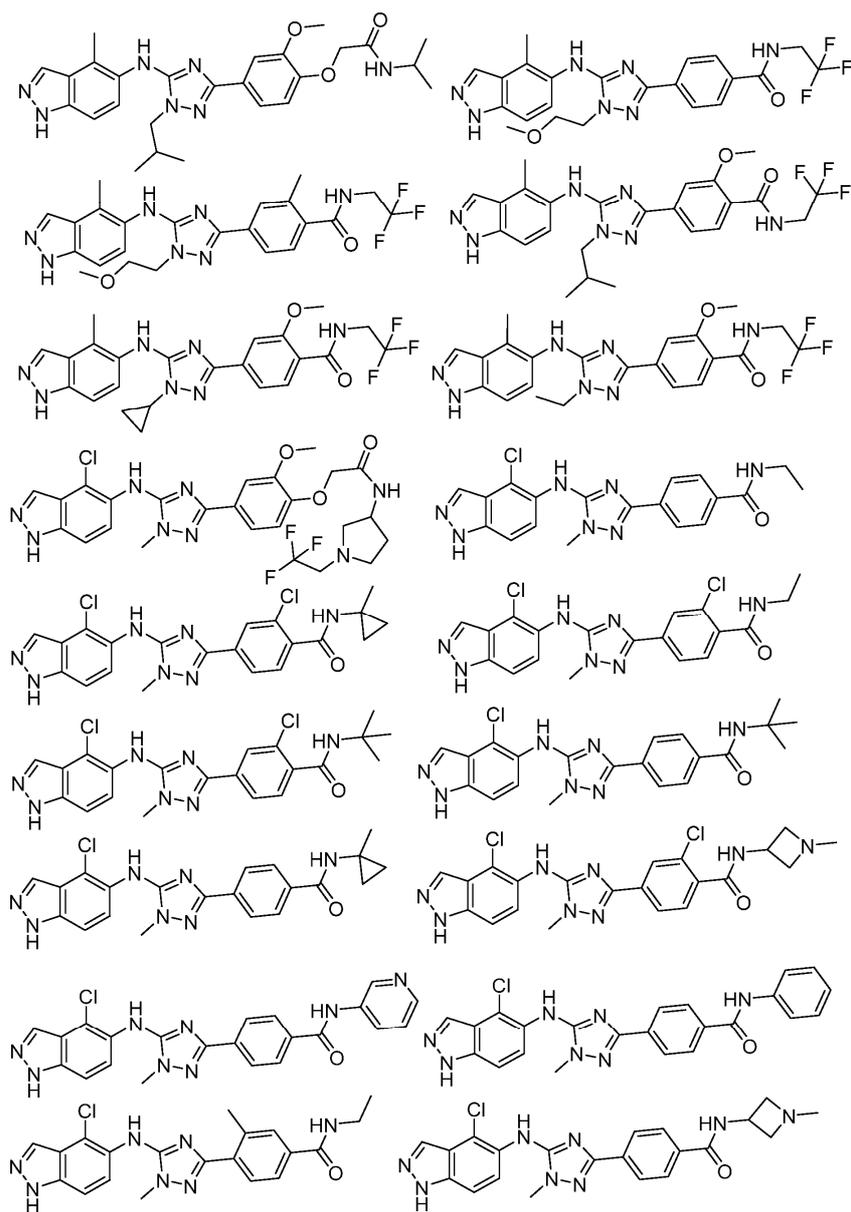


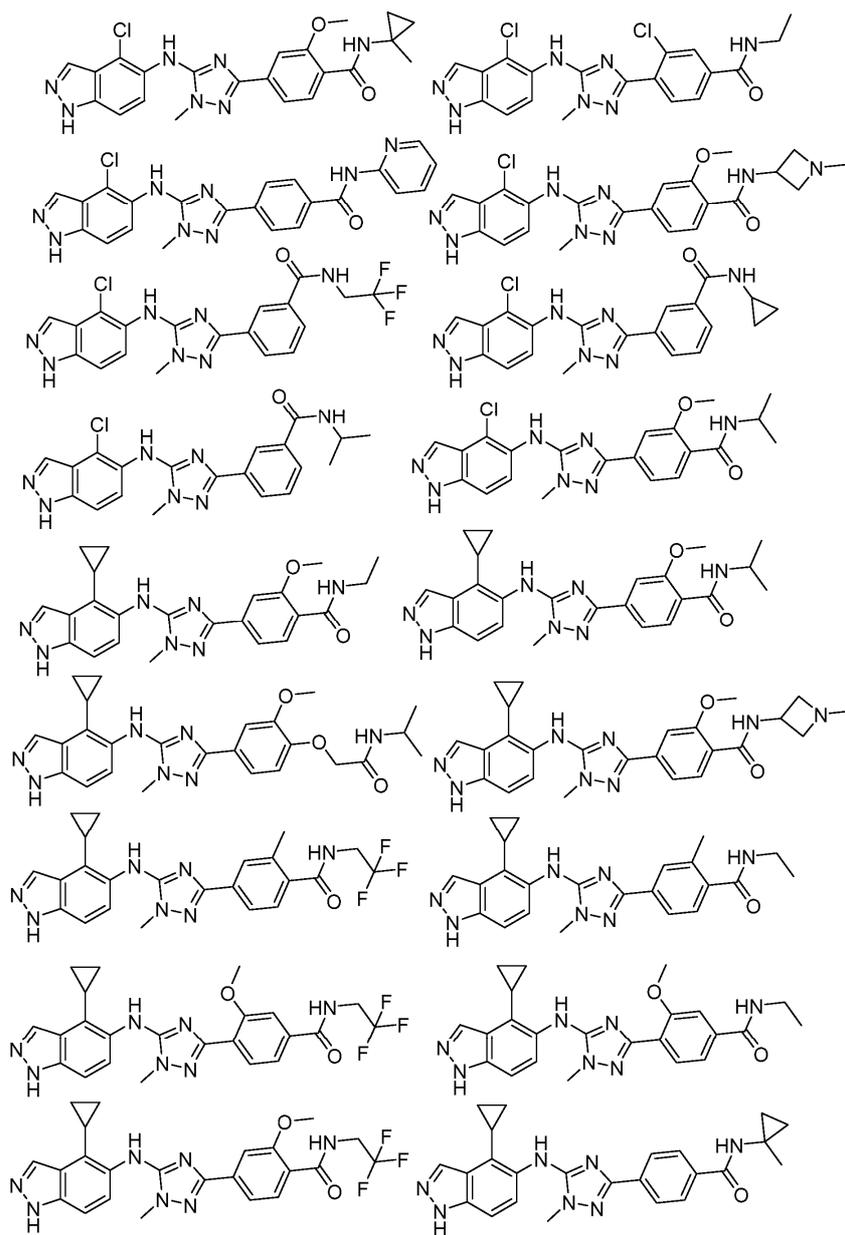


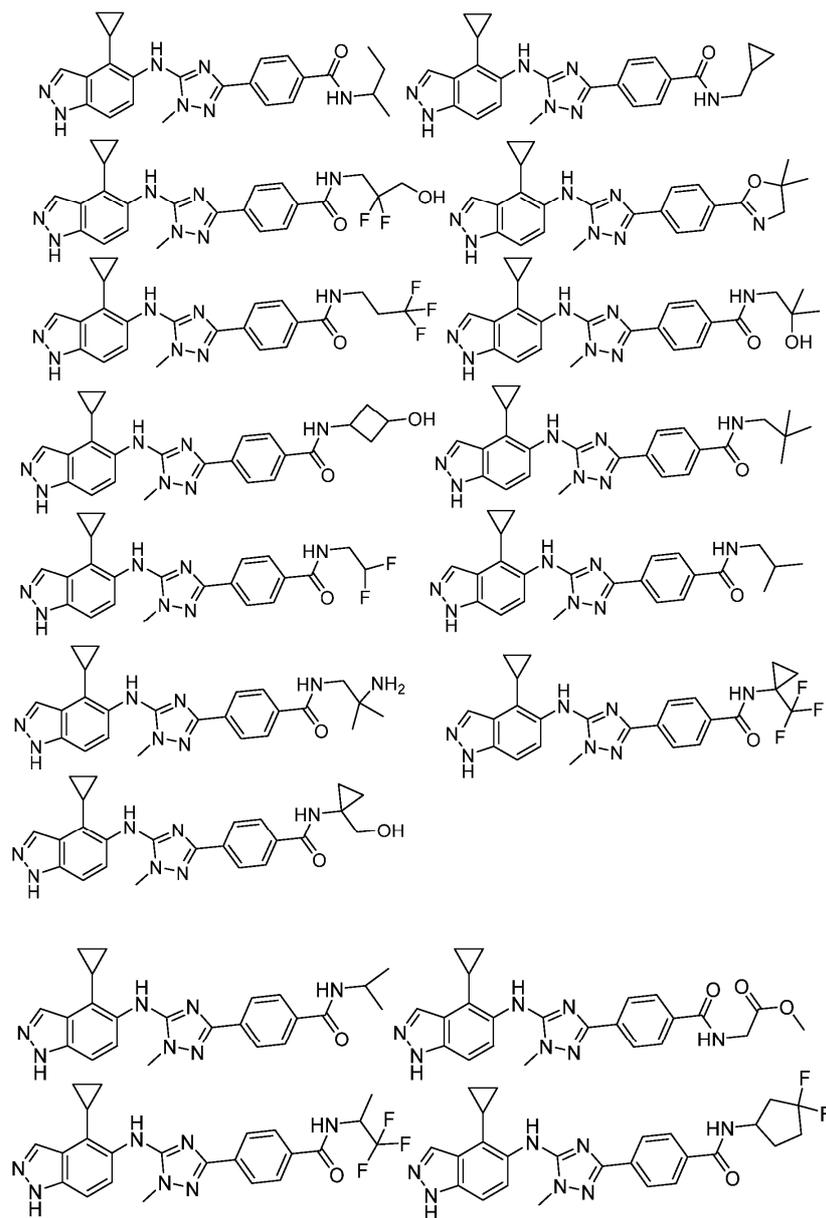


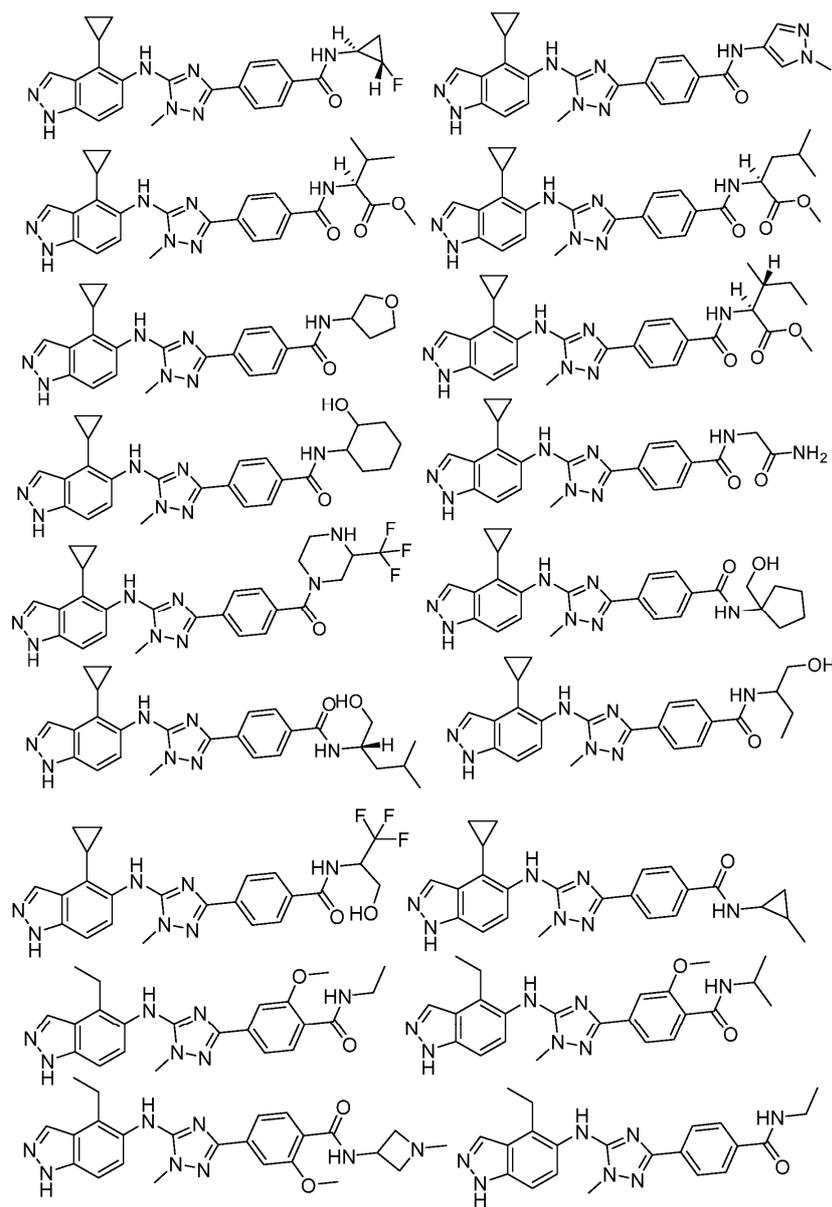


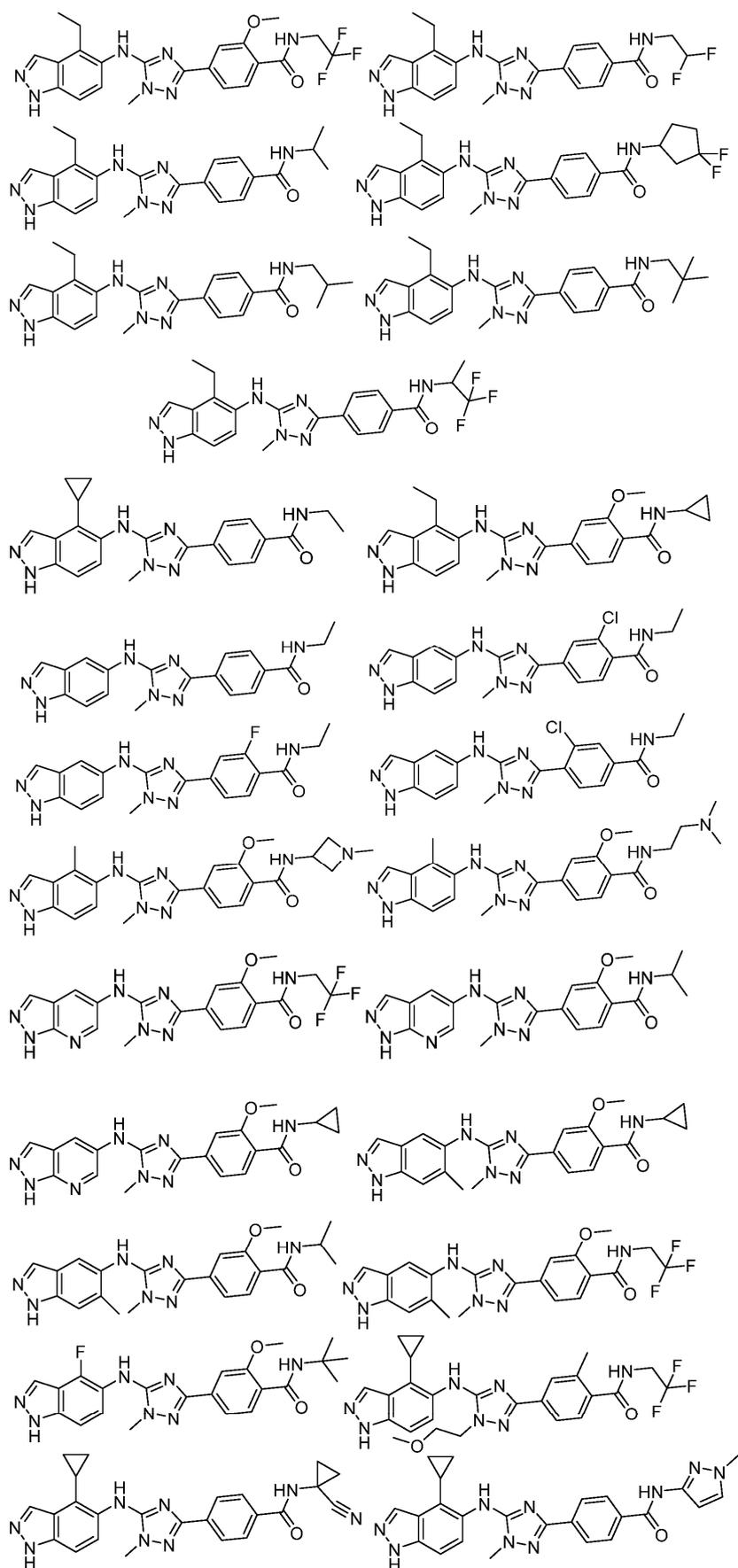


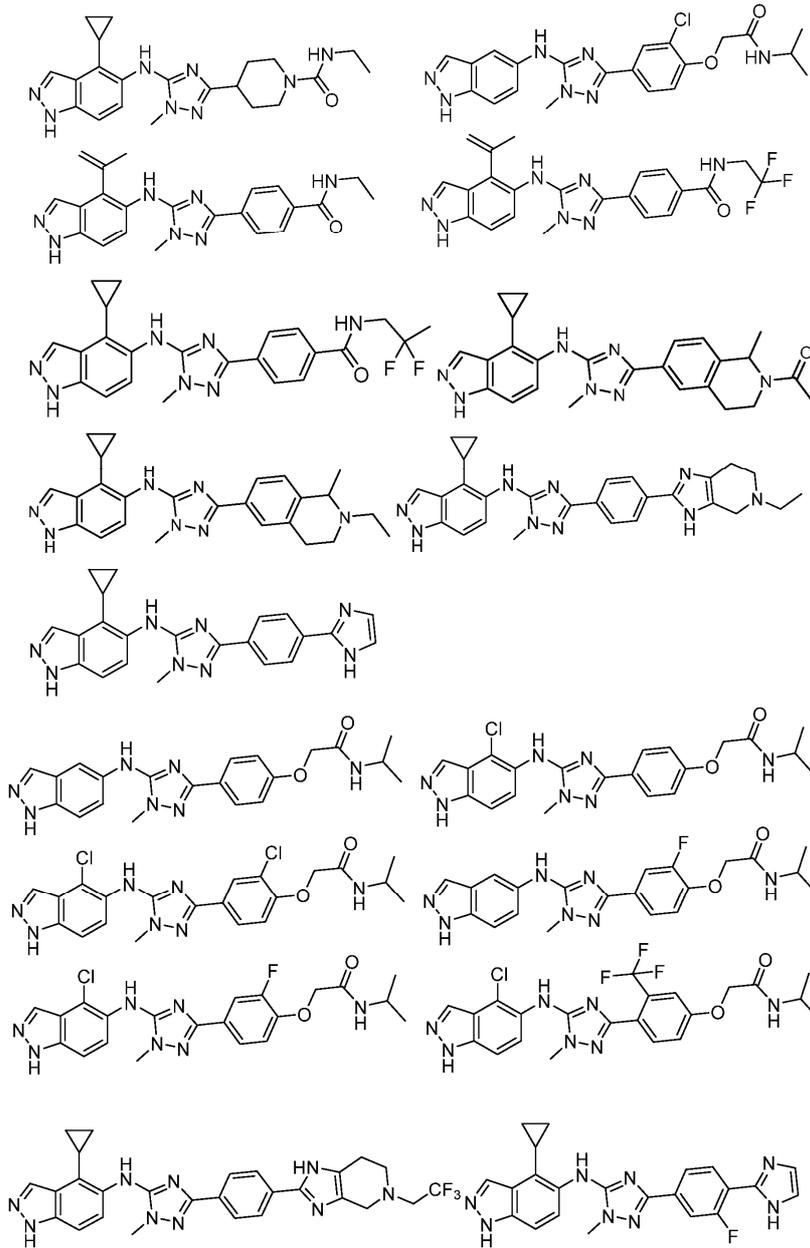












В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит дополнительный фармацевтически активный агент.

В еще одном аспекте предложено применение соединения по настоящему изобретению для лечения состояния, которое поддается лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2.

В некоторых вариантах осуществления состояние, представляет собой состояние, выбранное из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, нарушений центральной нервной системы или рака.

В некоторых вариантах осуществления состояние, поддающееся лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, выбрано из саркоидоза, склероза, первичного билиарного склероза, склерозирующего холангита, дерматита, атопического дерматита, болезни Стилла, хронической обструктивной болезни легких, болезни Гийена-Барре, болезни Грейвса, болезни Аддисона, феномена Рейно или аутоиммунного гепатита, артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, дегенеративного артрита, ревматической полимиалгии, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания суставов, системной красной волчанки, полимиозита и фибромиалгии, типов артрита включающих тендинит ахиллова сухожилия, ахондроплазию, акромегалическую артропатию, адгезивный капсулит, болезнь Стилла, развившуюся у взрослых, анзериновый бурсит, аваскулярный некроз, синдром Бехчета, биципитальный тендинит, болезнь Блаунта, бруцеллярный спондилит, бурсит, пяточный бурсит, болезнь отложения кристаллов кальция пирофосфата дигидра-

та (CPPD), болезнь отложения кристаллов, синдром Каплана, синдром запястного канала, хондрокальциноз, хондромалицию надколенника, хронический синовит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром Чарга-Стросса, синдром Когана, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, костостернальный синдром, синдром CREST, криоглобулинемию, дегенеративное заболевание сустава, дерматомиозит, диабетический пальцевой склероз, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз (DISH), дисцит, дискоидную красную волчанку, синдром лекарственной волчанки, мышечную дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпоитрена, синдром Элерса-Данлоса, энтеропатический артрит, эпикондилит, эрозивно-воспалительный остеоартрит, обусловленный физической нагрузкой компартмент-синдром, болезнь Фабри, семейную средиземноморскую лихорадку, липогранулематоз Фарбера, синдром Фелти, пятую болезнь, плоскостопие, синовит, вызванный инородным телом, болезнь Фрейберга, грибковый артрит, болезнь Гоше, гигантоклеточный артериит, гонококковый артрит, синдром Гудпасчера, гранулематозный артериит, гемартроз, гемохроматоз, пурпуру Геноха-Шенлейна, поверхностный антиген вируса гепатита В, дисплазию тазобедренного сустава, синдром Херлера, синдром гипермобильности, лейкоцитокластический васкулит, гипертрофическую остеоартропатию, иммунокомплексную болезнь, синдром соударения, артропатию Жакку, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, болезнь Кинбека, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, синдром Леша-Нихана, линейную склеродермию, липоидный дерматоартрит, синдром Лефгрена, болезнь Лайма, злокачественную синовиому, синдром Марфана, синдром медиопателлярной складки, метастатический карциноматозный артрит, смешанное заболевание соединительных тканей (MCTD), смешанную криоглобулинемию, мукополисахаридоз, множественный ретикулогистиоцитоз, множественную эпифизарную дисплазию, микоплазменный артрит, миофасциальный болевой синдром, волчанку новорожденных, нейропатическую артропатию, узловой панникулит, охроноз, локтевой бурсит, болезнь Осгуда-Шлаттера, остеоартрит, остеохондроматоз, несовершенный остеогенез, остеомаляцию, остеомиелит, остеонекроз, остеопороз, перекрестный синдром, пахидермопериостоз, болезнь Педжета кости, палиндромный ревматизм, синдром боли надколенно-бедренного сустава, синдром Пеллегрини-Штида, пигментный виллонодулярный синовит, синдром *rigiformis*, подошвенный фасцит, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, кисты подколенной ямки, тендинит задней большеберцовой кости, болезнь Потта, препателлярный бурсит, инфекцию протезированного сустава, эластическую псевдоксантому, псориазический артрит, синдром Рейно, реактивный артрит (синдром Рейтера), синдром рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующий полихондрит, задний пяточный бурсит, ревматическую лихорадку, ревматоидный васкулит, тендинит ротаторной манжеты плеча, сакроилеит, остеомиелит, вызванный сальмонеллой, саркоидоз, свинцовую подагру, остеохондроз Шейермана, склеродермию, септический артрит, серонегативный артрит, артрит, вызванный шигеллой, синдром "плечо-кисть", серповидно-клеточную артропатию, синдром Шегрена, эпифизеолиз головки бедренной кости, спинальный стеноз, спондилолиз, стафилококковый артрит, синдром Стиклера, подострую кожную волчанку, синдром Свита, хорею Сиденхема, сифилитический артрит, системную красную волчанку (SLE), артериит Такаясу, синдром тарзального канала, локоть теннисиста, синдром Титце, транзиторный остеопороз, травматический артрит, вертлужный бурсит, туберкулезный артрит, артрит при язвенном колите, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (UCTS), уртикарный васкулит, вирусный артрит, гранулематоз Вегенера, болезнь Уиппла, болезнь Вильсона, иерсениозный артрит и состояния, включающие васкуляризацию и/или воспаление, включая атеросклероз, ревматоидный артрит (RA), гемангиомы, ангиофибромы и псориаз, ангиогенных заболеваний включая ретинопатию недоношенных (ретролентальная фиброплазия), отторжение роговичного трансплантата, неоваскуляризацию роговицы, связанную с осложнениями рефракционной хирургии, неоваскуляризацию роговицы, связанную с осложнениями, вызванными контактными линзами, неоваскуляризацию роговицы, связанную с птеригиумом и рецидивирующим птеригиумом, язвенную болезнь роговицы и неспецифическое заболевание глазной поверхности, инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, миастению гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный билиарный цирроз, острый панкреатит, отторжение трансплантата, аллергическое воспаление, контактный дерматит и реакции гиперчувствительности замедленного типа, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартроз, нарушения когнитивных функций, вызванные воспалением нейронов, синдром Ослера-Вебера, рестеноз и грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, включая цитомегаловирусные инфекции.

В еще одном аспекте данного изобретения представлено применение соединения для лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

В другом аспекте данного изобретения предложен способ лечения состояния, которое поддается лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, где способ включает введение терапевтического количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

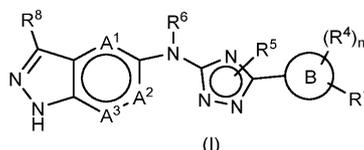
В еще одном аспекте изобретения предусматривает способ лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака, где данный способ включает введение терапевтиче-

ского количества соединения любой формулы, раскрытого в настоящем документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения по изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

### Подробное описание

В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям



где  $A^1$ ,  $A^2$  или  $A^3$  каждый независимо выбран из CH,  $CR^7$  или N;

B представляет собой 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему или 5-10-членную гетероциклическую кольцевую систему;

$R^1$  представляет собой  $L-R^2$ , где L представляет собой связь или  $-L^1-L^2-$ , где  $L^1$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$  и  $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$ , и

$L^2$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^D-$ ,  $-C(O)NR^D-$ ,  $-NR^D C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2 NR^D-$ ,  $-NR^D S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NR^D)-$ ,  $-NR^D C(O)NR^E-$ ,  $-OC(O)NR^D-$  и  $-C(O)NR^D S(O)_2-$ , и

$R^2$  выбран из H, CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-NR^F R^G$ ,  $C_{1-4}$ галоалкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного OH,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 6-членным гетероарилом,  $-(CR^H R^I)_{1-3}OR^F$ ,  $-(CR^H R^I)_{1-3}NR^F R^G$ ,  $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)OR^F$ ,  $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)NR^F R^G$ ,  $C_{3-10}$ карбоциклической кольцевой системы и 3-10-членной гетероциклической кольцевой системы, где карбоциклическая кольцевая или гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной:  $=O$ ,  $-NR^F R^G$ ,  $-C(O)R^F$ , галогеном,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ галоалкилом или  $C_{1-4}$ алкилом, замещенным  $-OR^F$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $-CN$ ,  $-OR^J$ ,  $=O$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^J$ ,  $-NR^J R^K$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^J R^K$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкилом, 3-8-членным гетероциклоалкилом и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенилом, 3-8-членным гетероциклоалкилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероарилом, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ ;

$R^6$  выбран из H и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^7$  выбран из H, галогена,  $-OR^M$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-4}$ алкенила,  $-CN$  и  $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^8$  выбран из H, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $-CN$  и  $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^9$  выбран из галогена или  $C_{1-4}$ алкила;

n имеет значения 0, 1 или 2;

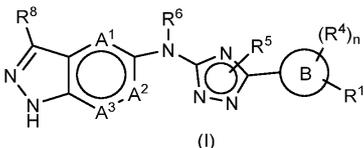
$R^A$  и  $R^B$  выбраны из H,  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{1-4}$ галоалкила, или  $R^A$  и  $R^B$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

$R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  каждый независимо выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ галоалкила;

$R^H$  и  $R^I$  каждый представляют собой H, за исключением того, что одна пара  $R^H$  и  $R^I$  на одном атоме углерода вместе с этим атомом углерода образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо; и

$R^J$ ,  $R^K$ ,  $R^L$ ,  $R^M$ ,  $R^N$  и  $R^O$  каждый независимо в каждом случае выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила.

В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям:



где  $A^1$ ,  $A^2$  или  $A^3$  каждый независимо выбран из CH,  $CR^7$  или N;

B представляет собой 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему или 5-10-членную гетероциклическую кольцевую систему;

$R^1$  представляет собой  $L-R^2$ , где L представляет собой  $-L^1-L^2-$ , где  $L^1$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$  и  $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$ , и

$L^2$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1,3}$ -,  $-O$ -,  $-NR^D$ -,  $-C(O)NR^D$ -,  $-NR^D C(O)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-OC(O)$ -,  $-C(O)$ -,  $-S(O)_2 NR^D$ -,  $-NR^D S(O)_2$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-S(O)(NR^D)$ -,  $-NR^D C(O)NR^E$ -,  $-OC(O)NR^D$ - и  $-C(O)NR^D S(O)_2$ -, и

$R^2$  выбран из H, CN,  $C_{1,6}$ алкила,  $C_{1,6}$ галоалкила,  $C_{1,6}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{1,6}$ алкила, замещенного  $-NR^F R^G$ ,  $C_{3,8}$ циклоалкила, замещенного OH,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного 6-членным гетероариллом,  $-(CR^H R^I)_{1,3} OR^F$ ,  $-(CR^H R^I)_{1,3} NR^F R^G$ ,  $C_{3,10}$ карбоциклической кольцевой системы и 3-10-членной гетероциклической кольцевой системы, где карбоциклическая кольцевая или гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной:  $=O$ ,  $-NR^F R^G$ , галогеном,  $C_{1,4}$ алкилом или  $C_{1,4}$ алкилом, замещенным  $-OR^F$ ;

$R^4$  выбран из галогена,  $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,6}$ галоалкила,  $-CN$ ,  $-OR^J$ ,  $=O$ ,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного  $-OR^J$ ,  $-NR^J R^K$ ,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного  $-NR^J R^K$ ,  $C_{3,8}$ циклоалкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного  $C_{3,8}$ циклоалкилом, 3-8-членного гетероциклоалкила и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{3,8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенилом, 3-8-членного гетероциклоалкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного  $C_{3,8}$ циклоалкилом,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероариллом, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ ;

$R^6$  выбран из H и  $C_{1,4}$ алкила;

$R^7$  выбран из H, галогена,  $-OR^M$ ,  $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,6}$ галоалкила,  $-CN$  и  $C_{3,8}$ циклоалкила;

$R^8$  выбран из H, галогена,  $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,6}$ галоалкила,  $-CN$  и  $C_{3,8}$ циклоалкила;

$R^9$  выбран из галогена или  $C_{1,4}$ алкила;

$n$  имеет значения 0, 1 или 2;

$R^A$  и  $R^B$  выбраны из H,  $C_{1,4}$ алкила или  $C_{1,4}$ галоалкила, или  $R^A$  и  $R^B$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

$R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  каждый независимо выбран из H и  $C_{1,4}$ алкила;

$R^H$  и  $R^I$  каждый представляют собой H, за исключением того, что одна пара  $R^H$  и  $R^I$  на одном атоме углерода вместе с этим атомом углерода образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо; и

$R^J$ ,  $R^K$ ,  $R^L$  и  $R^M$  каждый независимо в каждом случае выбран из H или  $C_{1,4}$ алкила.

В вариантах осуществления  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  каждый независимо выбран из C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-i-Pr, C-циклопропила, C-CN, C-CF<sub>3</sub> или N. Необязательно, по меньшей мере, два из  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  представляют собой C-H.

В вариантах осуществления  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  каждый независимо выбран из C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-i-Pr, C-циклопропила, C-этилена, C-пропенила, C-CN, C-CF<sub>3</sub> или N. Необязательно, по меньшей мере, два из  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  представляют собой C-H.

В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-H, C-Cl, C-F, C-этилен, C-пропенил, или C-Me. В вариантах осуществления  $A^2$  представляет собой C-H или C-F. В вариантах осуществления  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления

$A^1$  представляет собой C-H, C-Cl, C-F, C-этилен, C-пропенил, или C-Me;

$A^2$  представляет собой C-H или C-F; и

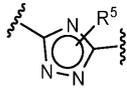
$A^3$  представляет собой C-H.

В вариантах осуществления  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  каждый представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-Cl,  $A^2$  представляет собой C-H, и  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-F,  $A^2$  представляет собой C-H, и  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-Me,  $A^2$  представляет собой C-H, и  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-H,  $A^2$  представляет собой C-F, и  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-этилен,  $A^2$  представляет собой C-H, и  $A^3$  представляет собой C-H. В вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой C-пропенил,  $A^2$  представляет собой C-H, и  $A^3$  представляет собой C-H.

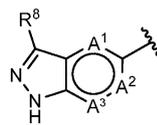
Соответственно,  $R^7$  может представлять собой H, Cl, F, CN, метил, этил, изопропил, этил, пропенил, трифторметил или циклопропил. В вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой H, Cl, F, CN, метил, этил или циклопропил.

$R^8$  может представлять собой H, Cl, F, CN или Me. В вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой H или метил.

В вариантах осуществления  $R^6$  выбран из H или метила. Предпочтительно,  $R^6$  представляет собой H.

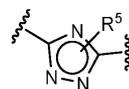
Как известно специалисту, и во избежание неопределенности, структура  представляет собой ароматическое 5-членное кольцо, где один из атомов азота в кольце замещен  $R^5$ . Как известно спе-

циалисту, и во избежание неопределенности, структура

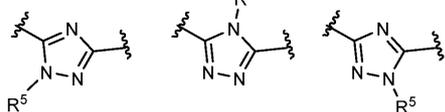


представляет собой бициклическую группу с 5-членным и 6-членным кольцом, где 6-членное кольцо представляет собой ароматическое кольцо.

В вариантах осуществления



представляет собой:

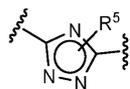


В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероариллом, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ .

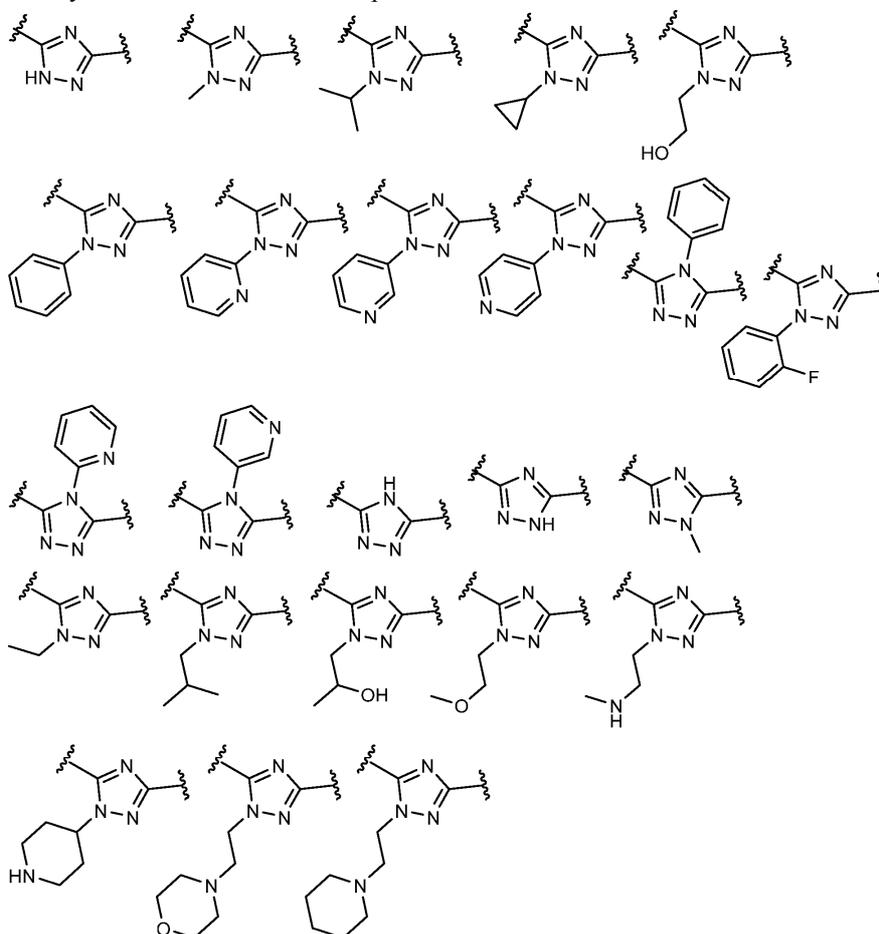
В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероариллом, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ . Необязательно,  $R^5$  выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила. Необязательно,  $R^L$  независимо в каждом случае выбран из H или метила.

В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H, метила, этила, изобутила, изопропила, изопропанола, циклопропила,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ , фенила, фторфенила, пиридила, пиперидила, этила, замещенного морфолином, и этила, замещенного пиперидином. Необязательно,  $R^5$  может быть выбран из H или метила.

В вариантах осуществления



представляет собой:



В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,

$C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенолом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероарилом, где фенольная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ .

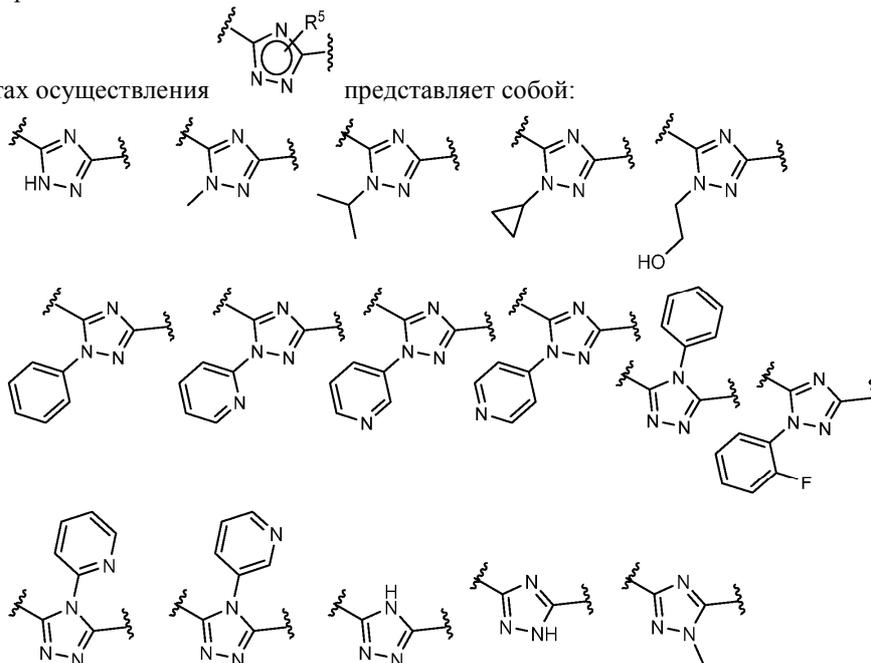
В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенолом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероарилом, где фенольная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ . Не обязательно,  $R^5$  выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила.

В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H, метила, изопропила, циклопропила,  $-CH_2CH_2OH$ , фенола, фторфенола и пиридила. Не обязательно,  $R^5$  может быть выбран из H или метила.

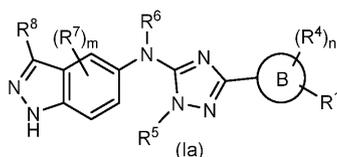
В предпочтительных вариантах осуществления обязательно представляет собой метил.



В вариантах осуществления обязательно представляет собой:

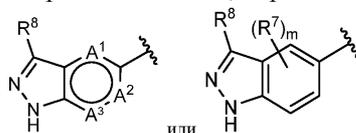


В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (Ia)

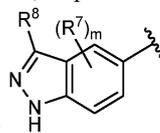


где  $m$  имеет значение 1 или 2. Предпочтительно,  $m$  равно 1.

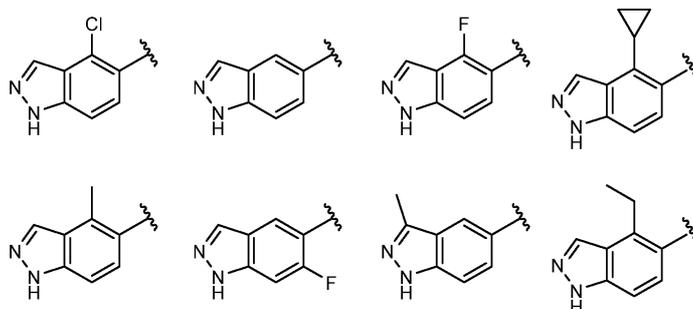
В вариантах осуществления

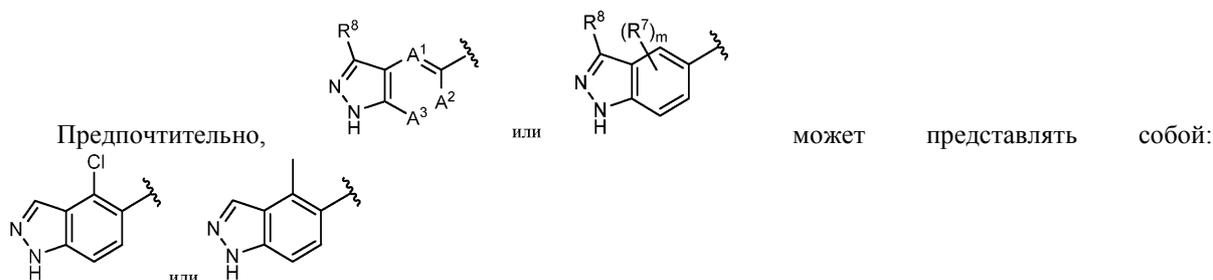


или



может представлять собой:





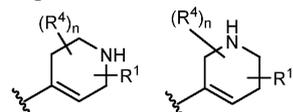
Любое обсуждение формулы (I) в этом изобретении может в равной степени относиться к соединению формулы (Ia).

В может быть выбран из 5- или 6-членного карбоциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным, 9- или 10-членной карбоциклической бициклической кольцевой системы, или 9- или 10-членной гетероциклической бициклической кольцевой системы, где бициклическая кольцевая система является либо ароматической, либо одно из колец в бициклической кольцевой системе является ароматическим или ненасыщенным, а другое кольцо является насыщенным.

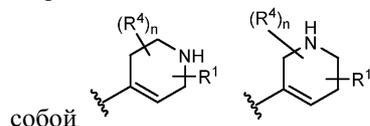
В может быть выбран из 5- или 6-членного карбоциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным. В может быть выбран из 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным. В может быть выбран из 9- или 10-членной карбоциклической бициклической кольцевой системы где бициклическая кольцевая система является либо ароматической, либо одно из колец в бициклической кольцевой системе является ароматическим или ненасыщенным, а другое кольцо является насыщенным. В может быть выбран из 9- или 10-членной гетероциклической бициклической кольцевой системы, где бициклическая кольцевая система является либо ароматической, либо одно из колец в бициклической кольцевой системе является ароматическим или ненасыщенным, а другое кольцо является насыщенным.

В предпочтительном варианте осуществления В выбран из 6-членного карбоциклического кольца (необязательно, где данное кольцо является ароматическим или ненасыщенным) или 10-членной гетероциклической конденсированной бициклической кольцевой системы (необязательно, где одно из колец является ароматическим).

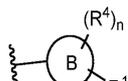
В вариантах осуществления В выбран из фенила, пиразола, пиридила, пиперидила, азаиндола, изоиндолина, тетрагидроизохинолина, тетрагидроизохинолона, фурана, индазола, бензпиразола, пиримидина, пиридона, тетрагидропиридина, дигидропирана, циклопентена, циклогексенила, хромана, хроманона, бензодиоксана, тетрагидронафталина, дигидробензоксазина, бензоморфолина, тетрагидрохинолина, нафтиридина, хинолина, изохинолина и дигидроизобензофурана, или В представляет собой

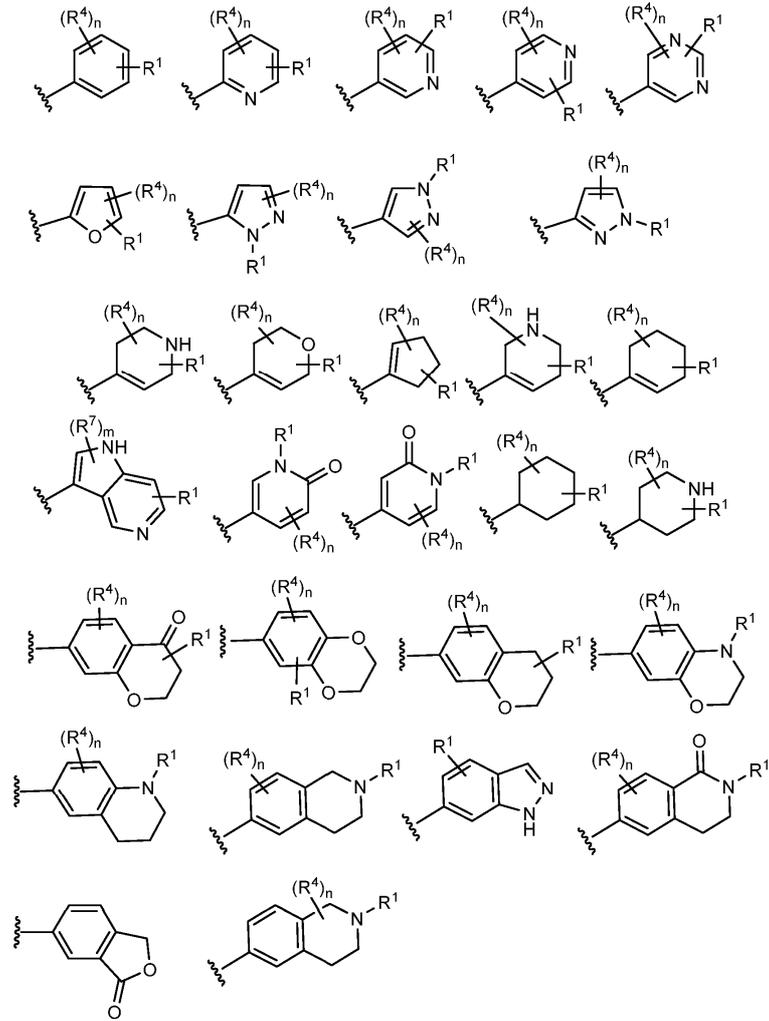


В вариантах осуществления В выбран из фенила, пиразола, пиридила, азаиндола, изоиндолина, тетрагидроизохинолина, тетрагидрохинолона, фурана, индазола, бензпиразола, пиримидина, пиридона, тетрагидропиридина, дигидропирана, циклопентена, циклогексенила, хромана, хроманона, бензодиоксана, тетрагидронафталина, дигидробензоксазина, бензоморфолина и тетрагидрохинолина, или В представляет собой

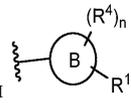


В вариантах осуществления В выбран из фенила, пиридила, тетрагидроизохинолина, тетрагидрохинолона и тетрагидрохинолина.

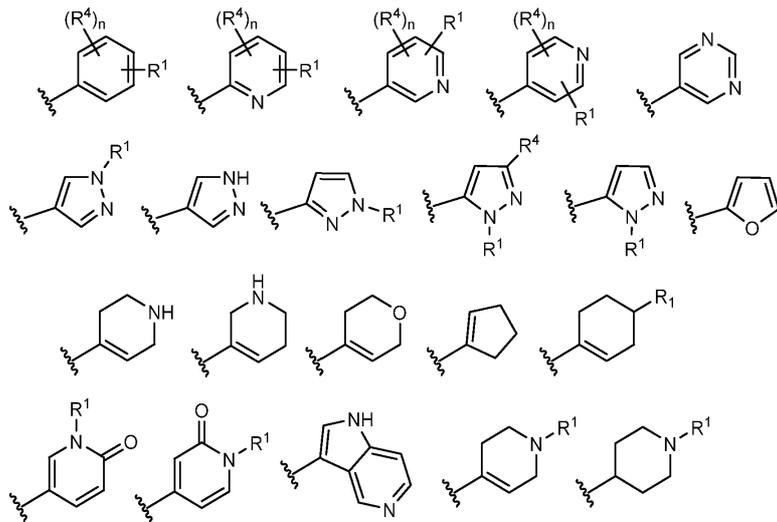
В вариантах осуществления  может представлять собой:

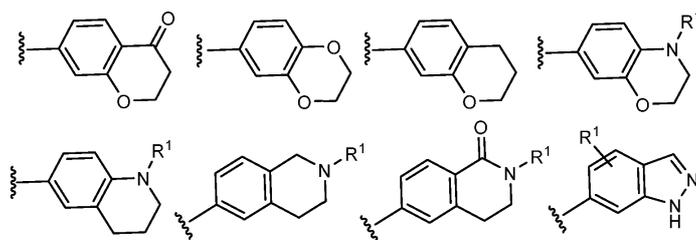


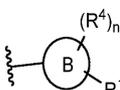
В вариантах осуществления

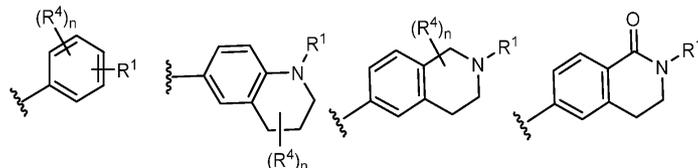


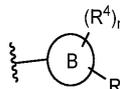
может представлять собой:

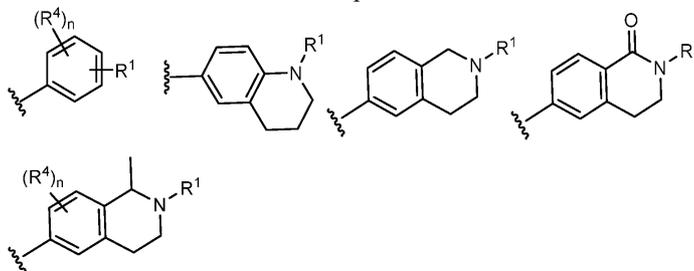




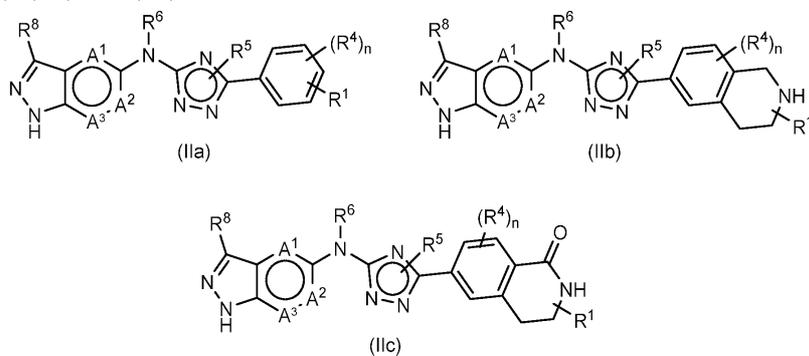
В вариантах осуществления  может представлять собой:



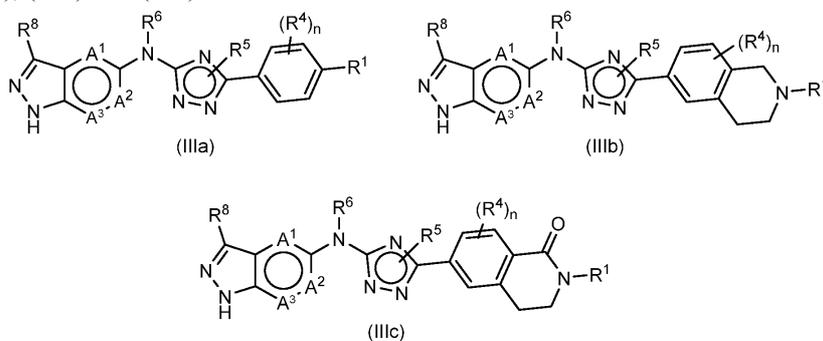
В вариантах осуществления  может представлять собой:



В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (IIa), (IIb) или (IIc):



В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (III), (IIIb) или (IIIc):



$L^1$  может быть выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$  и  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ . Предпочтительно,  $L^1$  представляет собой связь или  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ .

$L^2$  может быть выбран из связи,  $-NR^D-$ ,  $-C(O)NR^D-$ ,  $-NR^D C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^D C(O)NR^E-$  и  $-OC(O)NR^D-$ .

Для исключения неопределенности, когда  $L^1$  представляет собой связь, и  $L^2$  представляет собой

связь, тогда L во всех аспектах представляет собой связь. Это может рассматриваться как отсутствие L.

В вариантах осуществления L выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{0,3}O-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}NR^C-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}C(O)NR^C-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}NR^C C(O)-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}C(O)O-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}OC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}S(O)_2NR^C-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}NR^C S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^C C(O)NR^D-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0,3}OC(O)NR^C-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1,3}O-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1,3}NR^C-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{0,3}C(O)NR^C-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1,3}S(O)_2NR^C-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1,3}C(O)NR^C S(O)_2-$  и  $-NR^D(CR^A R^B)_{1,3}C(O)NR^C-$ .

$R^A$  и  $R^B$  могут быть независимо выбраны из H,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ галоалкила. Необязательно,  $R^A$  и  $R^B$  могут быть независимо выбраны из H, метила, трифторметила и дифторметила. Необязательно,  $R^A$  и  $R^B$  могут представлять собой H или метил. Предпочтительно,  $R^A$  и  $R^B$  представляют собой H.

$R^C$  и  $R^D$  могут быть независимо выбраны из H и метила. Предпочтительно,  $R^C$  и  $R^D$  оба представляют собой H.

В вариантах осуществления L выбран из связи,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-O(CH_2)_2-$ ,  $-OCH_2CH_2NH-$ ,  $-OCH_2C(O)NH-$ ,  $-OC(Me)HC(O)NH-$ ,  $-OC(Me)_2C(O)NH-$ ,  $-OCH_2C(O)O-$ ,  $-OCH_2S(O)_2NH-$ ,  $-OCH_2CH_2NHC(O)-$ ,  $-O(CH_2)_3NHC(O)-$ ,  $-OCH_2CH_2NHS(O)_2-$ ,  $-OCH_2CH_2NHC(O)NH-$ ,  $-CH_2NHC(O)-$ ,  $-CH_2NHS(O)_2-$ ,  $-CH_2NHC(O)NH-$ ,  $-CH_2C(O)-$ ,  $-(CH_2)_2C(O)-$ ,  $-CH_2C(O)NH-$ ,  $-(CH_2)_2C(O)NH-$ ,  $-CH_2C(O)O-$ ,  $-CH_2OC(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2NH-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)NHCH_2-$ ,  $-NHCH_2C(O)-$ ,  $-NHCH_2C(O)NH-$ ,  $-N(Me)CH_2C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)NH-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-CH(CHF_2)NH-$  или  $-CH(CF_3)NH-$ .

Необязательно, L выбран из связи,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2NH-$ ,  $-OCH_2C(O)NH-$ ,  $-OC(Me)HC(O)NH-$ ,  $-OC(Me)_2C(O)NH-$ ,  $-OCH_2CH_2NHC(O)-$ ,  $-O(CH_2)_3NHC(O)-$ ,  $-OCH_2CH_2NHC(O)NH-$ ,  $-CH_2NHC(O)-$ ,  $-CH_2NHC(O)NH-$ ,  $-CH_2C(O)NH-$ ,  $-(CH_2)_2C(O)NH-$ ,  $-CH_2OC(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2NH-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)NHCH_2-$ ,  $-NHCH_2C(O)NH-$ ,  $-N(Me)CH_2C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)NH-$ ,  $-CH(CHF_2)NH-$  или  $-CH(CF_3)NH-$ .

Предпочтительно, L выбран из связи,  $-O-$ ,  $-OCH_2C(O)NH-$ ,  $-CH_2C(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2NH-$ ,  $-C(O)NH-$ , или  $-C(O)NHCH_2-$ .

В вариантах осуществления формул (IIa) или (IIIa)  $L^1$  предпочтительно представляет собой связь или  $-O(CR^A R^B)_{1,3}-$ . В вариантах осуществления формул (IIa) или (IIIa)  $L^2$  предпочтительно представляет собой  $-C(O)NR^D-$ . В вариантах осуществления формул (IIa) или (IIIa) L предпочтительно представляет собой связь,  $-OCH_2C(O)NH-$ , или  $-C(O)NH-$ .

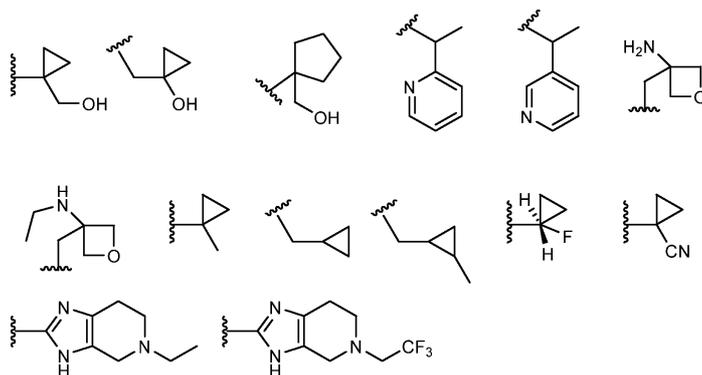
В вариантах осуществления формул (IIb) или (IIIb)  $L^1$  предпочтительно представляет собой связь. В вариантах осуществления формул (IIb) или (IIIb)  $L^2$  предпочтительно представляет собой  $-C(O)-$ . В вариантах осуществления формул (IIb) или (IIIb) L предпочтительно представляет собой связь или  $-C(O)NH-$ .

В вариантах осуществления формул (IIc) или (IIIc)  $L^1$  предпочтительно представляет собой связь. В вариантах осуществления формул (IIc) или (IIIc)  $L^2$  предпочтительно представляет собой связь или  $-C(O)-$ . В вариантах осуществления формул (IIc) или (IIIc) L предпочтительно представляет собой связь.

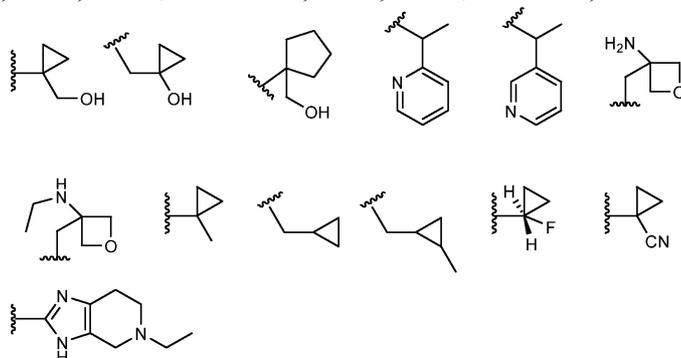
В вариантах осуществления  $R^2$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{3,8}$ циклоалкила (необязательно,  $C_{3,5}$ циклоалкила),  $C_{4,6}$ циклоалкила, замещенного  $-OH$ , фенила, 3-6-членной гетероциклической кольцевой системы, где данные фенил и гетероциклическая кольцевая система являются незамещенными или замещенными: галогеном,  $C_{1-4}$ алкилом или  $-C(O)R^F$ .

В вариантах осуществления  $R^2$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{3,8}$ циклоалкила (необязательно,  $C_{3,5}$ циклоалкила),  $C_{4,6}$ циклоалкила, замещенного  $-OH$ , 3-6-членной гетероциклической кольцевой системы, где данная гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной:  $C_{1-4}$ алкилом или  $-C(O)R^F$ .

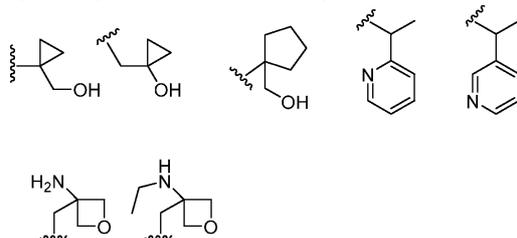
В вариантах осуществления  $R^2$  выбран из H, CN, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, втор-бутила, трет-пентила, аллила, пропаргила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, изопропанола, n-бутанола, втор-бутанола, пропанола, трет-бутанола, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиклогептила, циклопропанола, циклобутанола, циклопентанола, циклогексанола, циклогептанола, азиридила, N-ацетилазиридила, N-алкилазиридила, азетидинила, N-ацетилазетидинила, N-алкилазетидинила, 2-метилпропан-2-амин, фенила, хлорфенила, пирролидинила, дифторпирролидинила, трифторэтилпирролидинила, N-метилпирролидинила, тетрагидрофуранила, сульфоланила, дигидропирана, тетрагидропиранила, тетрагидропираноимидазолила, морфолинила, имидазолила, этилтетрагидроимидазопиридина, метилимидазолила, пиперазинила, N-метилпиперазинила, трифторметилпиперазинила, оксадиазолила, диметилдигидрооксазолила, пиразолила, N-метилпиразолила, этилпиразолила, 4-пиридон, 2-пиридон, пиридила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного  $-NMe_2$ , этила, замещенного  $OMe$ , этила, замещенного  $OH$ ; или выбран из:



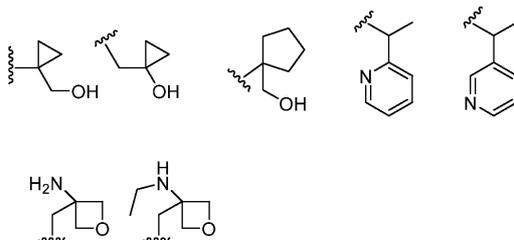
В вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из H, CN, метила, этила, изопропила, трет-бутила, втор-бутила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, изопропанола, втор-бутанола, пропанола, трет-бутанола, циклопропила, циклопентила, циклобутанола, циклогексанола, азетидинила, N-ацетилазетидинила, тетрагидрофуранила, фенила, хлорфенила, пирролидинила, дифторпирролидинила, трифторэтилпирролидинила, N-метилпирролидинила, сульфоланила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиридила, имидазолила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного -NMe<sub>2</sub>, этила, замещенного OMe, этила, замещенного OH; или выбран из:



В вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из H, CN, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, трет-бутила, втор-бутила, аллила, пропаргила, трифторэтила, трифторизопропила, изопропанола, втор-бутанола, пропанола, трет-бутанола, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклопропанола, циклобутанола, циклопентанола, циклогексанола, циклогептанола, азиридиныла, N-ацетилазиридиныла, N-алкилазиридиныла, азетидинила, N-ацетилазетидинила, N-алкилазетидинила, пирролидинила, N-метилпирролидинила, тетрагидрофуранила, сульфоланила, дигидропиранила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперазинила, N-метилпиперазинила, оксадиазолила, 4-пиридона, 2-пиридона, пиридила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного -NMe<sub>2</sub>, этила, замещенного OMe, этила, замещенного OH; или выбран из:



В вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из H, CN, метила, этила, изопропила, трет-бутила, втор-бутила, трифторэтила, трифторизопропила, изопропанола, втор-бутанола, пропанола, трет-бутанола, циклопропила, циклопентила, циклобутанола, циклогексанола, азетидинила, N-ацетилазетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, N-метилпирролидинила, сульфоланила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиридила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного -NMe<sub>2</sub>, этила, замещенного OMe, этила, замещенного OH; или выбран из:



В вариантах осуществления  $R^2$  выбран из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, втор-бутила, трифторэтила, трифторизопропила, изопропанола, втор-бутанола, пропанола, трет-бутанола, циклопропила, циклопентила, циклобутанола, циклогексанола, азетидинила, N-ацетилазетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, N-метилпирролидинила, тетрагидропиранила, морфолинила и пиридила.

В вариантах осуществления  $R^2$  не выбран из H, когда В представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо, например, фенил, пиридил, пиримидинил. В вариантах осуществления  $R^2$  не выбран из H, когда В представляет собой фенильное кольцо. Соответственно, специалист примет во внимание, что это приводит к ситуации, когда В не может быть замещен 6-членным кольцом или фенильным кольцом, исходя из конкретных условий.

В вариантах осуществления  $R^4$  выбран из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галоалкила, -CN,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного -OR<sup>J</sup>,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного -NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>, и 3-8-членного гетероциклоалкила.

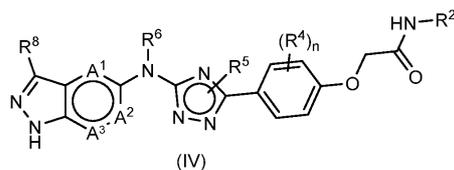
R<sup>J</sup> и R<sup>K</sup> каждый независимо в каждом случае выбран из H или метила.

В вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой F, Cl, метил, CF<sub>3</sub>, Et, iPr, CN, OH, OMe, Oi-Pr, =O, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> или морфолинил.

В вариантах осуществления n равен 0. В альтернативном варианте осуществления n равен 1.

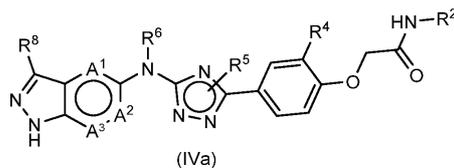
В вариантах осуществления n имеет значения 1 или 2. В альтернативном варианте осуществления n равен 2.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (IV)

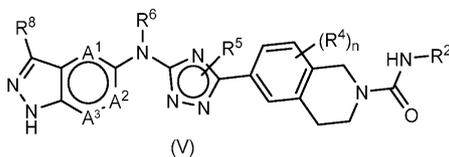


В вариантах осуществления n предпочтительно равен 1. В вариантах осуществления  $R^4$  предпочтительно представляет собой -OMe. В вариантах осуществления формулы (IV) n предпочтительно равен 1, и  $R^4$  предпочтительно представляет собой -OMe.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (IVa)

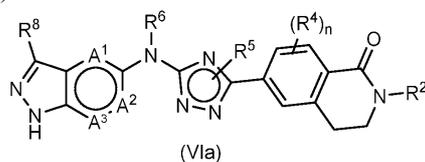


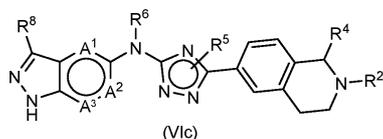
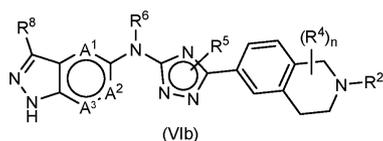
В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (V)



В вариантах осуществления формулы (V) n предпочтительно равен 0.

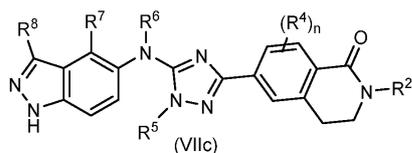
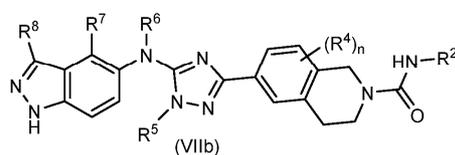
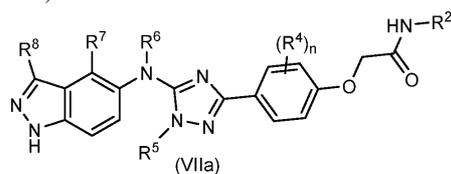
В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (VIa), (VIb) или (VIc)





В вариантах осуществления формул (VIa) или (VIb)  $n$  предпочтительно равен 0. В вариантах осуществления формул (VIa) или (VIb)  $n$  может иметь значения 1 или 2.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (VIIa), (VIIb) или (VIIc)

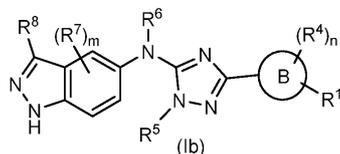


В вариантах осуществления формул (VIIa), (VIIb) или (VIIc)  $R^8$  может представлять собой H. В вариантах осуществления формул (VIIa), (VIIb) или (VIIc)  $R^7$  может представлять собой H, Cl, этил или циклопропил.

В вариантах осуществления формул (VIIa), (VIIb) или (VIIc)  $R^5$  может представлять собой H или Me. В вариантах осуществления формул (VIIa), (VIIb) или (VIIc)  $R^4$  может представлять собой OMe, и  $n$  имеет значения 0 или 1. Любой из вариантов осуществления этого абзаца может быть объединен любым способом, чтобы предусмотреть вариант осуществления изобретения.

В вариантах осуществления формул (VIIa), (VIIb) или (VIIc)  $R^8$  представляет собой H;  $R^7$  представляет собой H, Cl, этил или циклопропил;  $R^5$  представляет собой H или Me;  $R^4$  представляет собой OMe; и  $n$  имеет значения 0 или 1.

В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ib) и его фармацевтически приемлемые соли:



где B представляет собой 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему или 5-10-членную гетероциклическую кольцевую систему, где кольцевые системы являются либо моноциклическими, либо конденсированными бициклическими системами;

$R^1$  представляет собой  $L-R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  или отсутствует;

L представляет собой  $-L^1-L^2-$ , где  $L^1$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$  и  $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$ , и

$L^2$  выбран из  $-O-$ ,  $-NR^D-$ ,  $-C(O)NR^D-$ ,  $-NR^D C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2 NR^D-$ ,  $-NR^D S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^D C(O)NR^E-$ ,  $-OC(O)NR^D-$  и  $-C(O)NR^D S(O)_2-$ ;

$R^{2A}$  выбран из H, CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-OR^D$ ,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-NR^F R^G$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного OH, замещенного или незамещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероарила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 6-членным гетероариллом,  $-(CR^H R^I)_{1-3}OR^F$ ,  $-(CR^H R^I)_{1-3}NR^F R^G$ ;

$R^{2B}$  представляет собой фенил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный фенилом, 5-10-членную гетероциклическую

кольцевую систему, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный 5-10-членной гетероциклической кольцевой системой, -O-C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный 5-10-членной гетероциклической кольцевой системой, где указанная гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной: галогеном, C<sub>1-4</sub>алкилом или =O;

R<sup>4</sup> выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, -CN, -OR<sup>J</sup>, =O, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -OR<sup>J</sup>, -NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, и 3-8-членного гетероциклоалкила;

R<sup>5</sup> выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, замещенного или незамещенного фенолом и замещенного или незамещенного 5- или 6-членным гетероарилом, где фенольная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2 R<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>7</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, -CN и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галоалкила, -CN и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>9</sup> выбран из галогена или C<sub>1-4</sub>алкила;

n имеет значения 0, 1 или 2;

m имеет значения 0, 1 или 2;

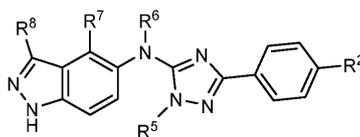
R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> выбраны из H, C<sub>1-4</sub>алкила или C<sub>1-4</sub>галоалкила, или R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup> и R<sup>G</sup> каждый независимо выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>H</sup> и R<sup>I</sup> каждый представляют собой H, за исключением того, что одна пара R<sup>H</sup> и R<sup>I</sup> на одном атоме углерода вместе с этим атомом углерода образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо; и

R<sup>J</sup> и R<sup>K</sup> выбраны из H или C<sub>1-4</sub>алкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (VIII)



(VIII)

В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>8</sup> может представлять собой H. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>7</sup> может представлять собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>6</sup> может представлять собой H. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>5</sup> может представлять собой C<sub>1-4</sub>алкил. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> может представлять собой замещенное или незамещенное 3-10-членное гетероциклическое кольцо. Любой из вариантов осуществления этого абзаца может быть объединен любым образом, чтобы обеспечить вариант осуществления изобретения.

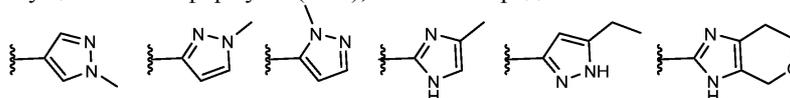
В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>8</sup> представляет собой H; R<sup>7</sup> представляет собой циклопропил; R<sup>6</sup> представляет собой H; R<sup>5</sup> представляет собой метил; и R<sup>2</sup> представляет собой замещенное или незамещенное 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два или три атома азота.

В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> представляет собой замещенное или незамещенное 5-членное кольцо, содержащее два атома азота. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> представляет собой замещенное или незамещенное 9-членное кольцо, содержащее два атома азота. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> представляет собой замещенное или незамещенное 9-членное кольцо, содержащее три атома азота.

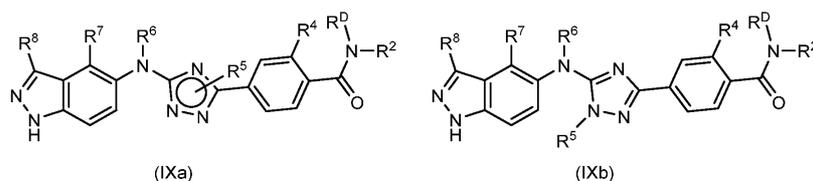
В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> представляет собой замещенное или незамещенное 9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, конденсированное с 6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома азота. В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> незамещен или замещен водородом, метилом, этилом, n-пропилом, i-пропилом, галогеном, трифторметилом или трифторэтилом.

В вариантах осуществления формулы (VIII) R<sup>2</sup> выбран из метилпиразола, этилпиразола, метилимидазола и тетрагидропираноимидазола.

В вариантах осуществления формулы (VIII), R<sup>2</sup> может представлять собой:



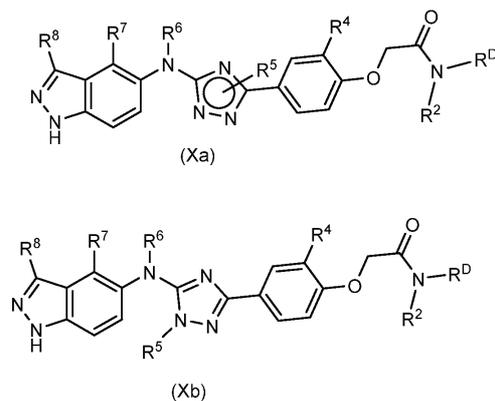
В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (IXa) или (IXb):



В вариантах осуществления формул (IXa) или (IXb)  $R^8$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  может представлять собой H, галоген,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой H или  $-OR^J$ , где  $R^J$  выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  может представлять собой H. В вариантах осуществления  $R^2$  может представлять собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галоалкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В вариантах осуществления формул (IXa) или (IXb)  $R^8$  представляет собой H;  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;  $R^6$  представляет собой H;  $R^5$  представляет собой метил,  $R^4$  представляет собой H или  $-OMe$ ,  $R^D$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галоалкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В вариантах осуществления формул (IXa) или (IXb)  $R^7$  выбран из метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В вариантах осуществления формул (IXa) или (IXb)  $R^2$  выбран из метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, втор-бутила трет-пентила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила.

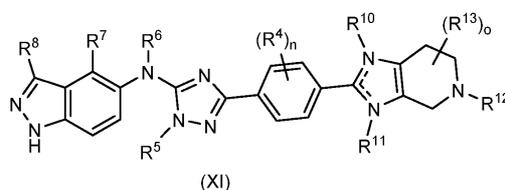
В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (Xa) или (Xb):



В вариантах осуществления формул (Xa) или (Xb)  $R^8$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой H или  $-OR^J$ , где  $R^J$  выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  может представлять собой H. В вариантах осуществления  $R^2$  может представлять собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галоалкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В вариантах осуществления формул (Xa) или (Xb)  $R^8$  представляет собой H;  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;  $R^6$  представляет собой H;  $R^5$  представляет собой метил,  $R^4$  представляет собой H или  $-OMe$ ,  $R^D$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галоалкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В вариантах осуществления формул (Xa) или (Xb)  $R^7$  выбран из метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В вариантах осуществления формул (Xa) или (Xb)  $R^2$  выбран из метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, втор-бутила, трет-пентила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (XI):



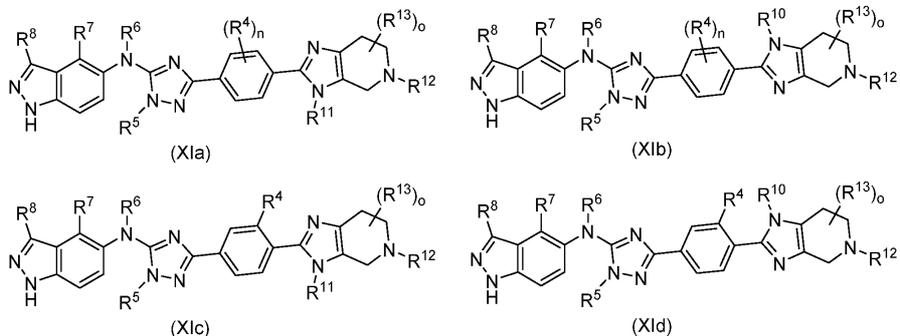
где  $R^{10}$  отсутствует или представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галоалкил;  $R^{11}$  отсутствует или представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галоалкил;

$R^{12}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галоалкил;

$R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из H, =O,  $-NR^F R^G$ , галогена, -CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галоалкила или  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ; и

о имеет значения 1, 2 или 3.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId):



В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^8$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  может представлять собой H, галоген,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  может представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой H или  $-OR^J$ , где  $R^J$  выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  может отсутствовать или представлять собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  может отсутствовать или представлять собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  может представлять собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ галоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из H, =O,  $-NR^F R^G$ , галогена, -CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галоалкила или  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ .

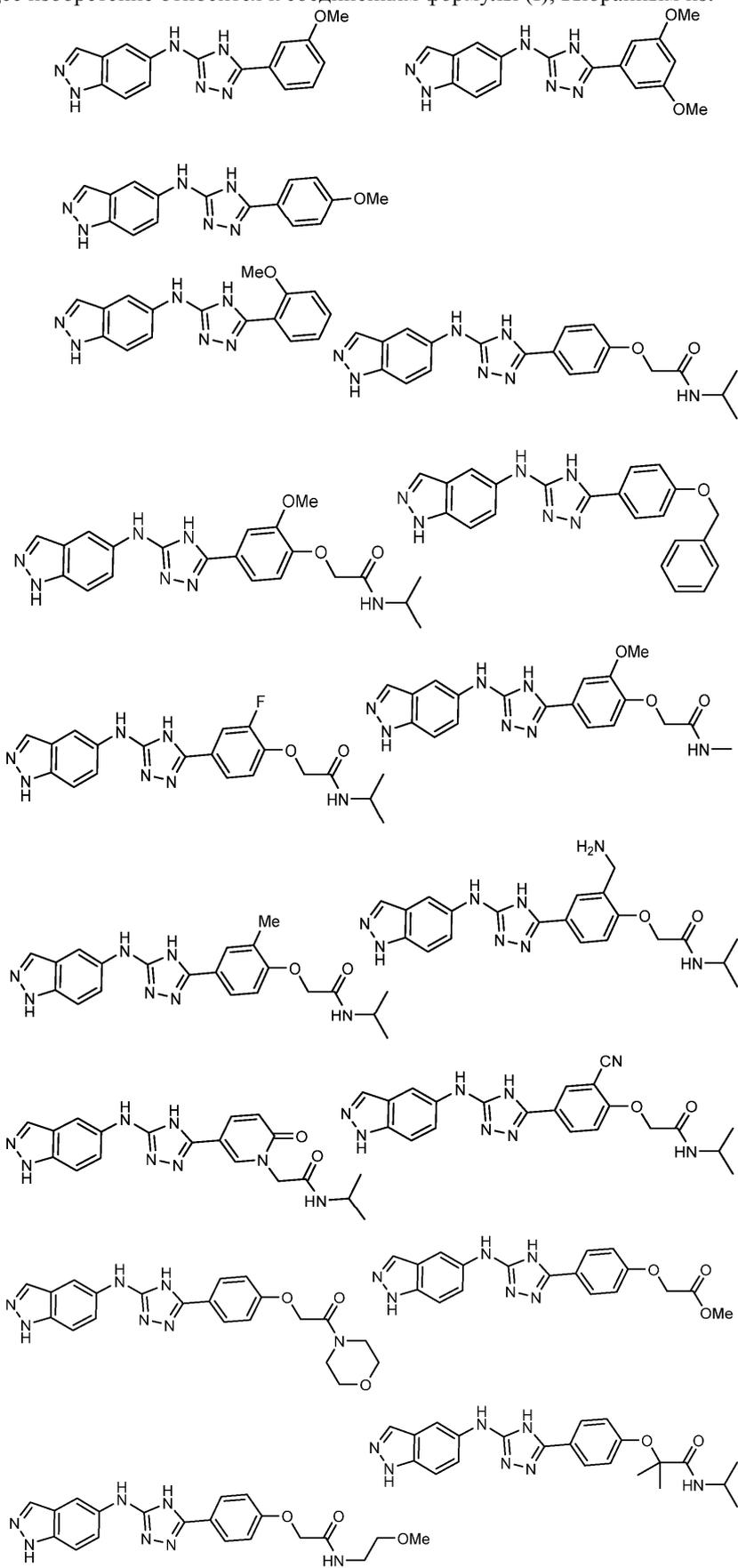
В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^{10}$  отсутствует или представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. Не обязательно,  $R^{10}$  отсутствует или представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил. В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^{11}$  отсутствует или представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. Не обязательно,  $R^{11}$  отсутствует или представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил.

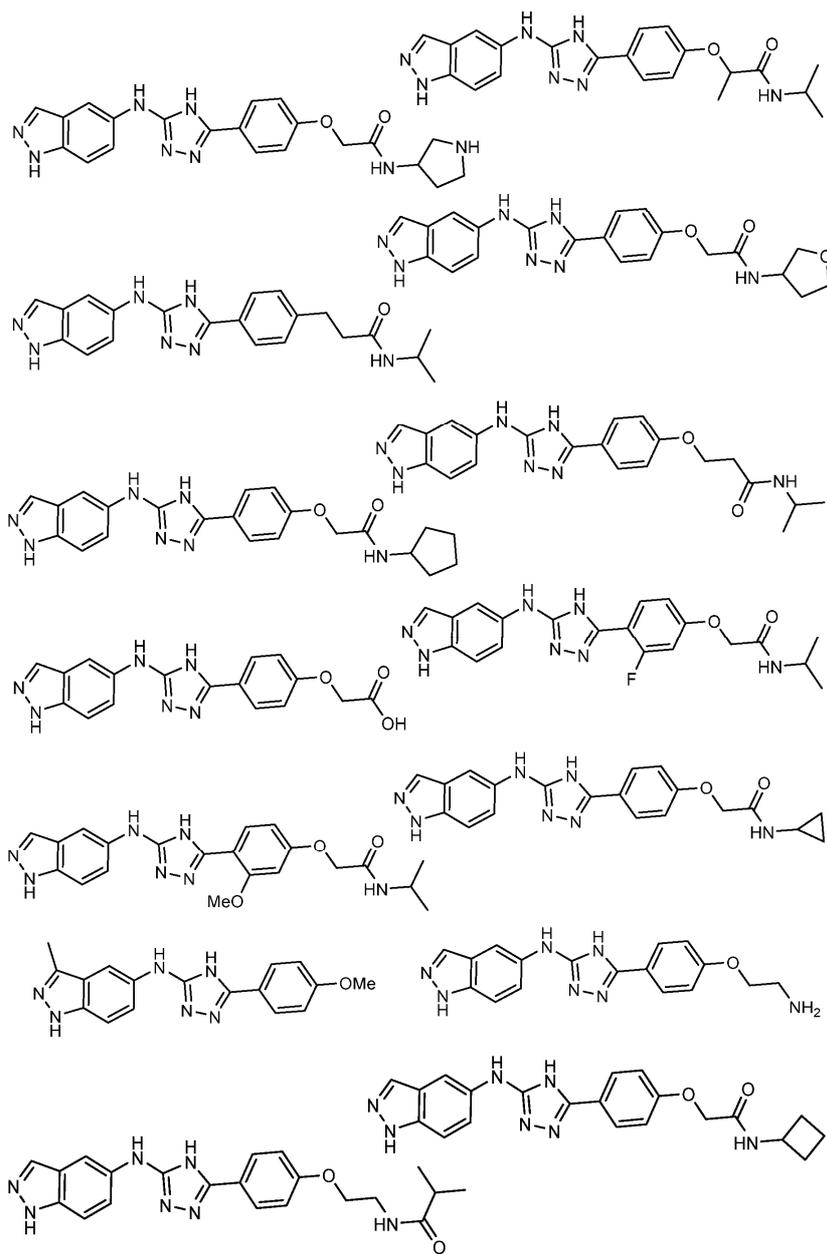
В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^{12}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ галоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 3-8-членным гетероциклоалкилом. Не обязательно  $R^{12}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галоалкил.

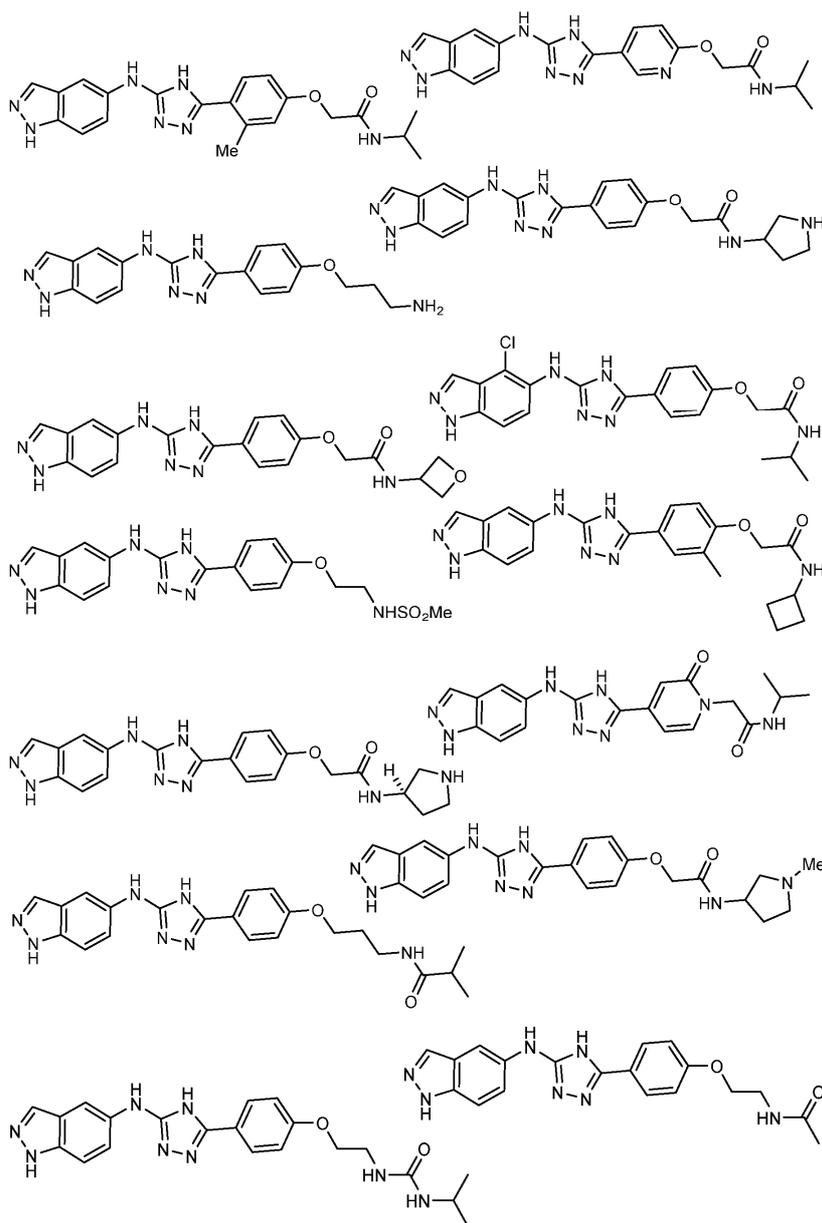
В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из водорода, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, циклопропила,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ , пиперидила, этила, замещенного морфолином, и этила, замещенного пиперидином. Не обязательно,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из водорода, метила, этила, n-пропила, i-пропила или трет-бутила.

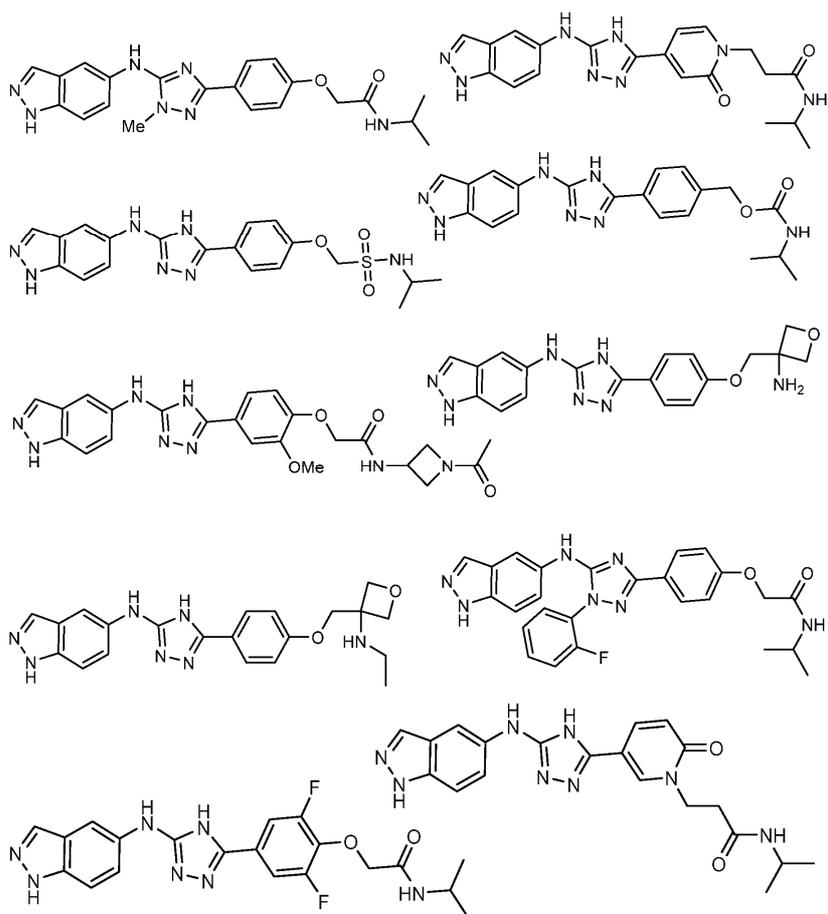
В вариантах осуществления формул (XI), (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId)  $R^{12}$  выбран из водорода, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, трифторметила, трифторэтила, циклопропила,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ , пиперидила, этила, замещенного морфолином, и этила, замещенного пиперидином. Не обязательно,  $R^{12}$  выбран из водорода, метила, этила, n-пропила, i-пропила, трет-бутила, трифторметила или трифторэтила.

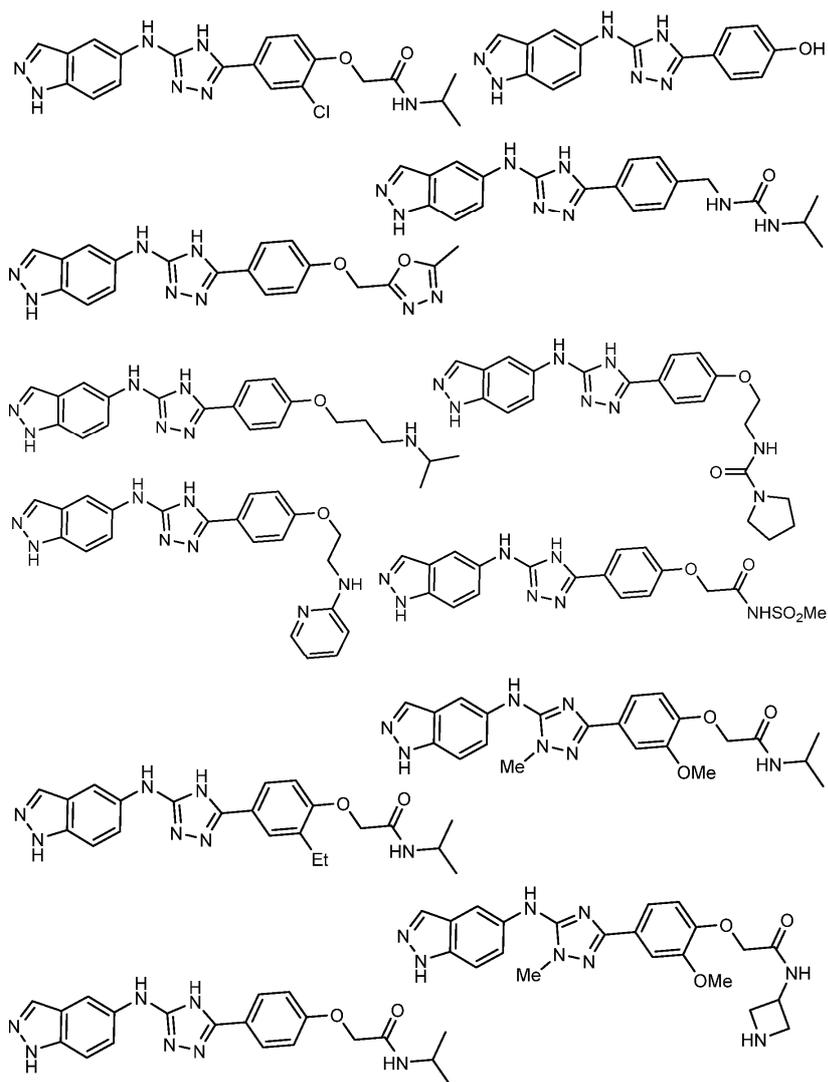
Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), выбранным из:

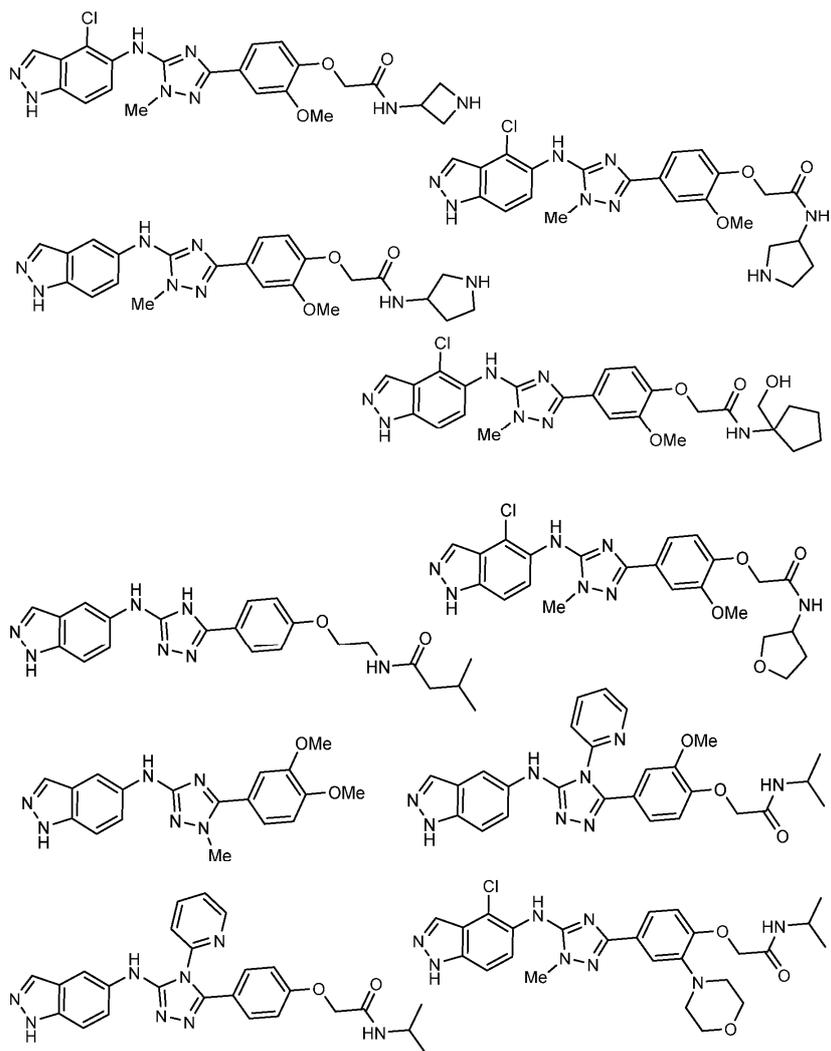


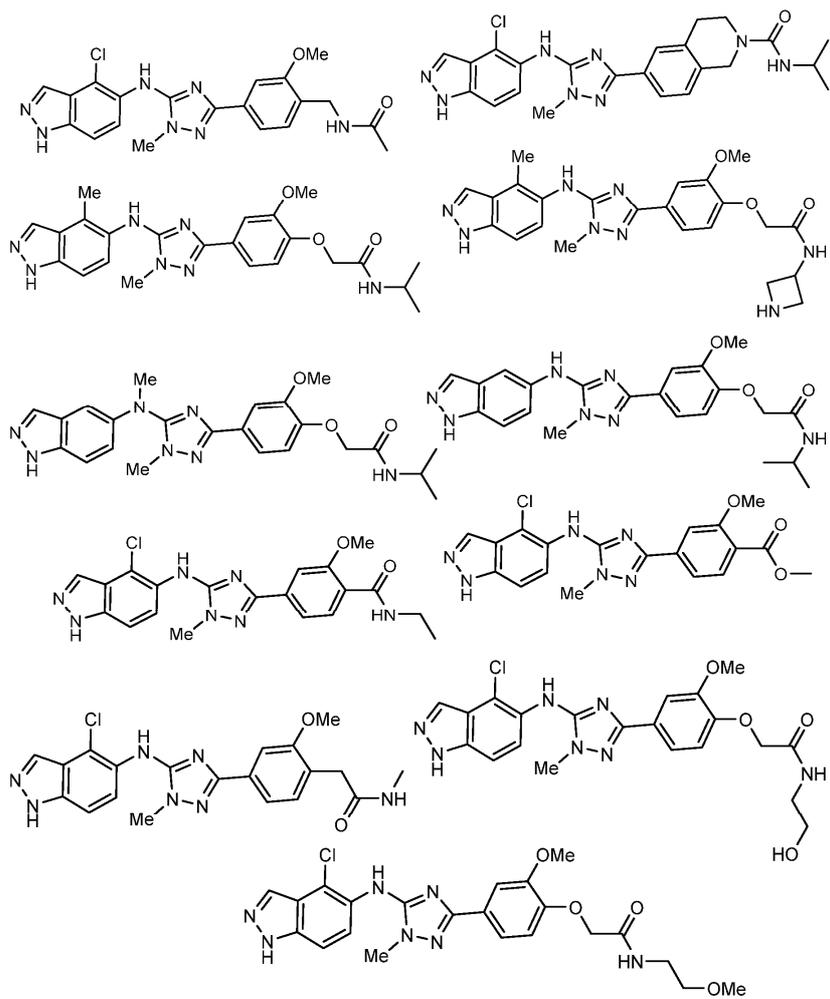


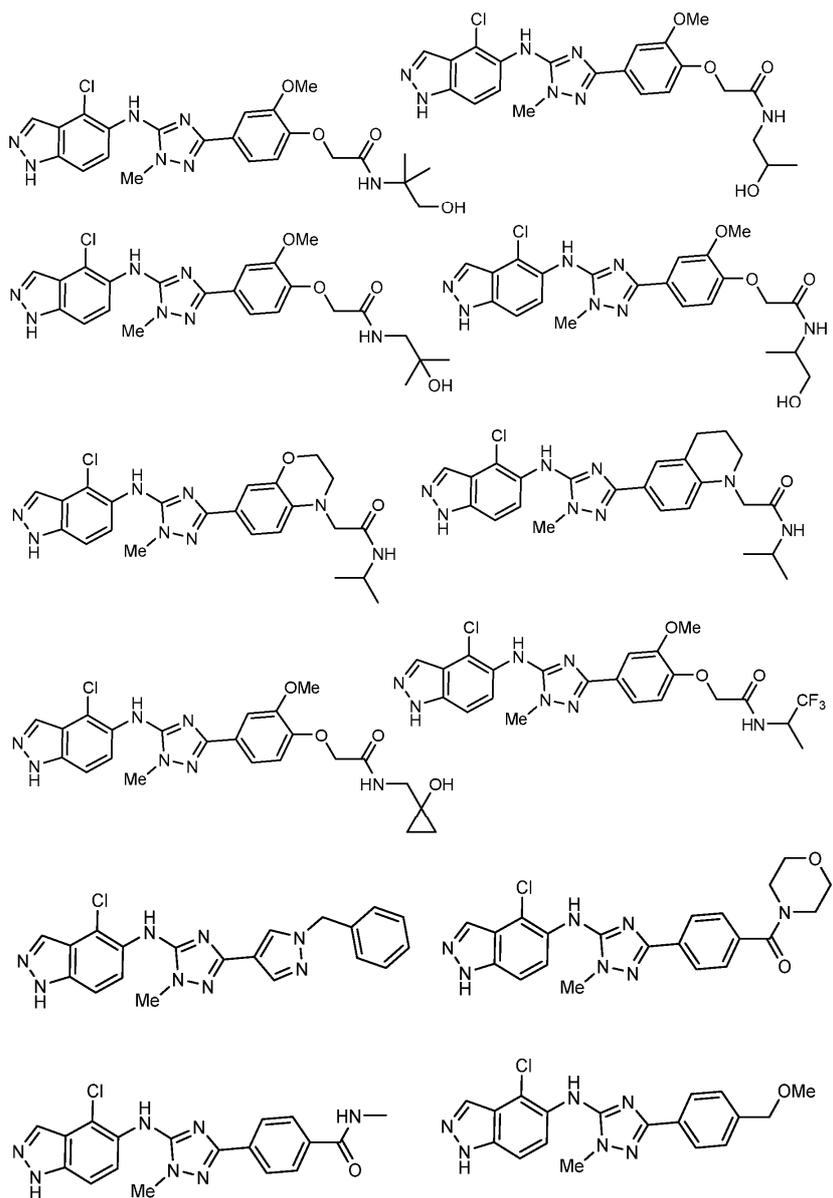


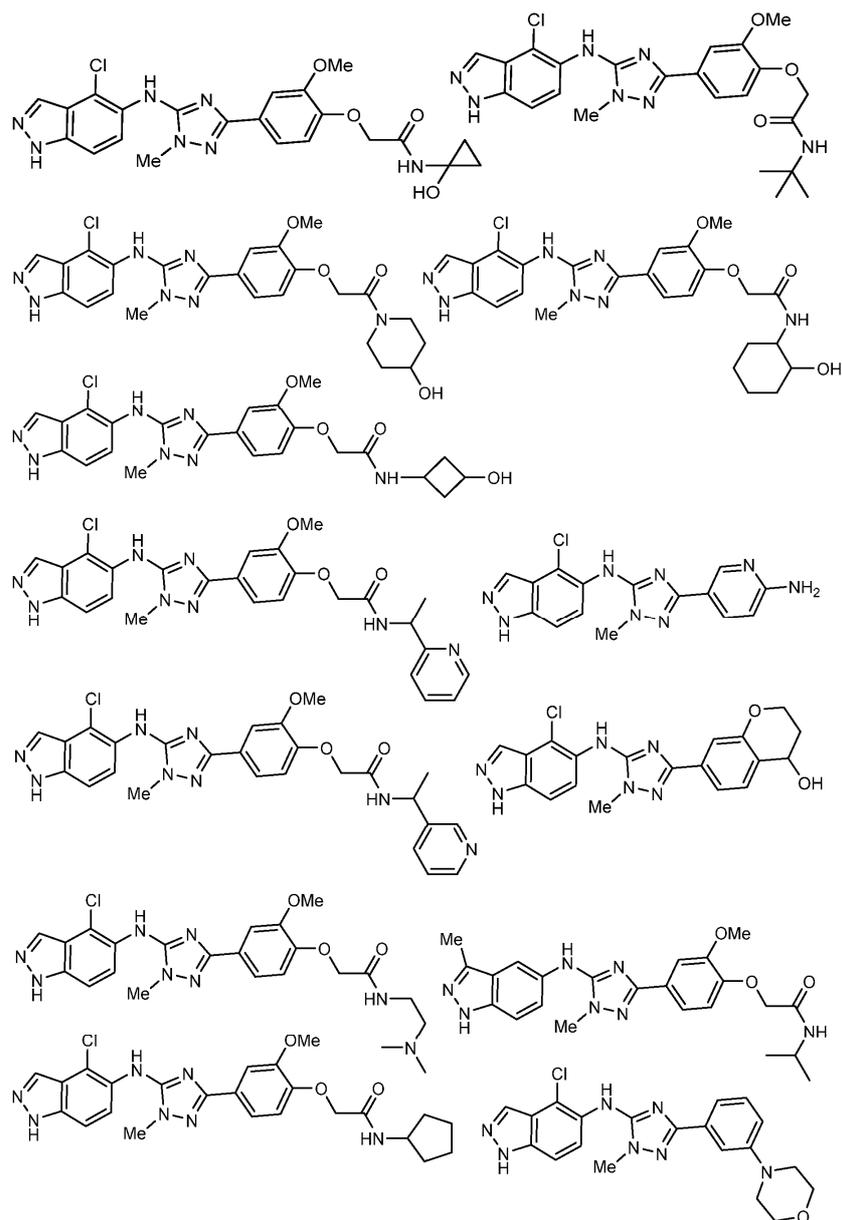


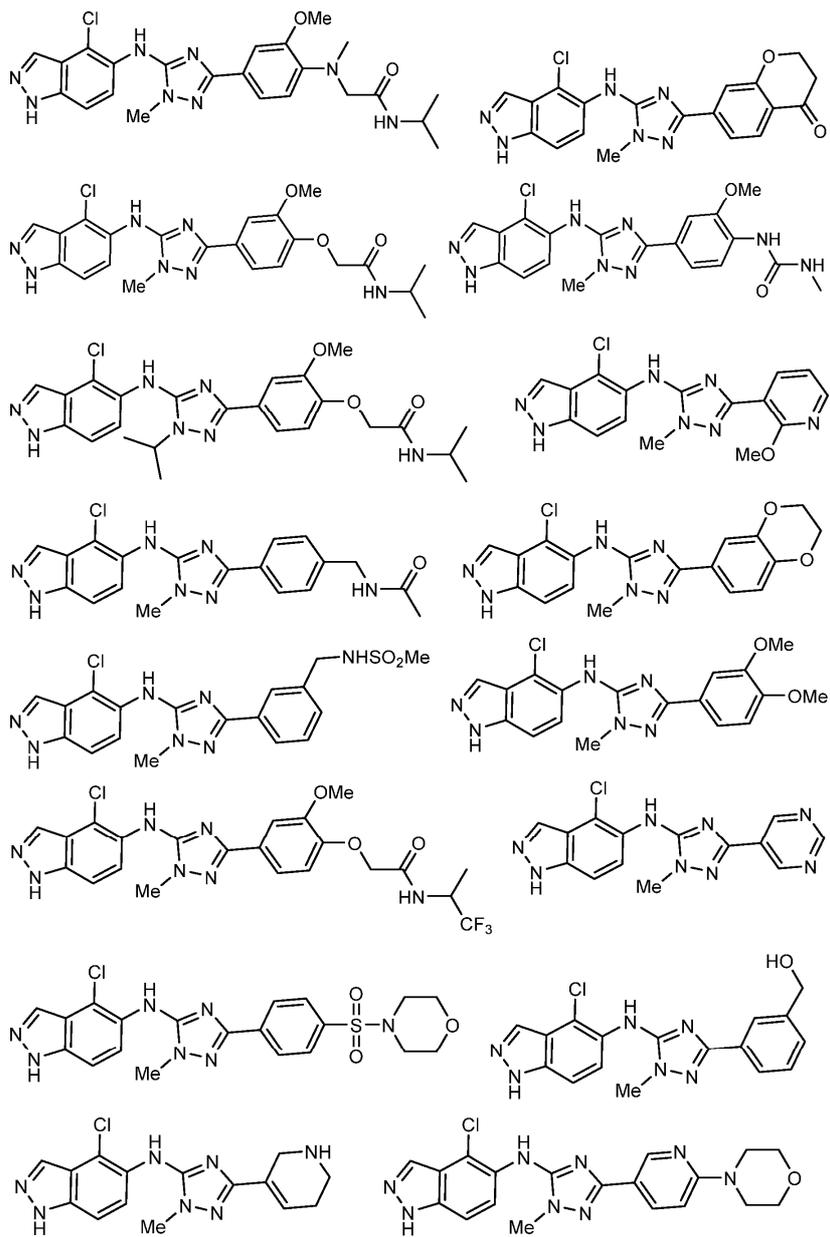


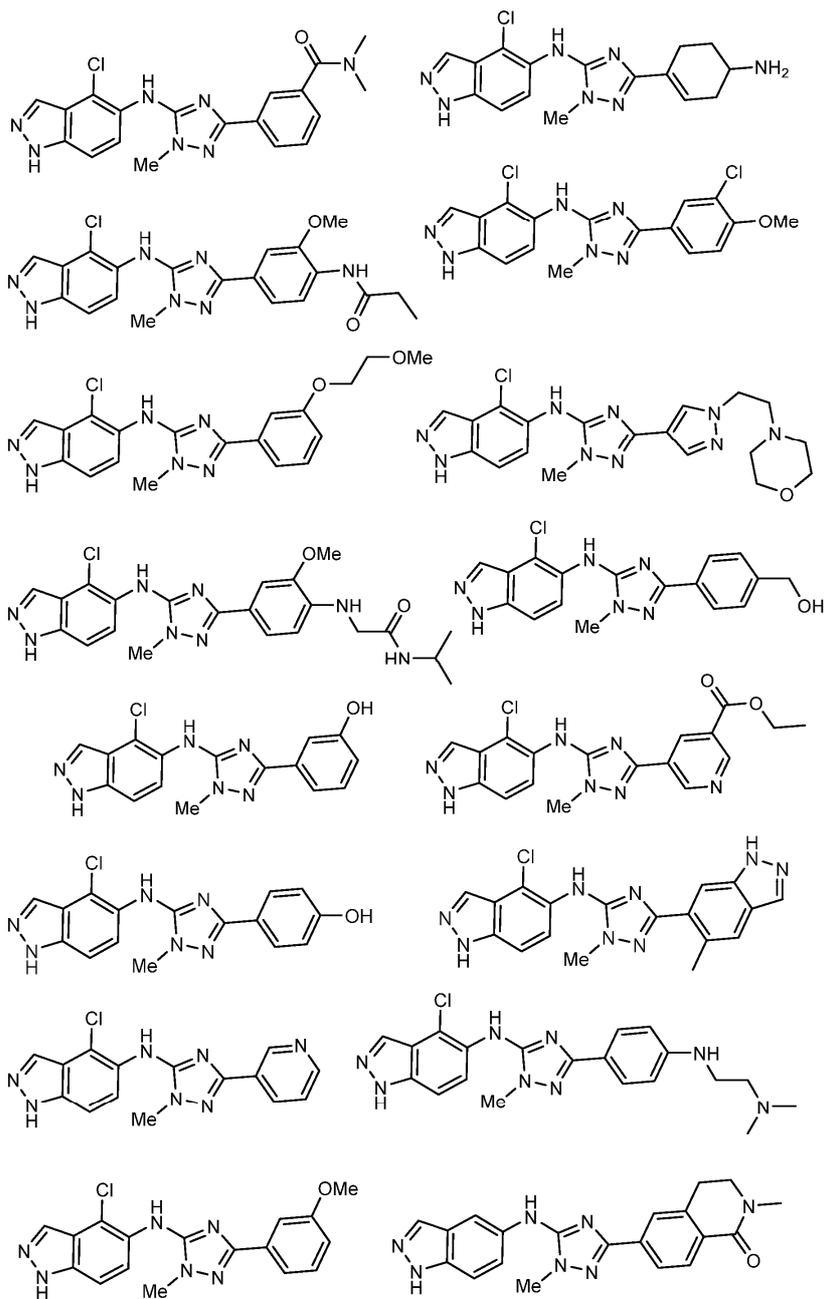


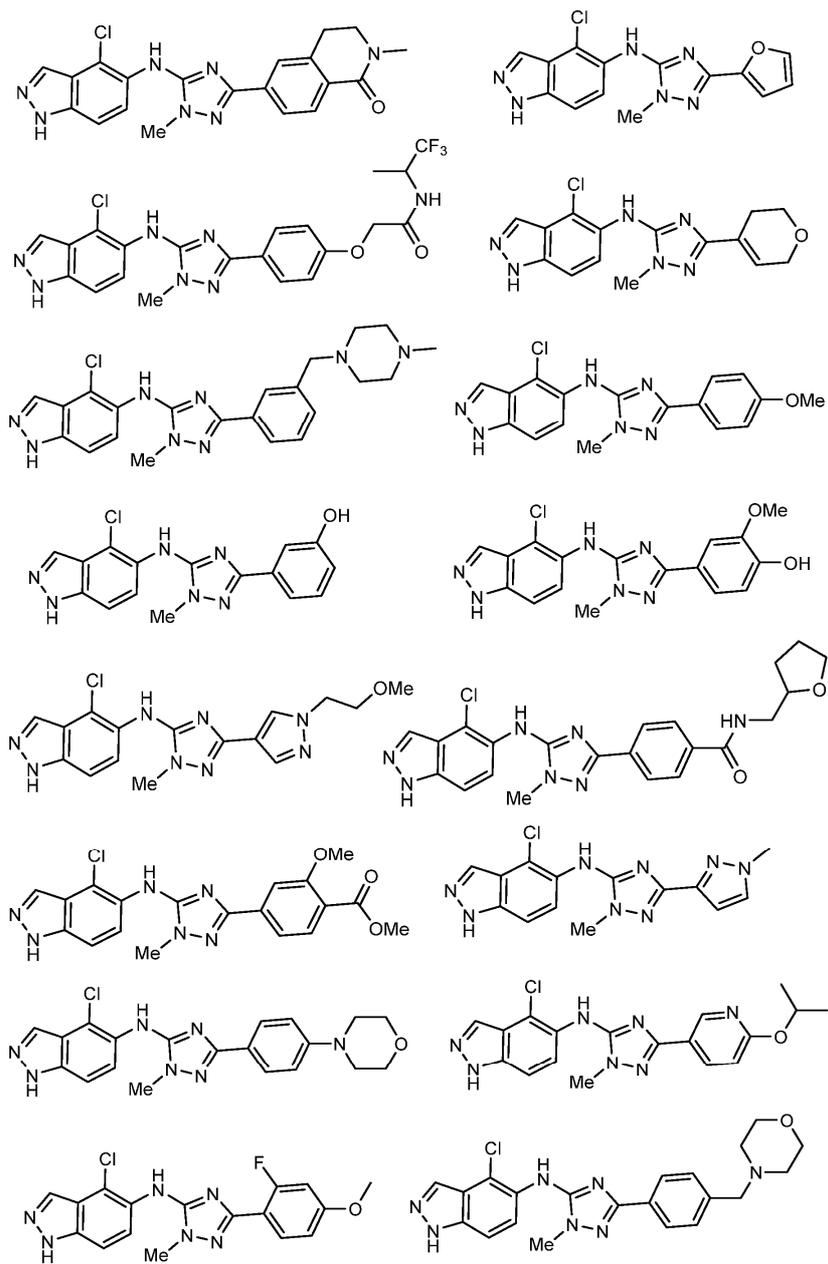


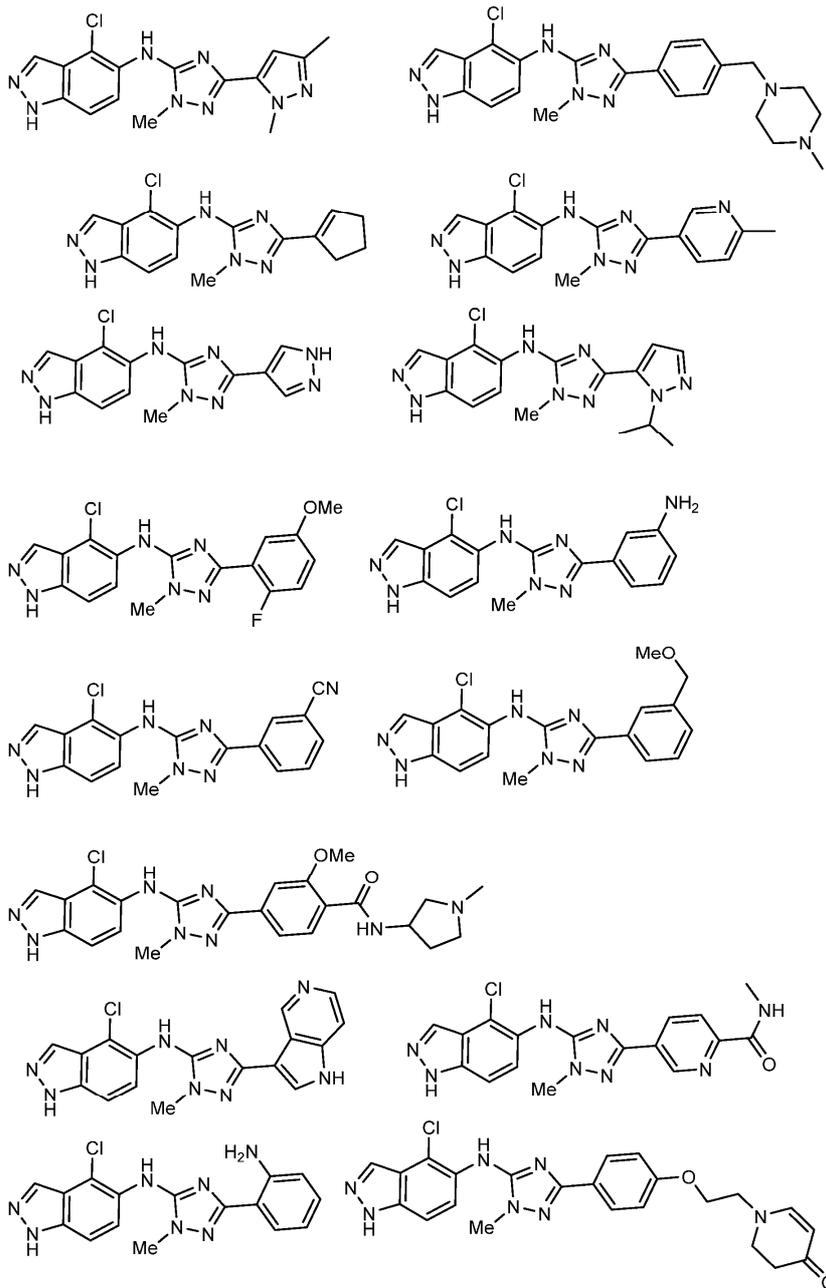


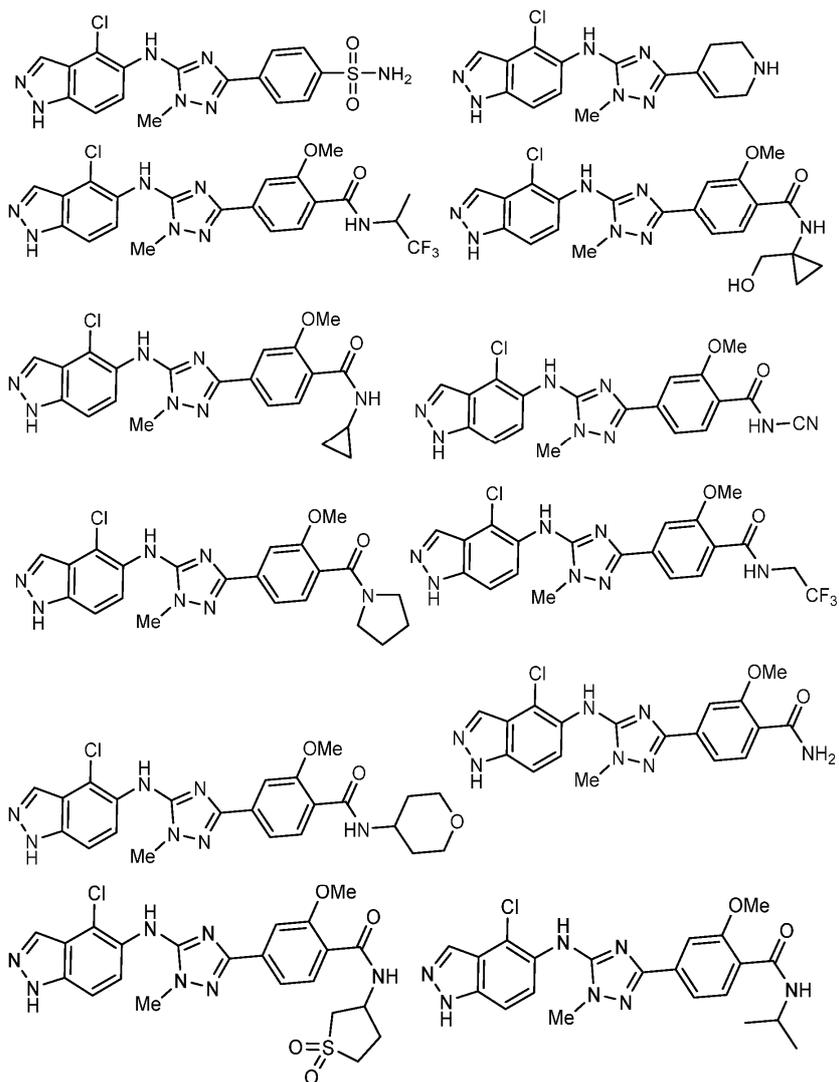


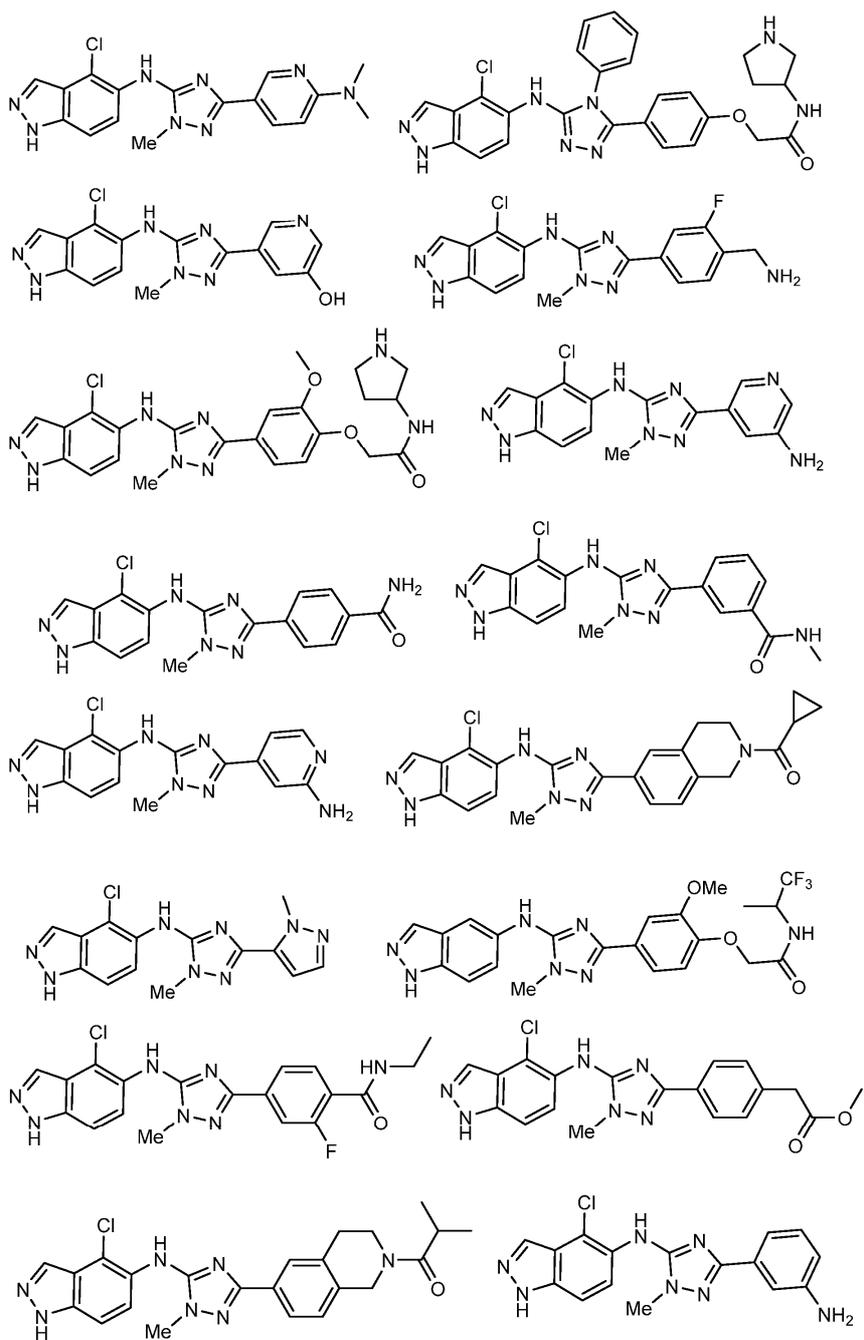


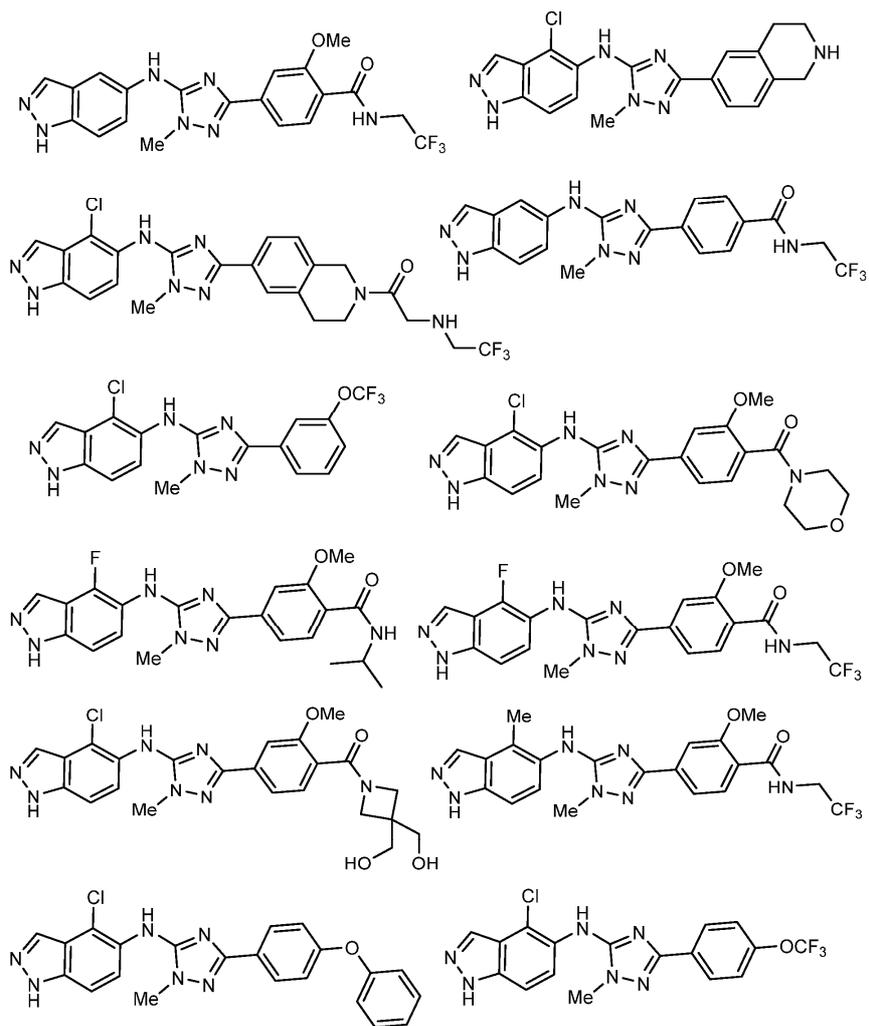


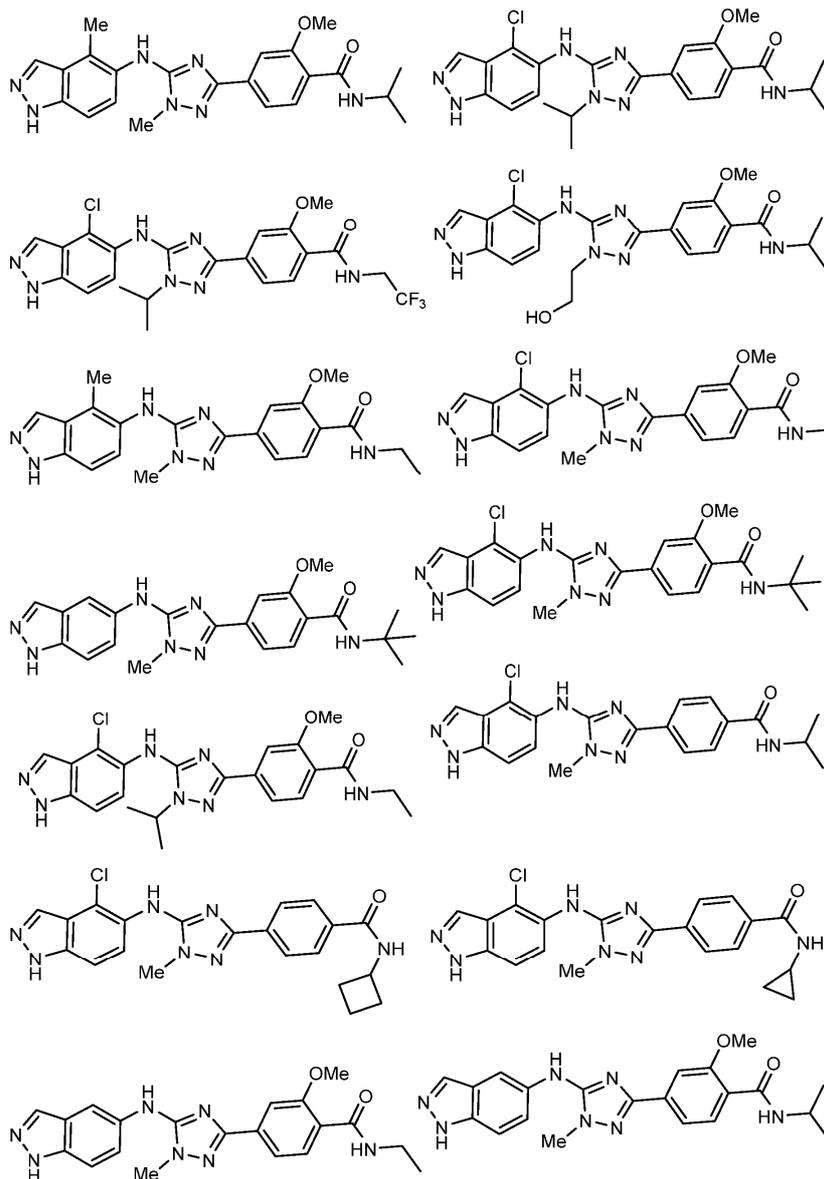


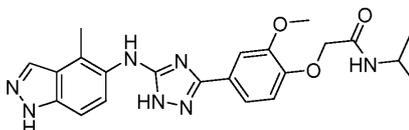
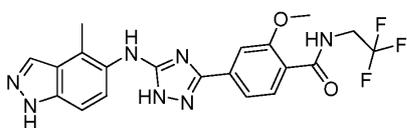
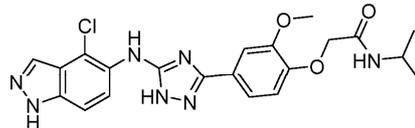
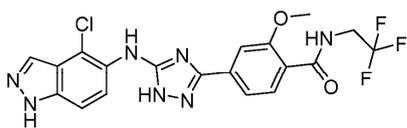
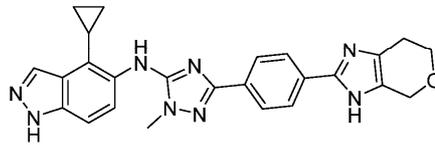
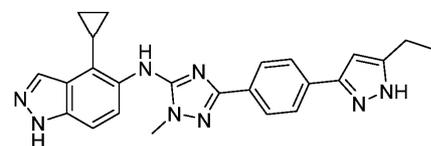
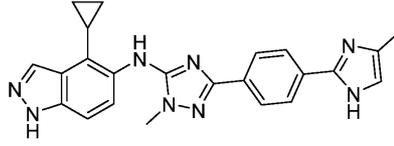
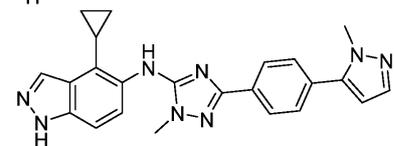
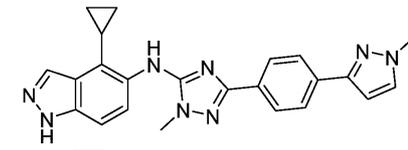
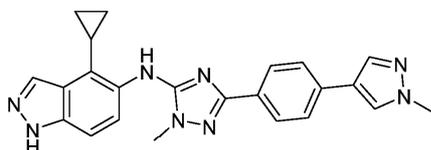
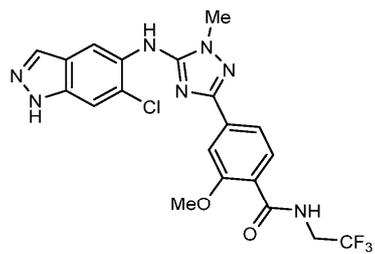
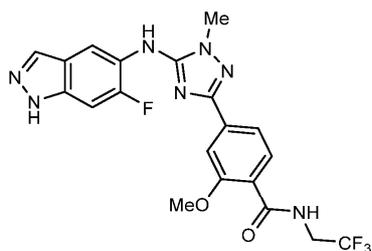


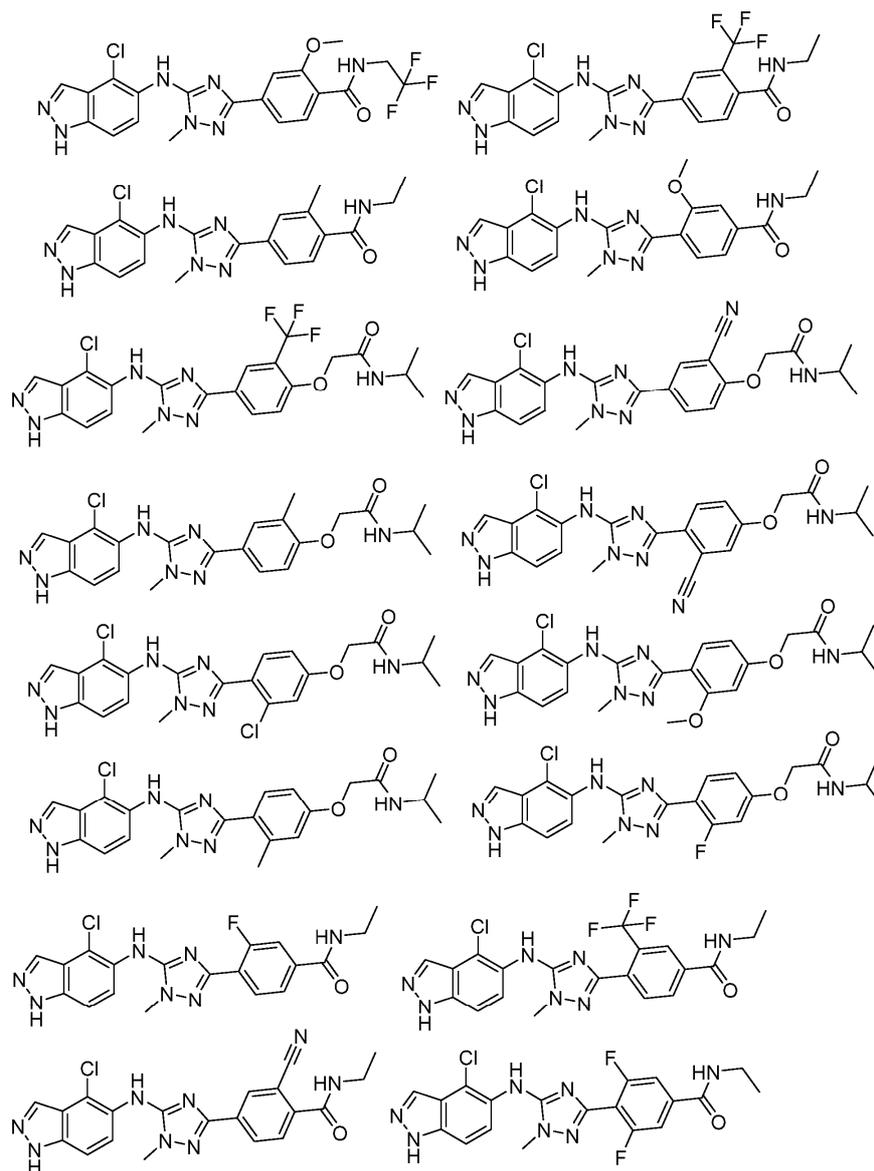


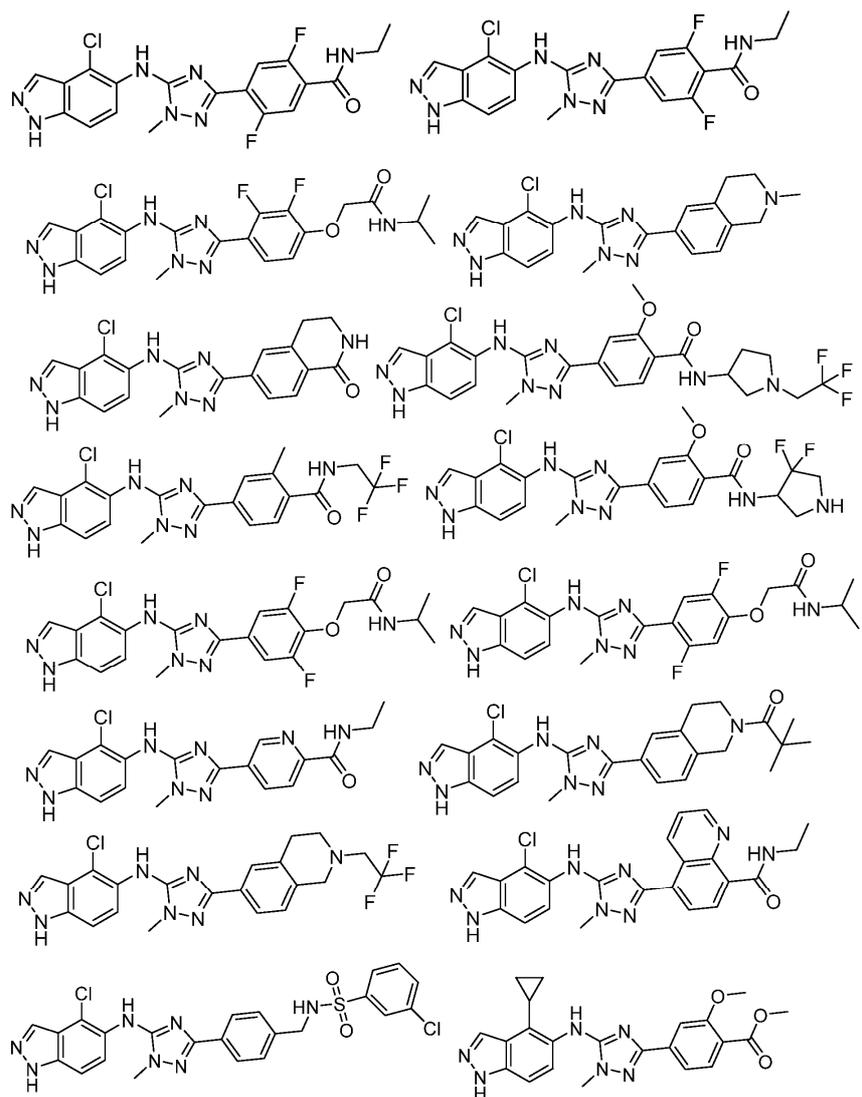


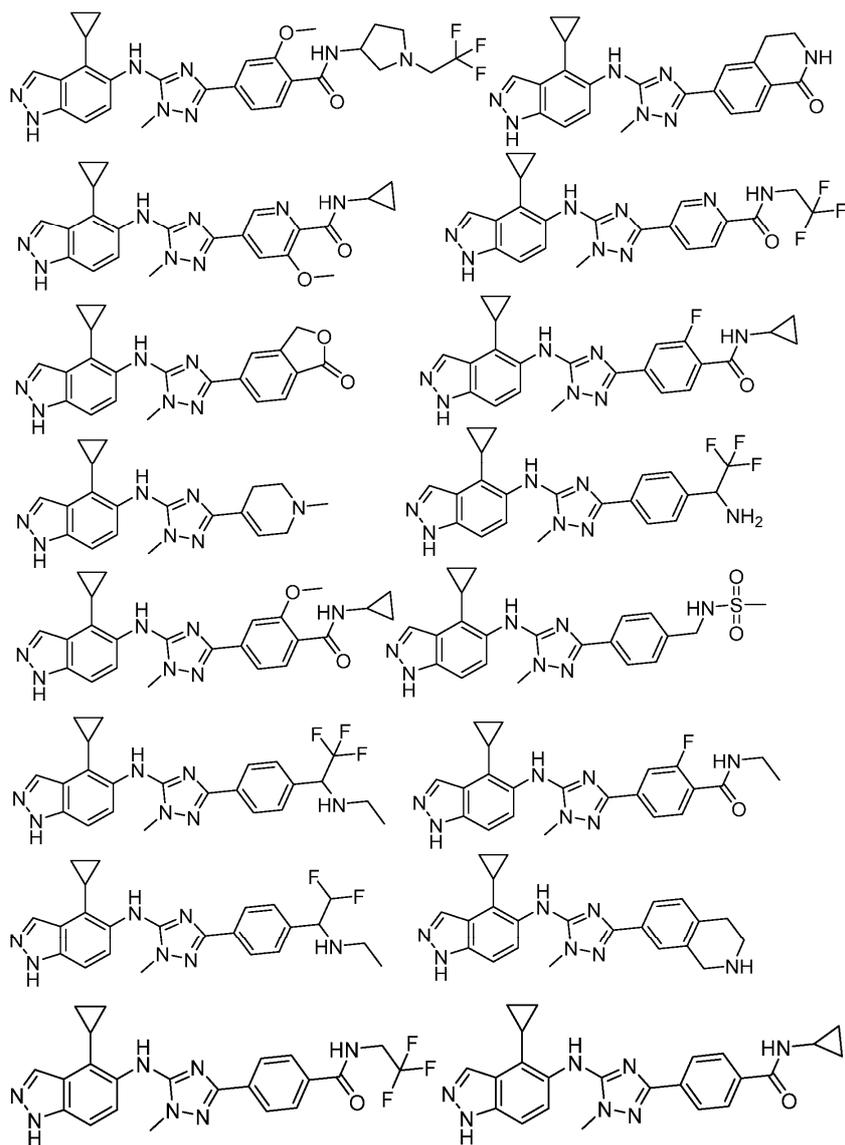


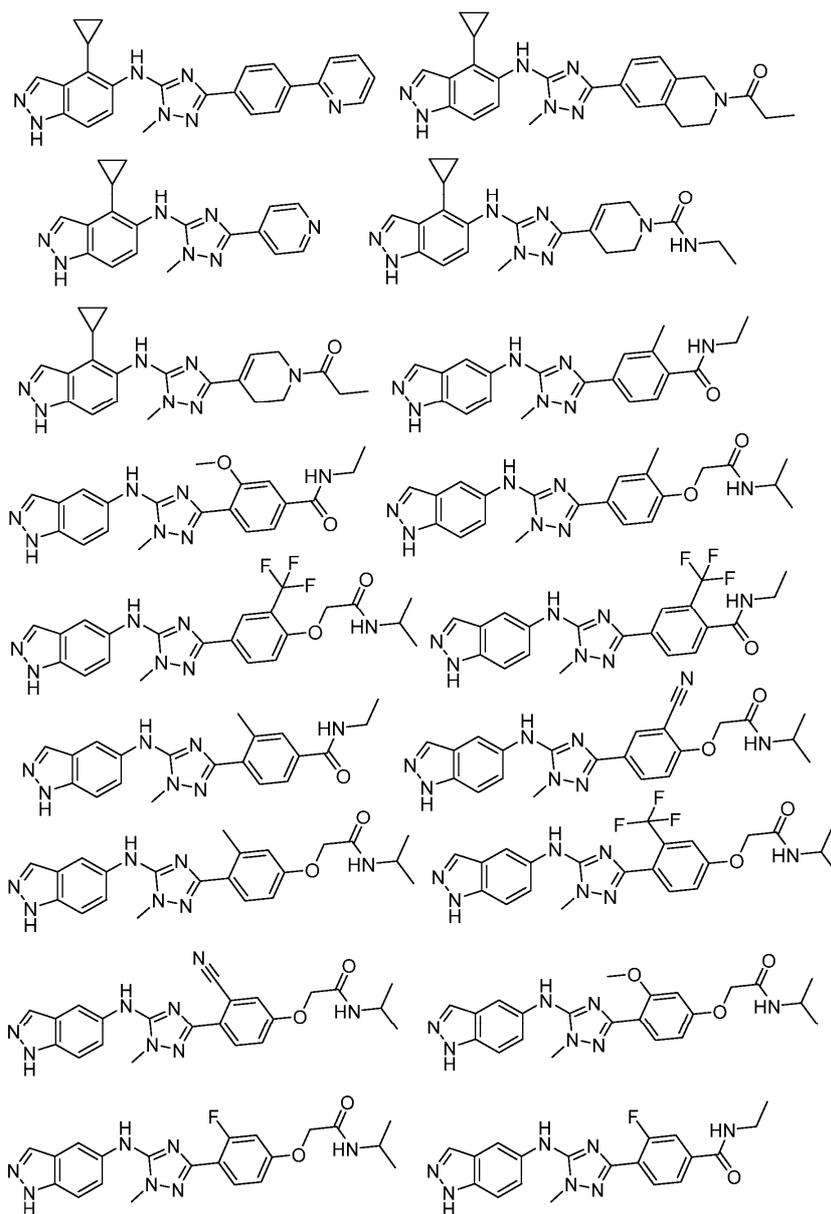


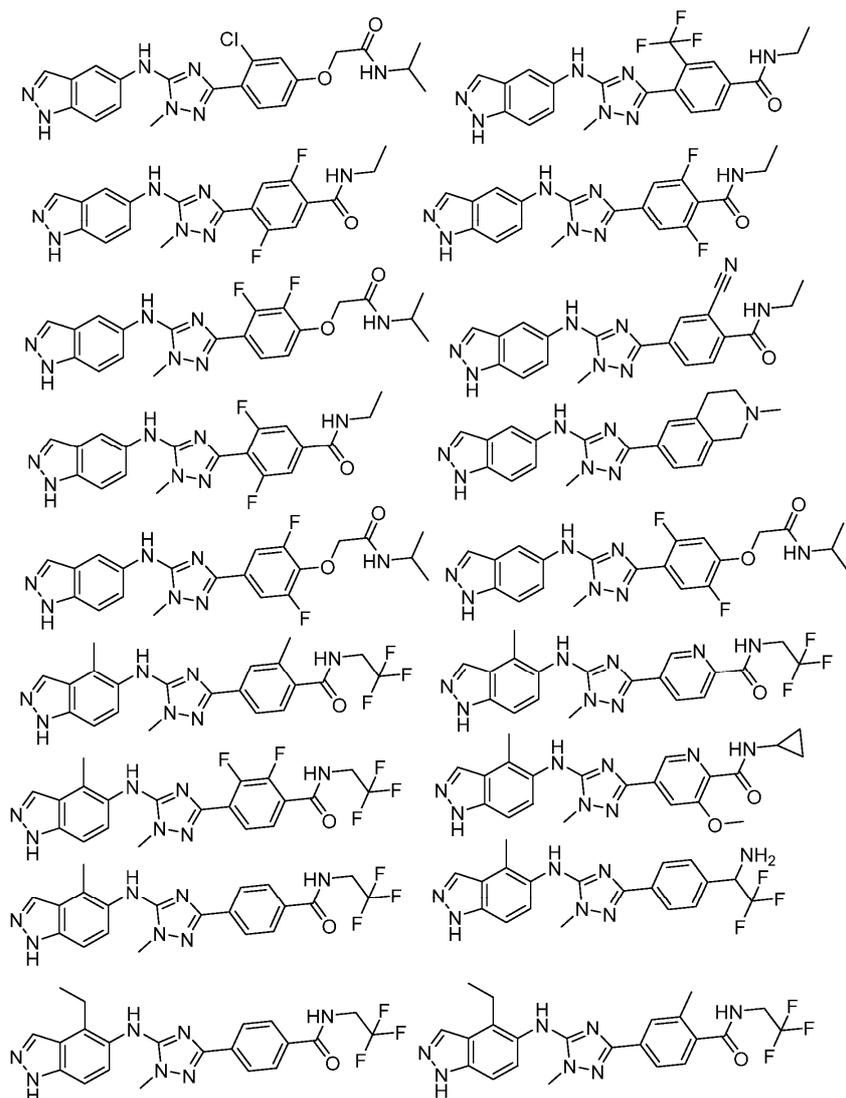


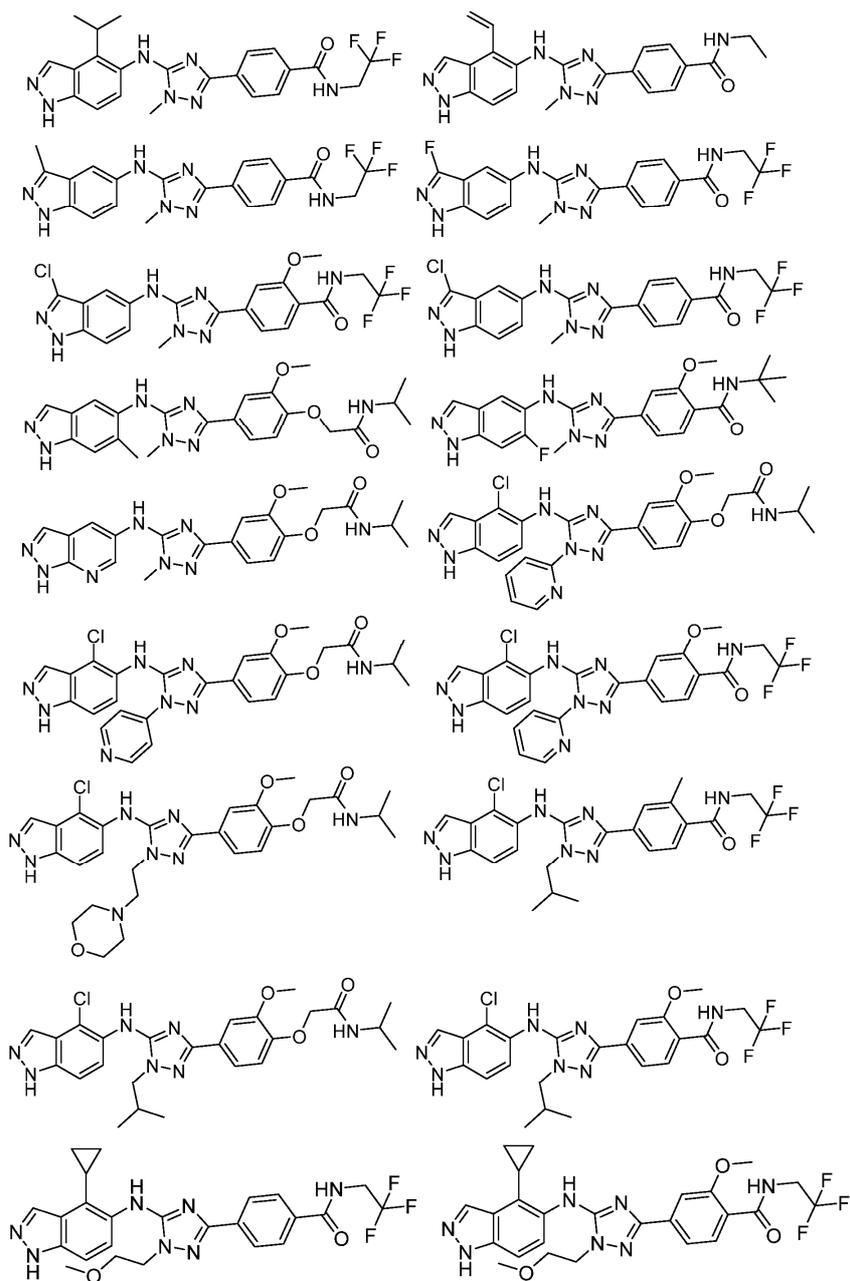


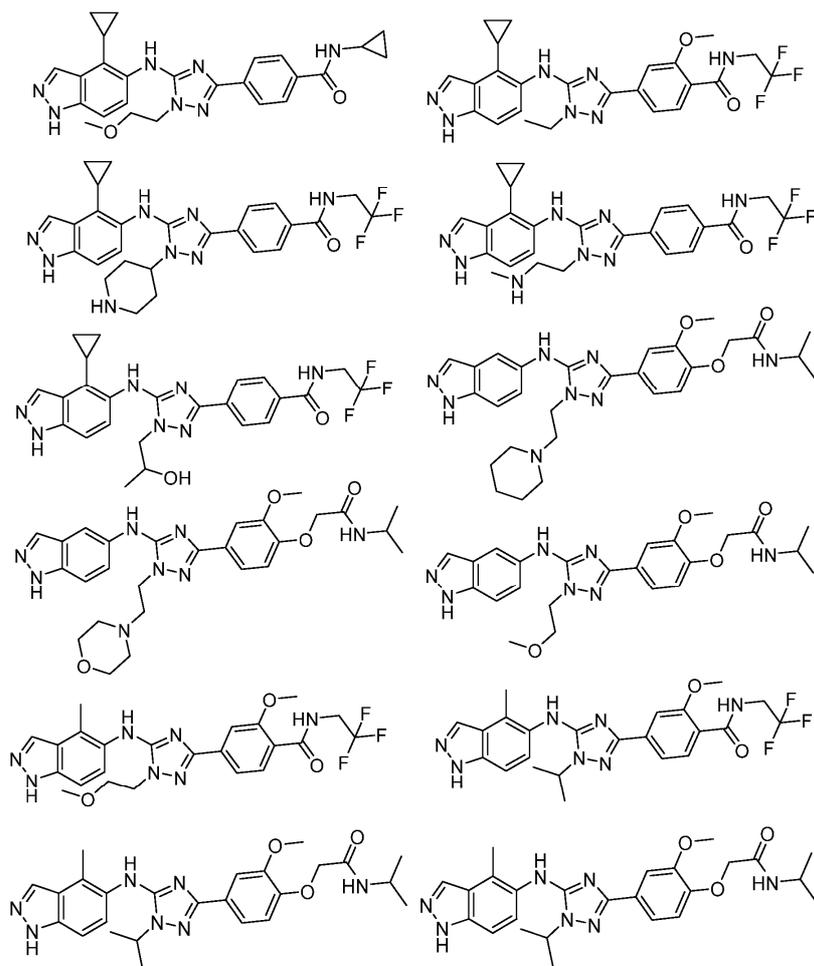


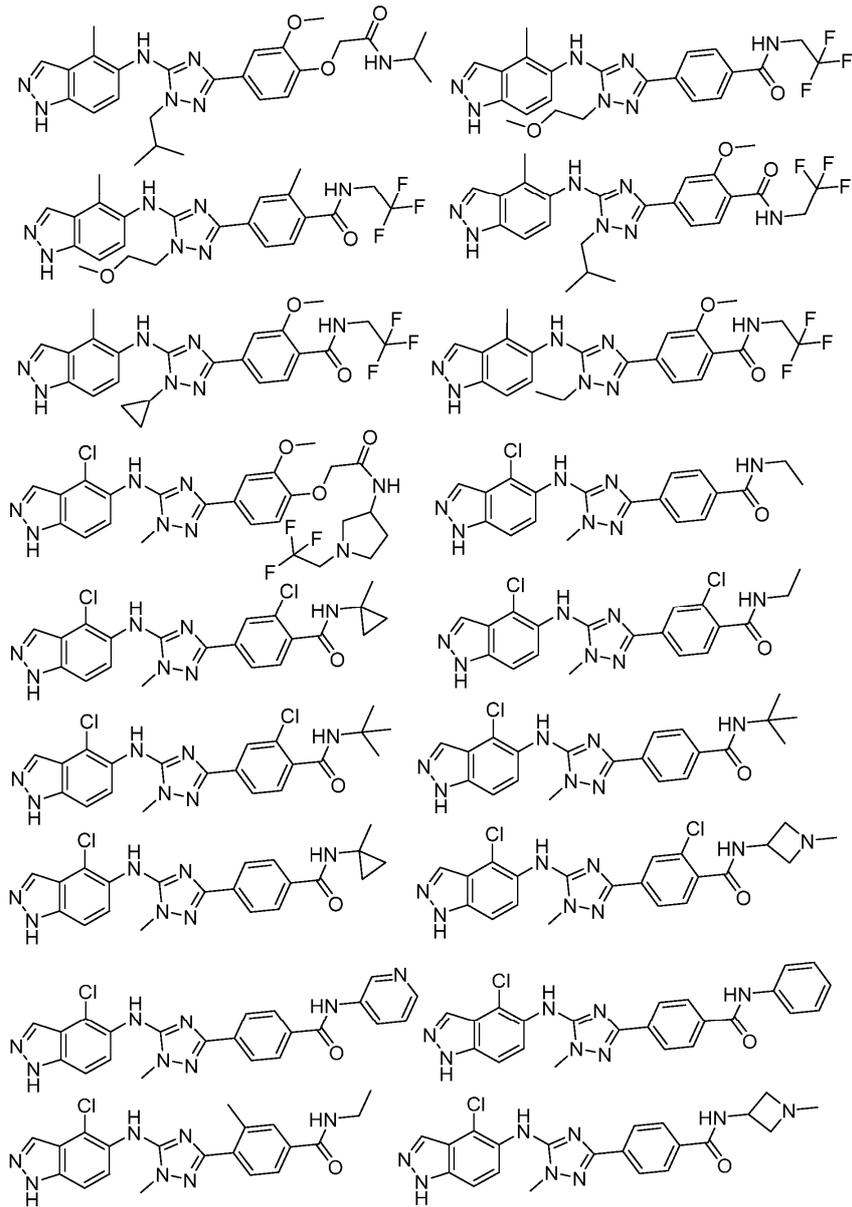


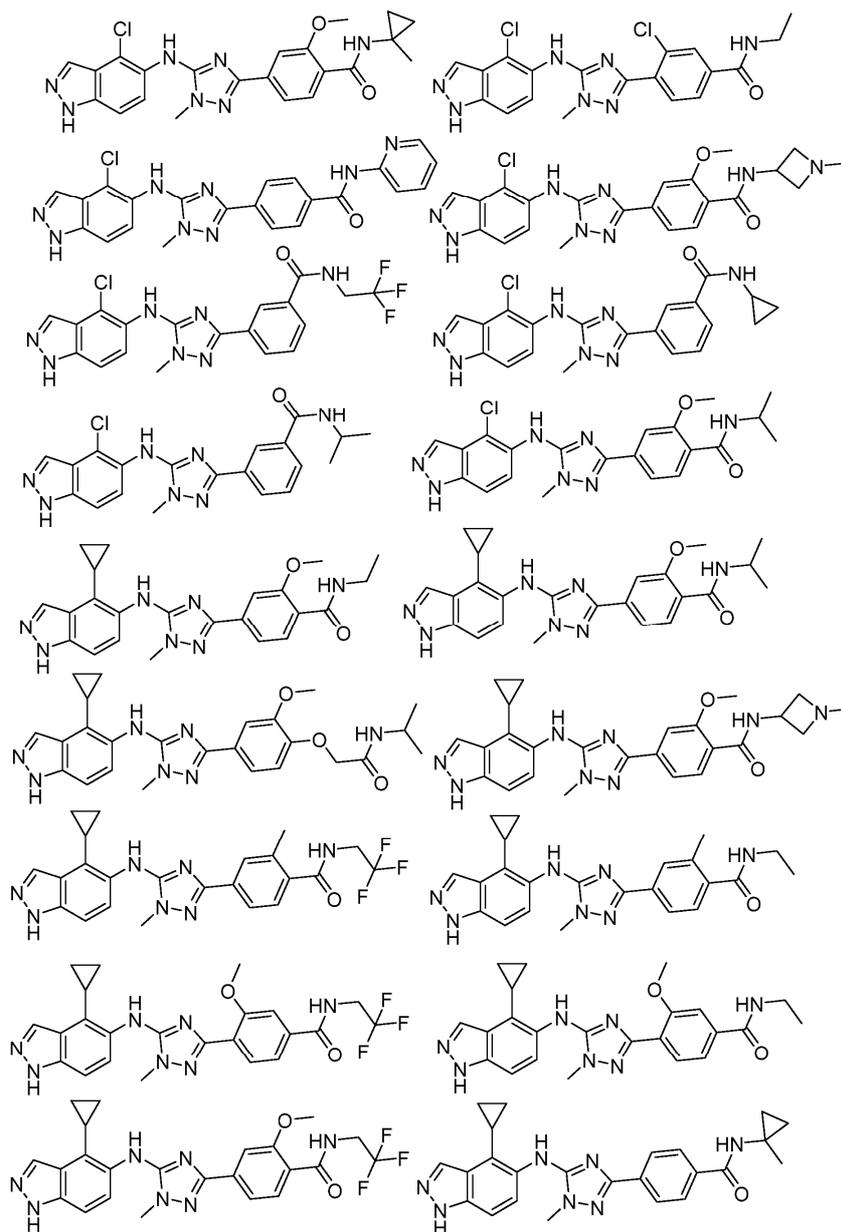


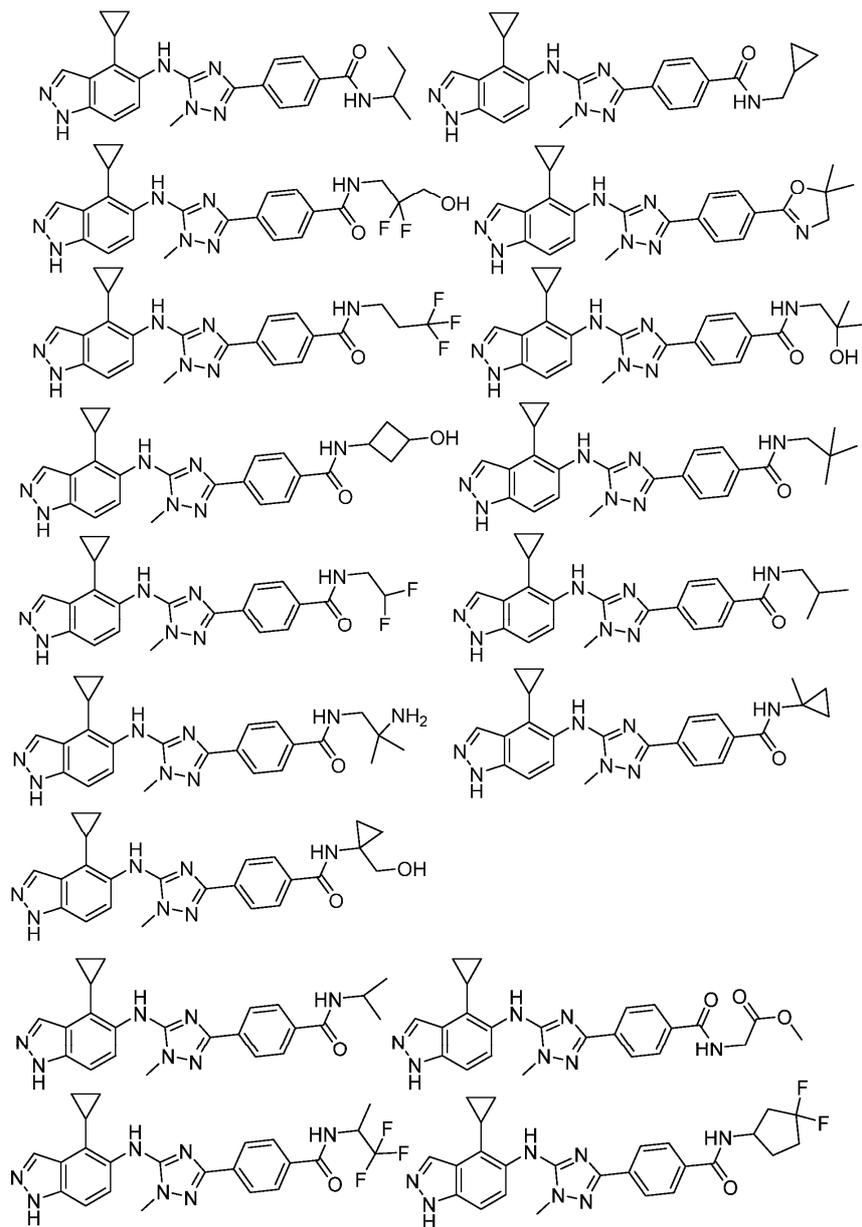


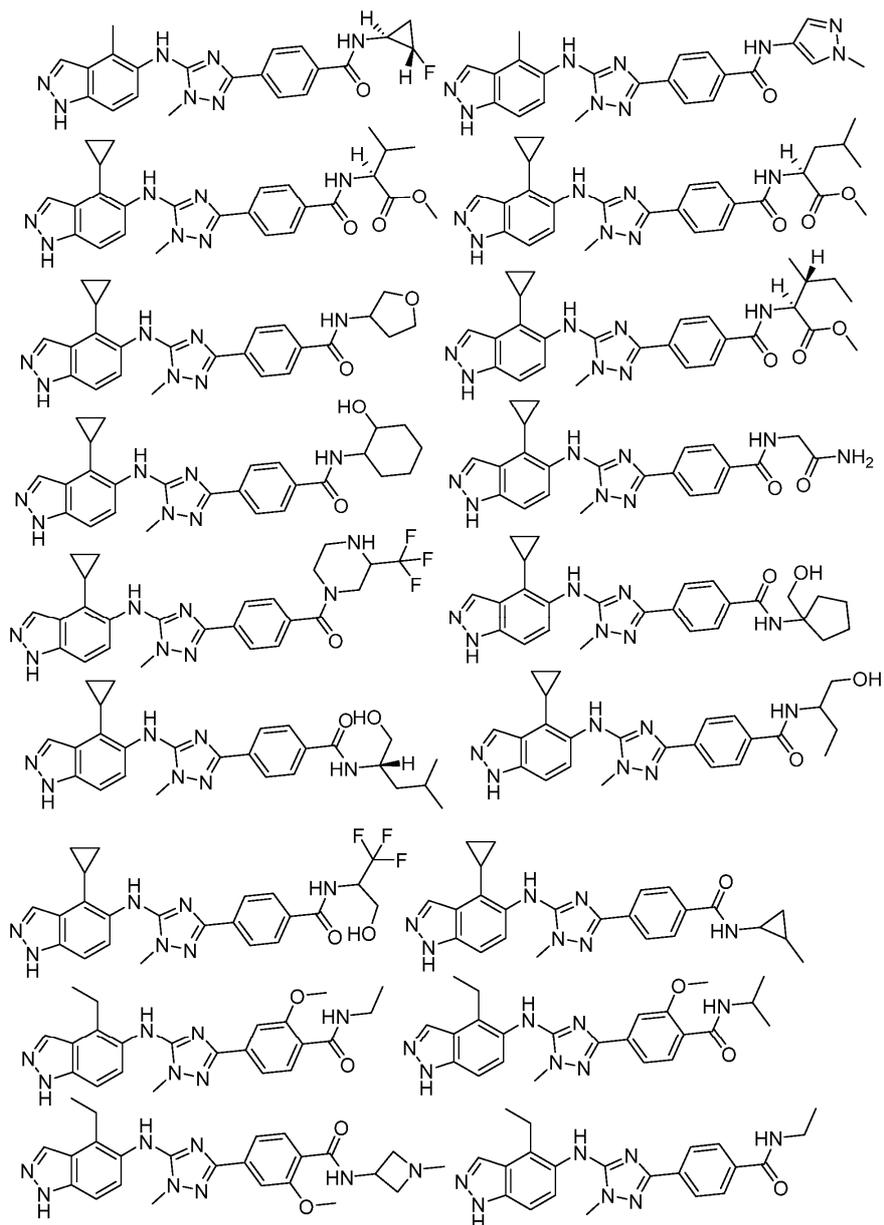


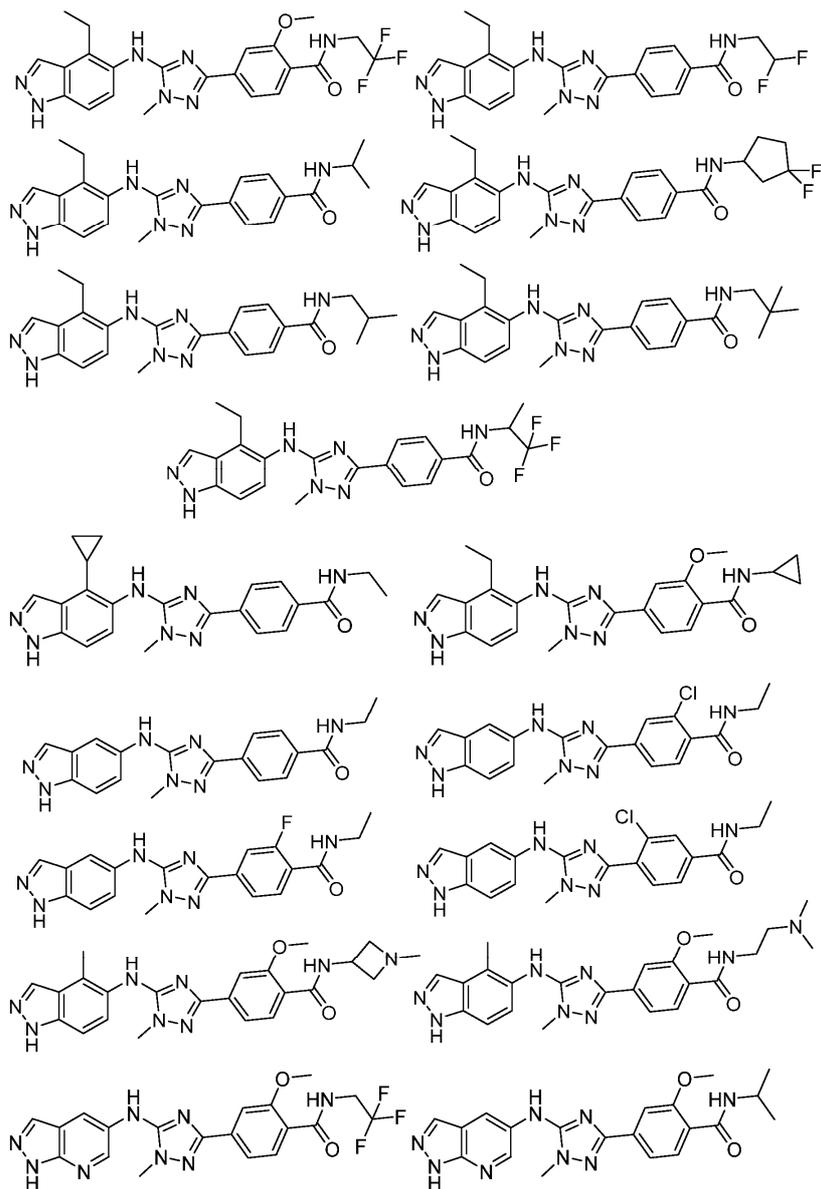


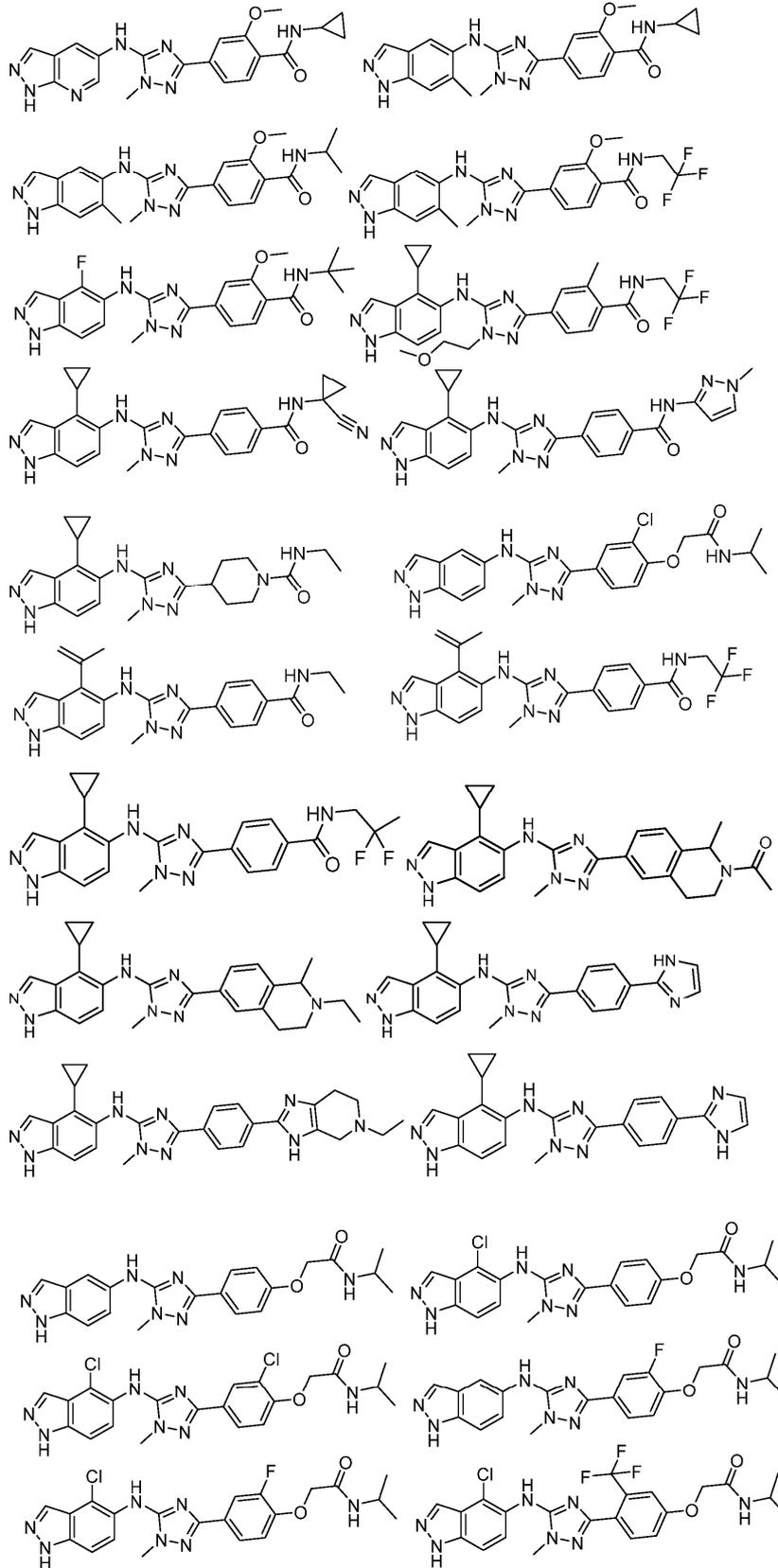




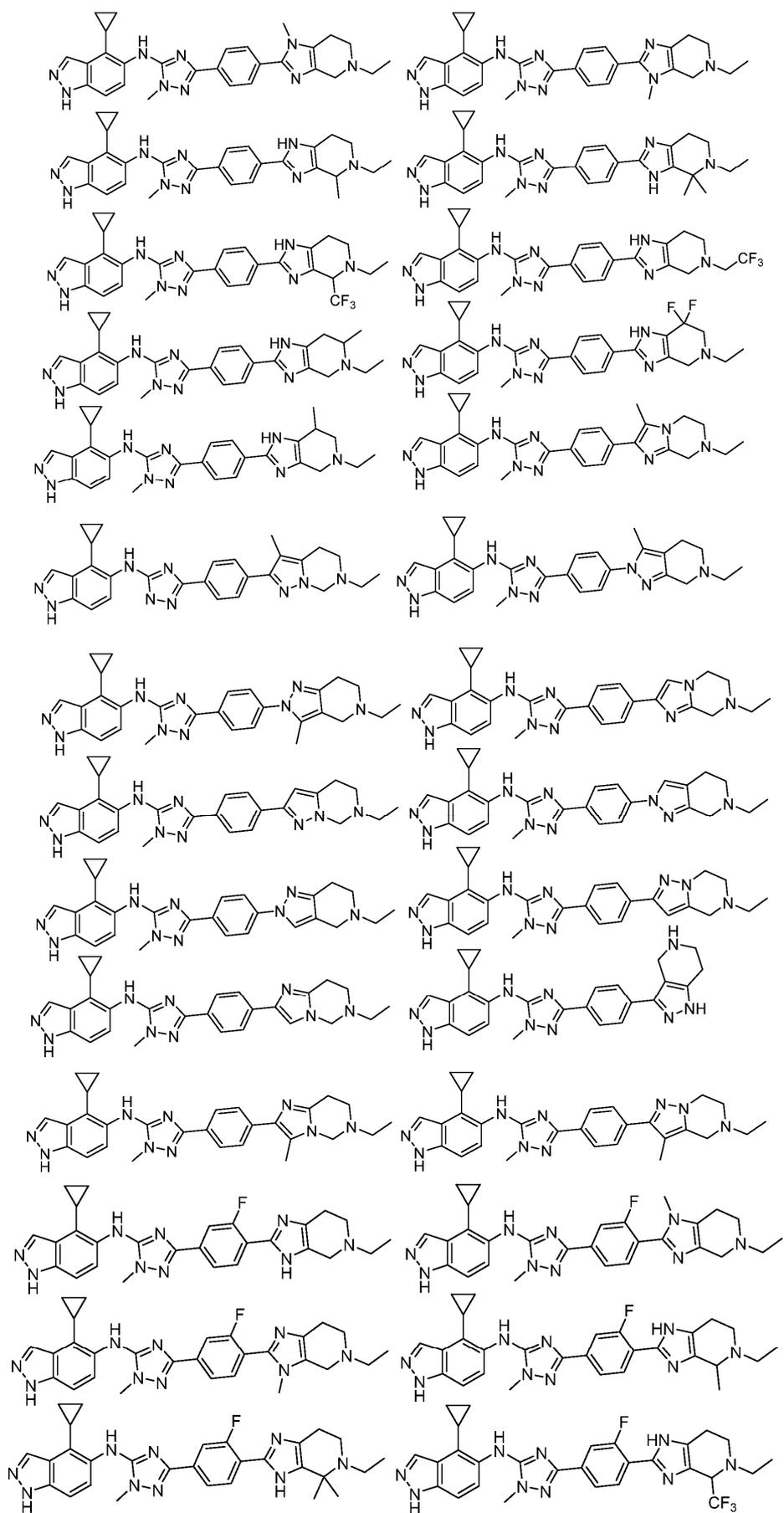


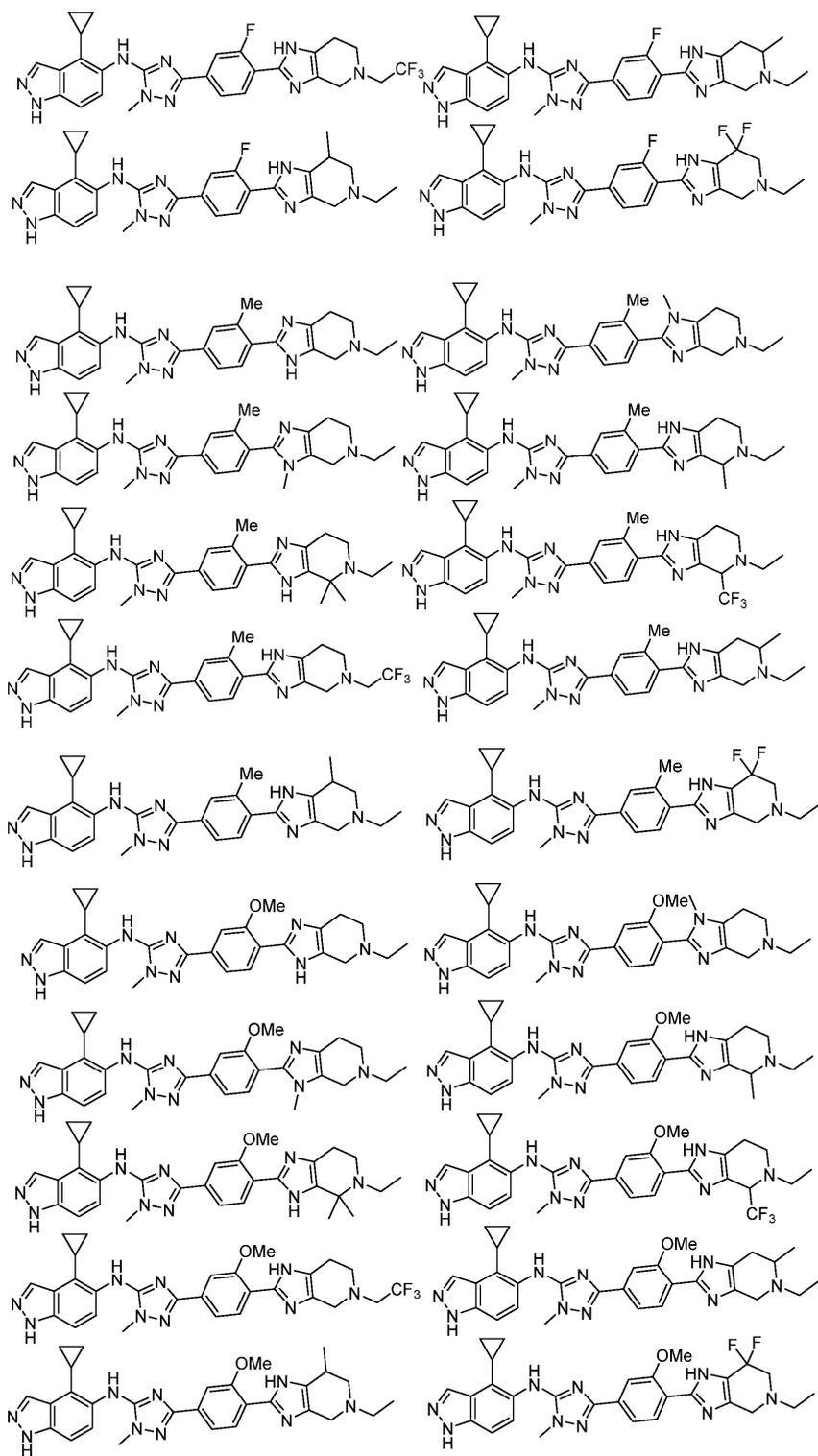


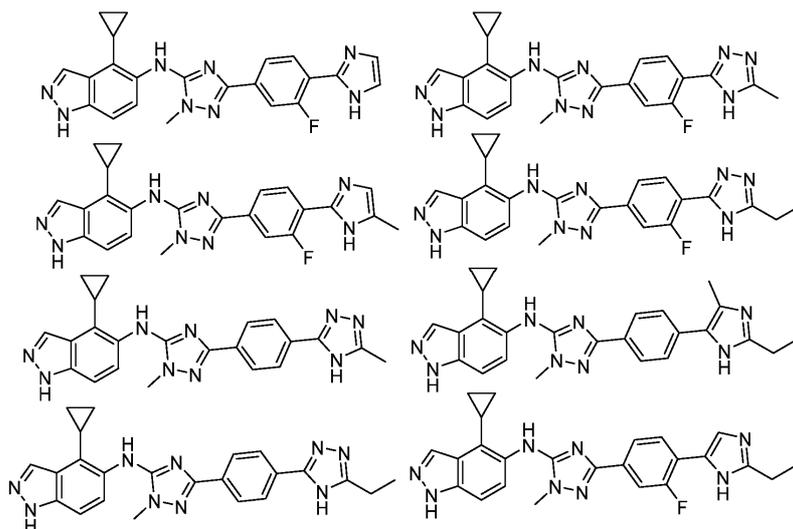




Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), выбранным из:







В варианте осуществления предлагаются соединения по настоящему изобретению, имеющие связывающую способность ROCK2 в пределах категории +++ или ++++, как определено в другом месте данного документа. В варианте осуществления предложены соединения по настоящему изобретению, имеющие значение  $IC_{50}$  связывающей способности ROCK2  $< 3$  мкМ. В варианте осуществления предложены соединения по настоящему изобретению, имеющие значение  $IC_{50}$  связывающей способности ROCK2  $< 0.3$  мкМ. Необязательно, связывающую способность определяют с использованием анализа ингибирования ROCK2, определенного в примерах.

В аспекте изобретения предложены соединения по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой комбинированный продукт, содержащий дополнительный фармацевтически активный агент. Дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой, например, противовоспалительные агенты, противофиброзные агенты, химиотерапевтические средства, противораковые агенты, иммунодепрессанты, противоопухолевые вакцины, цитокинолтерпевтические средства или ингибиторы тирозинкиназы.

В соответствии с другим аспектом предложено соединение по настоящему изобретению для применения при лечении состояния, которое модулируется ROCK1 и/или ROCK2. Как правило, состояния, которые модулируются ROCK (пожалуйста, обратите внимание, что ROCK относятся либо к одной, либо к обоим ROCK1 и ROCK2), представляют собой состояния, которые можно лечить путем ингибирования ROCK с применением соединения по настоящему изобретению. Соединение любой формулы, раскрытое в настоящем документе, может применяться при лечении состояния, поддающегося лечению путем ингибирования ROCK. Как отмечалось выше, сигнальный путь ROCK играет важную роль при ряде состояний. Следовательно, состояние, поддающееся лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, выбрано из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, нарушений центральной нервной системы или рака.

Состояние, поддающееся лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, выбрано из саркоидоза, склероза, первичного билиарного склероза, склерозирующего холангита, дерматита, атопического дерматита, болезни Стилла, хронической обструктивной болезни легких, болезни Гийена-Барре, болезни Грейвса, болезни Аддисона, феномена Рейно или аутоиммунного гепатита, артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, дегенеративного артрита, ревматической полимиалгии, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания суставов, системной красной волчанки, полимиозита и фибромиалгии.

Дополнительные типы артрита включают тендинит ахиллова сухожилия, ахондроплазию, акромегалическую артропатию, адгезивный капсулит, болезнь Стилла, развившуюся у взрослых, анзериновый бурсит, аваскулярный некроз, синдром Бехчета, биципитальный тендинит, болезнь Блаунта, бруцеллярный спондилит, бурсит, пяточный бурсит, болезнь отложения кристаллов пирофосфата дигидрата (CPPD), болезнь отложения кристаллов, синдром Каплана, синдром запястного канала, хондрокальциноз, хондромалицию надколенника, хронический синовит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром Чарга-Стросса, синдром Когана, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, костостернальный синдром, синдром CREST, криоглобулинемию, дегенеративное заболевание сустава, дерматомиозит, диабетический пальцевой склероз, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз (DISH), дисцит, дискоидную красную волчанку, синдром лекарственной волчанки, мышечную

дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпюитрена, синдром Элерса-Данлоса, энтеропатический артрит, эпикондилит, эрозивно-воспалительный остеоартрит, обусловленный физической нагрузкой компартмент-синдром, болезнь Фабри, семейную средиземноморскую лихорадку, липогранулематоз Фарбера, синдром Фелти, пятую болезнь, плоскостопие, синовит, вызванный инородным телом, болезнь Фрейберга, грибковый артрит, болезнь Гоше, гигантоклеточный артериит, гонококковый артрит, синдром Гудпасчера, гранулематозный артериит, гемартроз, гемохроматоз, пурпуру Геноха-Шенлейна, поверхностный антиген вируса гепатита В, дисплазию тазобедренного сустава, синдром Херлера, синдром гипермобильности, лейкоцитокластический васкулит, гипертрофическую остеоартропатию, иммунокомплексную болезнь, синдром соударения, артропатию Жакку, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, болезнь Кинбека, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, синдром Леша-Нихана, линейную склеродермию, липоидный дерматоартрит, синдром Лефгрена, болезнь Лайма, злокачественную синовиому, синдром Марфана, синдром медиопателлярной складки, метастатический карциноматозный артрит, смешанное заболевание соединительных тканей (MCTD), смешанную криоглобулинемию, мукополисахаридоз, множественный ретикулогистиоцитоз, множественную эпифизарную дисплазию, микоплазменный артрит, миофасциальный болевой синдром, волчанку новорожденных, нейропатическую артропатию, узловую панникулит, охроноз, локтевой бурсит, болезнь Осгуда-Шлаттера, остеоартрит, остеохондроматоз, несовершенный остеогенез, остеомаляцию, остеомиелит, остеонекроз, остеопороз, перекрестный синдром, пахидермопериостоз, болезнь Педжета кости, палиндромный ревматизм, синдром боли надколенно-бедренного сустава, синдром Пеллегрини-Штида, пигментный виллонодулярный синовит, синдром *rigiformis*, подошвенный фасциит, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, кисты подколенной ямки, тендинит задней большеберцовой кости, болезнь Потта, препателлярный бурсит, инфекцию протезированного сустава, эластическую псевдоксантому, псориатический артрит, синдром Рейно, реактивный артрит (синдром Рейтера), синдром рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующий полихондрит, задний пяточный бурсит, ревматическую лихорадку, ревматоидный васкулит, тендинит ротаторной манжеты плеча, сакроилеит, остеомиелит, вызванный сальмонеллой, саркоидоз, свинцовую подагру, остеохондроз Шейермана, склеродермию, септический артрит, серонегативный артрит, артрит, вызванный шигеллой, синдром "плечо-кисть", серповидно-клеточную артропатию, синдром Шегрена, эпифизеолиз головки бедренной кости, спинальный стеноз, спондилолиз, стафилококковый артрит, синдром Стиклера, подострую кожную волчанку, синдром Свита, хорею Сиденхема, сифилитический артрит, системную красную волчанку (SLE), артериит Такаясу, синдром тарзального канала, локоть теннисиста, синдром Титце, транзиторный остеопороз, травматический артрит, вертлужный бурсит, туберкулезный артрит, артрит при язвенном колите, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (UCTS), уртикарный васкулит, вирусный артрит, гранулематоз Вегенера, болезнь Уиппла, болезнь Вильсона, иерсинозный артрит и состояния, включающие васкуляризацию и/или воспаление, включая атеросклероз, ревматоидный артрит (RA), гемангиомы, ангиофибромы и псориаз.

Другими неограничивающими примерами ангиогенного заболевания являются ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия), отторжение роговичного трансплантата, неоваскуляризация роговицы, связанная с осложнениями рефракционной хирургии, неоваскуляризация роговицы, связанная с осложнениями, вызванными контактными линзами, неоваскуляризация роговицы, связанная с птериgiumом и рецидивирующим птериgiumом, язвенная болезнь роговицы и неспецифическое заболевание глазной поверхности, инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, миастения гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный билиарный цирроз, острый панкреатит, отторжение трансплантата, аллергическое воспаление, контактный дерматит и реакции гиперчувствительности замедленного типа, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартроз, нарушения когнитивных функций, вызванные воспалением нейронов, синдром Ослера-Вебера, рестеноз и грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, включая цитомегаловирусные инфекции.

Любое из состояний, описанных выше, как поддающихся лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, может подвергаться лечению соединением по изобретению, или может подвергаться лечению способом, включающим введение соединения по изобретению, или может подвергаться лечению лекарственным средством, изготовленным с применением соединения по настоящему изобретению. В аспекте данного изобретения соединение по изобретению может применяться при лечении: фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

В вариантах осуществления соединение по изобретению может применяться при лечении состояния, выбранного из идиопатического фиброза легких (IPF); системного склероза (SSC); интерстициальной болезни легких (ILD); диабета типа 1 и типа 2; диабетической нефропатии; неалкогольного стеатогепатита (NASH); неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD); артериальной гипертензии, атеросклероза, рестеноза, инсульта, сердечной недостаточности, спазма коронарных сосудов, спазма сосудов головного мозга, нарушения периферического кровообращения, окклюзионной болезни периферических артерий, ишемического/реперфузионного повреждения, легочной гипертензии и стенокардии, эректильной дисфункции, фиброза легкого, фиброза печени и фиброза почки, глаукомы, внутриглазной гипертен-

зии, ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, псориатического артрита, синдрома Шегрена, астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких (COPD), SLE, cGVHD, воспалительного заболевания кишечника, стеноза кишечника, нарушений, включающих дегенерацию или физическое повреждение нервной ткани, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза (ALS), рассеянного склероза, рака печени, рака мочевого пузыря, гепатомы, плоскоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, различных видов рака головы и шеи, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака брюшной полости, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка-кишечного тракта, рака пищевода, рака эндометрия или матки, карциномы слюнной железы, плоскоклеточного рака, рака гипофиза, астроцитомы, саркомы мягких тканей, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичников, рака почки, рака печени, рака простаты, рака влагалища, рака щитовидной железы, гепатокарциномы, рака головного мозга, рака эндометрия, рака яичка, холангиокарциномы, карциномы желчного пузыря, рака желудка и меланомы.

В аспекте данного изобретения предложен способ лечения состояния, которое модулируется ROCK1 и/или ROCK2, где способ включает введение терапевтического количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Способ лечения может представлять собой способ лечения состояния, поддающегося лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2.

Изобретение также предусматривает способ лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака, где данный способ включает введение терапевтического количества соединения любой формулы, раскрытого в настоящем документе, пациенту, нуждающемуся в этом. В вариантах осуществления способ может применяться для лечения состояния, выбранного из идиопатического фиброза легких (IPF); системного склероза (SSC); интерстициальной болезни легких (ILD); диабета типа 1 и типа 2; диабетической нефропатии; неалкогольного стеатогепатита (NASH); неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD); артериальной гипертензии, атеросклероза, рестеноза, инсульта, сердечной недостаточности, спазма коронарных сосудов, спазма сосудов головного мозга, нарушения периферического кровообращения, окклюзионной болезни периферических артерий, ишемического/реперфузионного повреждения, легочной гипертензии и стенокардии, эректильной дисфункции, фиброза легкого, фиброза печени и фиброза почки, глаукомы, внутриглазной гипертензии, ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, псориатического артрита, синдрома Шегрена, астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких (COPD), SLE, cGVHD, воспалительного заболевания кишечника, стеноза кишечника, нарушений, включающих дегенерацию или физическое повреждение нервной ткани, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза (ALS), рассеянного склероза, рака печени, рака мочевого пузыря, гепатомы, плоскоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, различных видов рака головы и шеи, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака брюшной полости, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка-кишечного тракта, рака пищевода, рака эндометрия или матки, карциномы слюнной железы, плоскоклеточного рака, рака гипофиза, астроцитомы, саркомы мягких тканей, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичников, рака почки, рака печени, рака простаты, рака влагалища, рака щитовидной железы, гепатокарциномы, рака головного мозга, рака эндометрия, рака яичка, холангиокарциномы, карциномы желчного пузыря, рака желудка и меланомы, где данный способ включает введение терапевтического количества соединения любой формулы, раскрытого в данном описании, пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению предназначены для применения в лечении или применяются в способе лечения: идиопатического фиброза легких (IPF); системного склероза (SSC); интерстициальной болезни легких (ILD); диабета типа 1 и типа 2; диабетической нефропатии; неалкогольного стеатогепатита (NASH); неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD); артериальной гипертензии, атеросклероза, рестеноза, инсульта, сердечной недостаточности, спазма коронарных сосудов, спазма сосудов головного мозга, нарушения периферического кровообращения, окклюзионной болезни периферических артерий, ишемического/реперфузионного повреждения, легочной гипертензии и стенокардии, эректильной дисфункции, фиброза легкого, фиброза печени и фиброза почки. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению предназначены для применения в лечении или применяются в способе лечения: глаукомы, внутриглазной гипертензии, ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, псориатического артрита, синдрома Шегрена, астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких (COPD), SLE и cGVHD, воспалительного заболевания кишечника и стеноза кишечника.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению предназначены для применения в лечении или применяются в способе лечения расстройств центральной нервной системы. Такие расстройства могут включать дегенерацию или физическое повреждение нервной ткани, включая, без ограничения, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латераль-

ный склероз (ALS) или рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению предназначены для применения при лечении или применяются в способе лечения рака. Примеры включают, но не ограничиваются ими: рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, плоскоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, различные виды рака головы и шеи, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак брюшной полости, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак пищевода, рак эндометрия или матки, рак слюнной железы, плоскоклеточный рак, рак гипофиза, астроцитому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, глиобластоме, рак шейки матки, рак яичников, рак почки, рак печени, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, гепатокарциному, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичка, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка и меланому.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, где данная композиция содержит соединение по изобретению и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В варианте осуществления фармацевтической композиции может представлять собой комбинированный продукт, содержащий дополнительный фармацевтически активный агент. Дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой один, раскрытый в другом месте настоящего документа. В аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения по изобретению в изготовлении лекарственного средства для применения при лечении любого состояния, раскрытого в настоящем документе. В варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются, по меньшей мере, в пять раз более сильными ингибиторами ROCK2 по сравнению с ROCK1. Соответственно, соединения по изобретению могут проявлять себя, по меньшей мере, в пять раз более селективно по отношению к ROCK2, чем к ROCK1.

Ниже приведены определения терминов, используемых в данной заявке. Любой термин, не определенный здесь, имеет общепринятое значение, как специалист в данной области понимает этот термин.

Термин "галоген" относится к одному из галогенов группы 17 периодической таблицы. В частности, этот термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно, термин относится к бром или йоду. Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи. Например, термин "C<sub>1-6</sub>алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метилу, этилу, n-пропилу, изопропилу, n-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, n-пентилу и n-гексилу. Алкиленовые группы также могут быть линейными или разветвленными и могут иметь два места присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, алкиленовая группа может, например, представлять собой одну из тех алкильных групп, которые перечислены в этом абзаце. Алкильные и алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Возможные заместители описаны ниже. Заместители для алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, OH, C<sub>1-6</sub>алкокси.

Термин "алкилэфир" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи с одним атомом кислорода в ней. Например, термин "C<sub>2-6</sub>алкилэфир" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где цепь атомов углерода прерывается одним атомом кислорода, например, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, которая присоединена к молекуле через атом кислорода. Например, термин "C<sub>1-6</sub>алкокси" относится к группе, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной и может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метилу, этилу, n-пропилу, изопропилу, n-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, n-пентилу и n-гексилу. Следовательно, алкоксигруппа может представлять собой метокси, этокси, n-пропокси, изо-пропокси, n-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, n-пентокси и n-гексокси. Алкильная часть алкоксигруппы может быть незамещенной или замещенной одним или более заместителями. Возможные заместители описаны ниже. Заместители для алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, OH, C<sub>1-6</sub>алкокси. Термин "галоалкил" относится к углеводородной цепи, замещенной, по меньшей мере, одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае, например, фтором, хлором, бромом и йодом. Например, термин "C<sub>1-6</sub>галоалкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, замещенных, по меньшей мере, одним галогеном. Атом галогена может присутствовать в любом положении в углеводородной цепи. Например, C<sub>1-6</sub>галоалкил может обозначать хлорметил, фторметил, трифторметил, хлорэтил, например, 1-хлорметил и 2-хлорэтил, трихлорэтил, например, 1,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, фторэтил, например, 1-фторметил и 2-фторэтил, трифторэтил, например, 1,2,2-трифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, хлорпропил, трихлорпропил, фторпропил, трифторпропил.

Термин "алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь. Например, термин "C<sub>2-6</sub>алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь и содержащей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Двойная связь(и) может быть представлена в виде E или Z изомера. Двойная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, "C<sub>2-6</sub>алкенил"

может представлять собой этенил, пропенил, бутенил, бутадиенил, пентенил, пентадиенил, гексенил и гексадиенил. Термин "алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь. Например, термин "C<sub>2-6</sub>алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь и содержащей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Тройная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, "C<sub>2-6</sub>алкинил" может представлять собой этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил. Термин "гетероалкил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, O и S, расположенных между любым атомом углерода в цепи или на конце цепи. Например, термин "C<sub>1-6</sub>гетероалкил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, O и S, расположенных между любым атомом углерода в цепи или на конце цепи. Например, углеводородная цепь может содержать один или два гетероатома. C<sub>1-6</sub>гетероалкил может быть связан с остальной частью молекулы через атом углерода или гетероатом. Например, "C<sub>1-6</sub>гетероалкил" может представлять собой C<sub>1-6</sub> N-алкил, C<sub>1-6</sub> N,N-алкил или C<sub>1-6</sub> O-алкил.

Термин "карбоциклический" относится к насыщенной, ненасыщенной или ароматической углерод-содержащей кольцевой системе. "Карбоциклическая" система может представлять собой моноциклическую или конденсированную полициклическую кольцевую систему, например, бициклическую или трициклическую. "Карбоциклический" фрагмент может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в моноциклической системе и от 7 до 14 атомов углерода в полициклической системе. Термин "карбоциклический" включает циклоалкильные фрагменты, циклоалкенильные фрагменты, арильные кольцевые системы и конденсированные кольцевые системы, включая ароматическую часть. Термин "гетероциклический" относится к насыщенной, ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, O или S. "Гетероциклическая" система может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, например, 1 или 2. "Гетероциклическая" система может представлять собой моноциклическую или конденсированную полициклическую кольцевую систему, например, бициклическую или трициклическую. "Гетероциклический" фрагмент может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в моноциклической системе и от 7 до 14 атомов углерода в полициклической системе. Термин "гетероциклический" охватывает гетероциклоалкильные фрагменты, гетероциклоалкенильные фрагменты и гетероароматические фрагменты. Например, гетероциклическая группа может представлять собой: оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин и тетрагидропиран. Термин "C<sub>3-8</sub>циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Например, "C<sub>3-8</sub>циклоалкил" может представлять собой циклопропил, циклобутыл, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "C<sub>3-8</sub>циклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, которая не является ароматической. Кольцо может содержать более одной двойной связи при условии, что кольцевая система не является ароматической. Например, "C<sub>3-8</sub>циклоалкил" может представлять собой циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиен, циклооктенил и циклооктадиенил. Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей атомы углерода и, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. Например, могут присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно, 1 или 2. "Гетероциклоалкил" может быть связан с остальной частью молекулы через любой атом углерода или гетероатом. "Гетероциклоалкил" может иметь одну или более, например, одну или две связи с остальной частью молекулы: эти связи могут проходить через любой из атомов в кольце. Например, "гетероциклоалкил" может представлять собой "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил". Термин "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов, по меньшей мере, причем один из атомов представляет собой гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. "Гетероциклоалкил" может представлять собой оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин и тетрагидропиран.

Термин "гетероциклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, которая не является ароматической, содержащей атомы углерода и, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. Например, могут присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно, 1 или 2. "Гетероциклоалкенил" может быть связан с остальной частью молекулы через любой атом углерода или гетероатом. "Гетероциклоалкенил" может содержать одну или более, например, одну или две связи с остальной частью молекулы: эти связи могут проходить через любой из атомов в кольце. Например, "гетероциклоалкенил" может представлять собой "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил". Термин "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов, по меньшей мере, причем один из атомов является гетероатомом в кольце, выбранным из N, O и S. "Гетероциклоалкенил" может представлять собой тетрагидропиридин, дигидропиран, дигидрофуран,

пирролин.

Термин "ароматический" применительно к заместителю в целом обозначает одно кольцо или полициклическую кольцевую систему с  $4n+2$  электронами в сопряженной  $\pi$ -системе внутри кольца или кольцевой системы, где все атомы, участвующие в сопряженной  $\pi$ -системе, находятся в одной плоскости. Термин "арил" относится к ароматической углеводородной кольцевой системе. Кольцевая система содержит  $4n+2$  электронов в сопряженной  $\pi$ -системе внутри кольца, где все атомы, участвующие в сопряженной  $\pi$ -системе, находятся в одной плоскости. Например, "арил" может представлять собой фенил и нафтил. Сама арильная система может быть замещена другими группами.

Термин "гетероарил" относится к ароматической углеводородной кольцевой системе, по меньшей мере, с одним гетероатомом в одном кольце или в конденсированной кольцевой системе, выбранным из O, N и S. Кольцо или кольцевая система имеет  $4n+2$  электрона в сопряженной  $\pi$ -системе, где все атомы, участвующие в сопряженной  $\pi$ -системе, находятся в одной плоскости. Например, "гетероарил" может представлять собой имидазол, тиен, фуран, тиантрен, пиррол, бензимидазол, пиразол, пиразин, пиридин, пиримидин и индол. Термин "алкарил" относится к арильной группе, как определено выше, связанной с  $C_{1-4}$ алкилом, где  $C_{1-4}$ алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной части молекулы. Бензил относится к  $-CH_2$ фенилу, и бензоил относится к  $-C(O)$ фенилу.

Термин "алкгетероарил" относится к гетероарильной группе, как определено выше, связанной с  $C_{1-4}$ алкилом, где алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной части молекулы.

Термин "галоген" в данном документе включает F, Cl, Br и I. Галоген может представлять собой Br. Галоген может представлять собой I.

Связь, оканчивающаяся символом "~~~~", обозначает, что связь связана с другим атомом, который не показан в структуре. Связь, оканчивающаяся внутри циклической структуры и не оканчивающаяся у атома кольцевой структуры, обозначает, что связь может быть связана с любым из атомов в кольцевой структуре, если это допускается валентностью.

Связь, обозначенная сплошной линией и пунктирной линией, представляет собой связь, которая может быть либо одинарной, либо двойной, где это возможно химически. Например, приведенная ниже

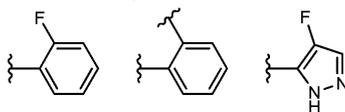


связь может быть простой или двойной связью

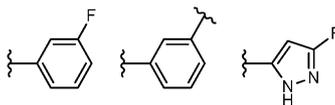
Когда фрагмент замещен, он может быть замещен в любой точке фрагмента, где это химически возможно и соответствует требованиям атомной валентности. Фрагмент может быть замещен одним или более заместителями, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями; необязательно, в группе находятся 1 или 2 заместителя. Там, где имеются два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Заместитель (заместители) может быть выбран из OH, NHR, амидино, гуанидино, гидроксигуанидино, формамидино, изотиоуреидо, уреидо, меркапто,  $C(O)H$ , ацила, ацилокси, карбокси, сульфо, сульфамоида, карбамоида, циано, азо, нитро, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, арила, гетероарила или алкарила. Если замещаемая группа представляет собой алкильную группу, заместитель может представлять собой  $=O$ . R может быть выбран из H,  $C_{1-6}$ алкильной,  $C_{3-8}$ циклоалкильной, фенильной, бензильной или фенэтильной группы, например, R представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил. Если фрагмент замещен двумя или более заместителями, и два из заместителей находятся рядом, соседние заместители могут образовывать  $C_{4-8}$  кольцо вместе с атомами фрагмента, на котором замещены заместители, где  $C_{4-8}$  кольцо представляет собой насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо с 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода или насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо с 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода и 1, 2 или 3 гетероатомами.

Заместители присутствуют только в положениях, где это является химически возможным, при этом специалист в данной области без труда может решить (экспериментально или теоретически), какие замены химически возможны, а какие нет.

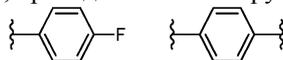
Орто, мета и паразамещение являются хорошо понятными терминами в данной области. В отсутствие сомнения, "орто" замещение представляет собой схему замещения, в которой соседние атомы углерода имеют заместитель, будь то простая группа, например, группа фтора в приведенном ниже примере, или другие части молекулы, как показано связью, заканчивающейся "~~~~".



"Мета" замещение представляет собой схему замещения, в которой два заместителя находятся на атомах углерода, при этом один атом углерода удален от другого, т.е. с одним атомом углерода между замещенными атомами углерода. Другими словами, существует заместитель на втором атоме от атома с другим заместителем. Например, приведенные ниже группы являются мета-замещенными.



"Пара" замещение представляет собой схему замещения, в которой два заместителя находятся на атомах углерода, при этом два атома углерода удалены друг от друга, т.е. с двумя атомами углерода между замещенными атомами углерода. Другими словами, существует заместитель на третьем атоме от атома с другим заместителем. Например, приведенные ниже группы являются пара-замещенными.



Под термином "ацил" подразумевается органический радикал, полученный, например, из органической кислоты путем удаления гидроксильной группы, например, радикал, имеющий формулу R-C(O)-, где R может быть выбран из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, фенила, бензила или фенилэтила, например, R представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил. В одном варианте осуществления ацил представляет собой алкилкарбонил. Примеры ацильных групп включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, пропионил и бутирил. Конкретной ацильной группой является ацетил.

Во всем описании раскрытие соединения также охватывает фармацевтически приемлемые соли, их сольваты и стереоизомеры. Когда соединение имеет стереоцентр, данным изобретением предусматриваются оба (R) и (S) стереоизомера, в равной степени настоящей заявкой предусматриваются смеси стереоизомеров или рацемическая смесь. Когда соединение по изобретению имеет два или более стереоцентра, предполагается любая комбинация (R) и (S) стереоизомеров. Комбинация (R) и (S) стереоизомеров может привести к получению диастереомерной смеси или одного диастереоизомера. Соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде одного стереоизомера или могут представлять собой смеси стереоизомеров, например, рацемические смеси и другие энантиомерные смеси, а также диастереомерные смеси. Когда смесь представляет собой смесь энантиомеров, энантиомерный избыток может быть любым из тех, которые раскрыты выше. Когда соединение представляет собой отдельный стереоизомер, соединения могут еще содержать другие диастереоизомеры или энантиомеры в качестве примесей. Следовательно, один стереоизомер не обязательно имеет энантиомерный избыток (e.e.) или диастереомерный избыток (d.e.), равный 100%, но может иметь e.e. или d.e. около, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 60% или менее. Например, e.e. или d.e. может быть 90% или более, 80% или более, 70% или более, 60% или более, 50% или более, 40% или более, 30% или более, 20% или более, или 10% или более.

В данном изобретении предложены фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Они могут включать соли присоединения кислоты и основные соли соединений. Они могут представлять собой соли присоединения кислоты и основные соли соединений. Кроме того, в изобретении предложены сольваты соединений. Они могут представлять собой гидраты или другие сольватированные формы соединения. Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры солей включают ацетаты, аспартаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты/карбонаты, бисульфаты/сульфаты, бораты, камсилаты, цитраты, эдисилаты, эзилаты, формитаты, fumarаты, глюцептаты, глюконаты, глюкуронаты, гексафторфосфаты, хибензаты, гидрохлориды/хлориды, гидробромиды/бромиды, гидроиодиды/иодиды, изетионаты, лактаты, малаты, малеаты, малонаты, мезилаты, метилсульфаты, нафтиллаты, 1,5-нафталиндисульфаты, 2-нафсилаты, никотинаты, нитраты, оротаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, фосфаты/гидрофосфаты/дигидрофосфаты, сахараты, стеараты, сукцинаты, тартраты, тозилаты и трифторацетаты.

Подходящие основные соли получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например, гемисульфат и соли гемикальция. Обзор подходящих солей см. в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены одним или несколькими из трех способов:

- (i) путем взаимодействия соединения по изобретению с определенной кислотой или основанием;
- (ii) путем удаления лабильной в кислотной или щелочной среде защитной группы от подходящего предшественника соединения по изобретению или путем раскрытия цикла подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием определенной кислоты или основания; или
- (iii) путем превращения одной соли соединения по изобретению в другую путем взаимодействия с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции как правило проводятся в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и быть собрана фильтрованием, или может быть выделена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизирован-

ной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах. Термин "сольват" используется здесь для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одной или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используется, когда указанный растворитель представляет собой воду.

В объем изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-вспомогательное вещество по типу "гость-хозяин", где, в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и вспомогательное вещество присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонента, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов, см. *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Здесь и далее все ссылки на соединения любой формулы включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы, а также на сольваты и комплексы их солей.

Соединения по изобретению включают соединения ряда формул, как определено здесь, включая все их полиморфы и кристаллические формы, их пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), как определено ниже, и изотопно-меченые соединения по изобретению.

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения по изобретению, где один или более атомов заменены атомами, имеющими одинаковый атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такой как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такой как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такой как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такой как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые изотопно-меченые соединения, например, те, которые включают радиоактивный изотоп, являются полезными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях.

Радиоактивные изотопы тритий, т.е.  $^3\text{H}$  и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для этой цели ввиду их простоты включения и легких способов обнаружения.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть признана предпочтительной при некоторых обстоятельствах.

Перед очисткой соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смеси энантиомеров в зависимости от используемого способа синтеза. Энантиомеры могут быть разделены общепринятыми методами, известными в данной области. Таким образом, изобретение охватывает отдельные энантиомеры, а также их смеси.

На некоторых стадиях способа получения соединений по изобретению может возникнуть необходимость защитить потенциальные реакционно-способные функциональные группы, которые не желательно подвергать взаимодействию, и, следовательно, расщепить указанные защитные группы. В таком случае может быть использован любой совместимый защитный радикал. В конкретных способах защиты и снятия защиты могут быть использованы радикалы, описанные в T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994). Все вышеперечисленные реакции и методики получения новых исходных материалов, использованных в предыдущих способах, являются общепринятыми, и подходящие реагенты и условия реакции для их проведения или приготовления, а также методики разделения целевых продуктов будут хорошо известны специалистам в данной области техники со ссылкой на аналоги в публикациях и примеры и их получение. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, а также промежуточные соединения для их получения могут быть очищены в соответствии с различными хорошо известными способами, такими как, например, кристаллизация или хроматография.

Одно или более соединений по изобретению могут быть объединены с одним или более фармацевтическими агентами, например, противовоспалительными агентами, противофиброзными агентами, химиотерапевтическими средствами, противораковыми агентами, иммунодепрессантами, противоопухолевыми вакцинами, цитокиновой терапией или ингибиторами тирозинкиназы для лечения состояний, модулированных путем ингибирования ROCK, например, фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

Способ лечения или соединения для применения при лечении фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака, как определено выше, может применяться в качестве единственной терапии или

представлять собой комбинацию терапии с дополнительным активным агентом.

Способ лечения или соединение для применения при лечении фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы могут включать, помимо соединения по изобретению, дополнительные активные агенты. Дополнительные активные агенты могут представлять собой один или более активных агентов, используемых для лечения состояния, которое подлежит лечению соединением по изобретению и дополнительным активным агентом. Дополнительные активные агенты могут включать один или более из следующих активных агентов:

(i) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, алклометазон, алклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона изоникотинат, дифторкортолон, флуоклоролон, флуометазон, флунизолид, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолона капроат, флуокортолона пивалат, фторметолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурандренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, гальцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон, параметазон, мометазона фураат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортола пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может применяться комбинация стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в этом абзаце;

(ii) ингибиторы TNF, например этанерцепт; моноклональные антитела (например, инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira), цертолизумаб пегол (Cimzia), голимумаб (Simponi)); слитые белки (например, этанерцепт (Enbrel)); и агонисты 5-HT<sub>2A</sub> (например, 2,5-диметокси-4-йодамфетамин, TCSB-2, диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), диметилазетидид лизергиновой кислоты);

(iii) противовоспалительные лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства;

(iv) ингибиторы/антифолаты дигидрофолатредуктазы, например, метотрексат, триметоприм, бродимоприм, тетроксоприм, иклаприм, пеметрексед, ралитрексед и пралатрексат; и

(v) иммунодепрессанты, например, циклоспорины, такролимус, сиролимус, пимекролимус, ингибиторы рецепторов ангиотензина II (например, валсартан, телмисартан, лозартан, ирбесартан, азилсартан, олмесартан, кандесартан, эпросартан) и ингибиторы АПФ, например, сульфгидрилсодержащие агенты (например, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилат-содержащие агенты (например, эналаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, зофеноприл, трандолаприл), фосфатсодержащие агенты (например, фозиноприл), казокинины, лактокинины и лактотрипептиды; (vi) противофиброзные агенты, например пирфенидон, нинтеданиб, моноклональные антитела против IL-13 (например, тралокинумаб, QAX576, лебрикизумаб), симтузумаб, FG-3019, антагонисты рецепторов лизофосфатидной кислоты (например, BMS-986020, AM966), ингибиторы LOXL2, ингибиторы бромодоменов BET (например, JQ1), ингибиторы HDAC (например, вориностат), ингибиторы тромбина (например, дабигатран), ингибиторы фактора Ха (например, аписабан, ривароксабан), ингибиторы 15-PGDH, моноклональные анти- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  антитела (например, BG00011), моноклональные анти-CTGG антитела (например, FG-3019), ингибиторы PARP1, ингибиторы NOX4 и ингибиторы PAI-1.

(vii) для терапии ЦНС, например леводопа, агонисты допамина, апоморфин, антагонист глутамата, антихолинергические препараты, ингибиторы COMT, ингибиторы MAO-B, рилузол (Rilutek), тетрабеназин (Xenazine), галоперидол (Haldol), хлорпромазин, рисперидон (Risperdal), кветиапин (Seroquel), амантадин, леветирацетам (Keppra), клоназепам (Klonopin), донепезил (Aricept), галантамин (Razadyne), ривастигмин (Exelon), мемантин (Ebixa, Axura), адуканумаб, окрелизумаб, интерферон beta-1a (Avonex, Rebif), пэгинтерферон бета-1a (Plegridy), терифлуномид (Aubagio), финголимод (Gilenya), митоксантрон (Novantrone), диметилфумарат (Tecfidera), натализумаб (Tysabri);

Способ лечения или соединение для применения в лечении рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы, лейкоза и расстройств центральной нервной системы может включать, помимо соединения по изобретению, стандартные хирургические практики, или методы лучевой терапии или химиотерапии. Такая химиотерапия может включать одну или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, мустарген, урамустин, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, хлорметин, бусульфан, темозоломид, нитрозомочевинны, ифозамид, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентиофопорамин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и дакарбазин); антиметаболиты (например, гемцитабин) и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралитрексед, метотрексат, пеметрексед, цитозин арабинозид,

флосуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин, гемцитабин и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол, таксотер, и ингибиторы полокиназы); ингибиторы протеасом, например карфилзомиб и бортезомиб; интерфероновая терапия; и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин); блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубицин, ара-С, паклитаксел (Taxol™), наб-паклитаксел, доцетаксел, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- $\alpha$ ), этопозид и тенипозид;

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейп-порелин и бусерелин), прогестагены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид; и на-вельбин, СРТ-11, анастрозол, летрозол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифозамид и дролоксафин;

(iii) антиинвазивные агенты, например дзатиниб и бозутиниб (SKI-606), и ингибиторы металло-протеиназы, ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназы или антитела к гепара-назе;

(iv) ингибиторы функции фактора роста, например, такие ингибиторы, включающие антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста, например, антитело против erbB2 трастузумаб [Herceptin™], антитело против EGFR панитумумаб, антитело против erbB1 цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермальных факторов роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как gefитиниб, эрлотиниб, 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб) и антитела к стимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-бета); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулинподобных факторов роста; модуляторы белковых регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин-треониновых киназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы клеточной передачи сигналов через MEK и/или AKT-киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы ab1-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R киназы, ингибиторы киназы рецептора IGF; ингибиторы авроракиназы и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4; и модулятор CCR2, CCR4 или CCR6;

(v) антиангиогенные агенты, которые ингибируют действия фактора роста эндотелия сосудов, например, антитело против фактора роста эндотелиальных клеток сосудов - бевацизумаб (Avastin™); талидомид; леналидомид; и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) генно-терапевтические подходы, включая, например, подходы для замены аберрантных генов, таких как аберрантный p53, или аберрантный BRCA1, или BRCA2;

(vii) иммунотерапевтические подходы, включая, например, терапию антителами, такими как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб, тиуксетан (Zevalin®) и офатумумаб; интерферонами, такими как интерферон  $\alpha$ ; интерлейкинами, такими как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторами интерлейкина, например, ингибиторами IRAK4; противораковыми вакцинами, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины против ВПЧ, например, гардасил, церварикс, онкофаг и сипулейцел-Т (Provenge); gp100; вакцины на основе дендритных клеток (такие как Ad.p53 DC); и модуляторы toll-подобных рецепторов, например, агонисты TLR-7 или TLR-9; и

(viii) цитотоксические агенты, например, флударибин (fludara), кладрибин, пентостатин (Nipent™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, алклометазон, алклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона изоникотинат, дифторкортолон, флуклоролон, флуметазон, флунизолит, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолона капроат, флуокортолона пивалат, фторметолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурандренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, гальцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон, параметазон,

мометазона фуруат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортола пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может применяться комбинация стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в этом абзаце;

(x) таргетные терапии, например, включая ингибиторы PI3Kd, например, иделализиб и перифозин; модуляторы PD-1, PD-L1, PD-L2 и CTLA-4, антитела и вакцины; другие ингибиторы IDO (такие как индоксиимод); моноклональные антитела против PD-1 (такие как МК-3475 и ниволумаб); моноклональные антитела против PD-L1 (такие как МЕДИ-4736 и RG-7446); моноклональные антитела против PD-L2; и анти-CTLA-4-антитела (такие как ипилимумаб);

(xi) химерные антигенные рецепторы, противораковые вакцины и ингибиторы аргиназы.

Такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного дозирования отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных продуктах применяются соединения по настоящему изобретению в терапевтически эффективном интервале доз, описанных выше, и другой фармацевтически активный агент в пределах его утвержденного диапазона доз. Соединения по изобретению могут существовать в монокристаллической форме или в виде смеси кристаллических форм, или они могут быть аморфными. Таким образом, соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, высушивание распылением или сушка выпариванием. Для этой цели может использоваться микроволновая или радиочастотная сушка.

Для вышеупомянутых соединений по изобретению вводимая доза, конечно, будет варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, предпочтительного способа лечения и указанного расстройств. Например, если соединение по изобретению вводят перорально, то суточная доза соединения по изобретению может составлять от 0.01 микрограмма на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграммов на килограмм массы тела (мг/кг).

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться сами по себе, но как правило, будут вводиться в форме фармацевтической композиции, в которой соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Общеизвестные методики выбора и приготовления подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от способа введения соединений по изобретению фармацевтическая композиция, которая применяется для введения соединений по изобретению, предпочтительно, будет содержать от 0.05 до 99 мас. % (процентное отношение по массе) соединений по изобретению, более предпочтительно, от 0.05 до 80 мас. % соединений по изобретению, еще более предпочтительно, от 0.10 до 70 мас. % соединений по изобретению и даже более предпочтительно, от 0.10 до 50 мас. % соединений по изобретению, при этом все массовые проценты основаны на общей массе композиции.

Фармацевтические композиции могут быть введены местно (например, в кожу) в форме, например, кремов, гелей, лосьонов, растворов, суспензий, или системно, например, путем перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или путем парентерального введения в форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекции (в том числе внутривенной, подкожной, внутримышечной, внутрисосудистой или инфузионной); путем ректального введения в форме суппозитория; или путем вдыхания в форме аэрозоля.

Для перорального введения соединения по изобретению могут быть смешаны с адьювантом или носителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и тому подобным, и затем прессованы в таблетки. Если требуются таблетки с покрытием, ядра таблеток, приготовленные, как описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, смолу акации, желатин, тальк и диоксид титана. В качестве альтернативы, таблетка может быть покрыта подходящим полимером, растворенным в легколетучем органическом растворителе.

Для приготовления мягких желатиновых капсул соединения по изобретению могут быть смешаны, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с применением упомянутых выше вспомогательных веществ для таблеток. Также жидкие или полутвердые составы соединения по изобретению могут находиться в твердых желатиновых капсулах. Жидкие препараты для перорального применения могут находиться в форме сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединения по изобретению в сочетании с сахаром и смесью этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, подсластители (такие как сахарин), консерванты и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя, или другие вспомогательные вещества, известные специалистам в

данной области. Для внутривенного (парентерального) введения соединения по изобретению могут вводиться в виде стерильного водного или масляного раствора.

Размер дозы соединений по изобретению для терапевтических целей, естественно, будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с известными принципами медицины.

Ожидается, что уровни дозирования, частота приема и продолжительность лечения соединениями по изобретению будут различаться в зависимости от состава и клинических показаний, возраста и сопутствующих заболеваний пациента.

### Примеры и синтез

Используемые здесь термины имеют следующие значения: "Boc" обозначает трет-бутоксикарбонил; "dba" обозначает дибензилиденацетон; "DCE" обозначает 1,2-дихлорэтан; "DCM" обозначает дихлорметан; "DIPEA" обозначает N,N-диизопропилэтиламин; "DMAP" обозначает 4-(диметиламино)пиридин; "DMF" обозначает N,N-диметилформамид; "DMSO" обозначает диметилсульфоксид; "dppf" обозначает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; "EDC" обозначает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид; "EtOAc" обозначает этилацетат; "HATU" обозначает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин 3-оксид гексафторфосфат; "HOBT" обозначает 1-гидроксибензотриазол, гидрат; "HPLC" обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию; "IPA" обозначает 2-пропанол; "LC-MS" обозначает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; LiHMDS" обозначает бис(триметилсилил)амид лития; "MGM" обозначает моноизотопную массу; "min" обозначает минуту; "Pet. Ether" обозначает петролейный эфир; "PG" обозначает защитную группу; "PTSA" обозначает p-толуолсульфоновую кислоту, моногидрат; "TLC" обозначает тонкослойную хроматографию; "Rf" обозначает показатель хроматографической подвижности; "RT" обозначает время удерживания; "r.t." обозначает комнатную температуру; "SCX" обозначает сильный катионообменный; "SEM" обозначает 2-(триметилсилил)этоксиметил; TBME" обозначает трет-бутил метиловый эфир; "TEA" обозначает триэтиламин; "TFA" обозначает трифторуксусную кислоту; "THF" обозначает тетрагидрофуран и "THP" обозначает тетрагидропиран.

Растворители, реагенты и исходные материалы закупались у коммерческих поставщиков и использовались в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. Все реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное.

Подтверждение характеристик и степени чистоты соединения выполняли с помощью ЖХ-МС УФ с использованием Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Длина волны диодно-матричного детектора составляла 254 нм, и МС находился в режиме положительного и отрицательного электрораспыления (m/z: 150-800). Аликвоту 2 мкл вводили в предколону (фильтры 0.2 мкм×2 мм) и колонку для СВЭЖХ (C18, 50×2.1 мм, < 2 мкм) в последовательности, поддерживаемой при 40°C. Образцы элюировали при скорости потока 0.6 мл/мин системой подвижной фазы, состоящей из А (0.1% (по объему) муравьиной кислоты в воде) и В (0.1% (по объему) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентами, указанными в табл. 1 ниже. Значения времени удерживания RT представлены в минутах.

Таблица 1

Метод А: короткий кислотный		
Время (мин)	%А	%В
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5
Метод В: длительный кислотный		
Время (мин)	%А	%В
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5

Подтверждения характеристик соединения также выполняли с помощью ЖХ-МС УФ с использованием Waters Alliance 2695 micromass ZQ (K98SM4 512M-LAA434). Длина волны диодно-матричного детектора составляла 254 нм, и МС находился в режиме положительного и отрицательного электрораспыления (m/z: 150-650). Аликвоту 10 мкл вводили в колонку для ВЭЖХ (C18, 75×4.6 мм, 2.5 мкм) при комнатной температуре, которую контролировали при 19°C. Образцы элюировали при скорости потока 0.9 мл/мин системой подвижной фазы, состоящей из А (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в 95:5 (об./об.)

вода: ацетонитрил) и В (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в 95:5 (об./об.) ацетонитрил: вода) в соответствии с градиентами, приведенными в табл. 2 ниже. Значения времени удерживания RT представлены в минутах.

Таблица 2

Метод С (5-минутный кислотный)				
Время (мин)	%А	%В	%С	%D
0	90	5	5	0
4.0	0	95	5	0
4.49	0	95	5	0
4.5	95	5	0	0
Метод D (7-минутный кислотный)				
Время (мин)	%А	%В	%С	%D
0	90	5	5	0
0.5	90	5	5	0
5.0	0	95	5	0
5.49	0	95	5	0
6.0	90	10	0	0
7.0	90	10	0	0
Метод E (15-минутный кислотный)				
Время (мин)	%А	%В	%С	%D
0	95	0	5	0
2.0	95	0	5	0
12.0	0	95	5	0
14.0	0	95	5	0
14.1	95	0	5	0

Подтверждение характеристик соединения также выполняли с помощью ЖХ-МС УФ с использованием следующего.

1. ЖХ: Agilent Technologies серии 1290, бинарный насос, диодно-матричный детектор, колонка Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.7 мкм, 4.6×50 мм. Подвижная фаза: А: 0.05% муравьиной кислоты в воде (об./об.), В: 0.05% муравьиной кислоты в MeCN (об./об.). Скорость потока: 1 мл/мин при 25°C. Детектор: 214 нм, 254 нм. Время остановки - 5 мин.

2. МС: G6120А, квадрупольная ЖХ-МС, источник ионов: API-ES, TIC: 70 ~ 1000 m/z, фрагментор: 70, расход сушильного газа: 12 л/мин, давление распылителя: 36 psi (фунтов на квадратный дюйм), температура сушильного газа: 350°C, Vcap: 3000 В.

3. Подготовка образца: образцы растворяли в метаноле при 1~10 мкг/мл, затем фильтровали через фильтрующую мембрану 0.22 мкм. Объем вводимой пробы: 1~10 мкл.

Метод F		
Время (мин)	%А	%В
0.00	90	10
0.50	90	10
4.00	10	90
4.50	0	100
4.51	90	10
5.00	90	10

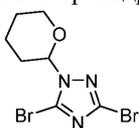
ЯМР также использовали для характеристики конечных соединений. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР были получены при комнатной температуре, если не указано иное, на приборах Bruker AVI 500 либо с 5-мм Dual, либо с 5-мм QNP датчиком с Z-градиентами, Bruker DRX500 с 5-мм QNP датчиком с Z-градиентами или Bruker AVIII400 Nanobay с 5 мм BBFO датчиком. Химические сдвиги приведены в ppm (миллионных

долях) и относятся либо к TMS (0.00 ppm), DMSO-d<sub>6</sub> (2.50 ppm), CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm), либо к MeOD-d<sub>4</sub> (3.31 ppm). Сигналы NH или OH, которые обмениваются с дейтерированным растворителем, не сообщаются. Необязательно, значения R<sub>f</sub> соединения измеряли на TLC-пластинках со слоем силикагеля. Очистку соединения проводили с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния или препаративной ЖХ-МС. Очистку с помощью ЖХ-МС проводили с использованием масс-детектора Waters 3100 в режиме положительного и отрицательного электрораспыления (m/z. 150-800) с детектором Waters 2489 UV/Vis. Образцы элюировали при скорости потока 20 мл/мин на препаративной колонке XBridge™ C18 5 мкМ OBD 19×100 мм с системой подвижной фазы, состоящей из А (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде) и В (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентом, указанным в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Время (мин)	%А	%В
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

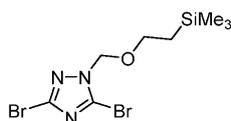
Промежуточное соединение 1: 3,5-дибром-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол



К перемешанному раствору 3,5-дибром-4Н-1,2,4-триазола (567 мг, 2.50 ммоль) и PTSA (24 мг, 0.13 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0.25 мл, 2.75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением, и оставшееся твердое вещество переносили в EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 20-55% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазола (753 мг, 2.42 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.73 мин, m/z 311.8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.47 (dd, J=9.0, 3.0 Гц, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H).

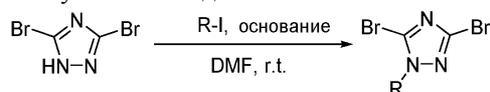
Промежуточное соединение 2: 2-[(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилан



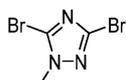
К перемешанной суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 88 мг, 2.20 ммоль) в THF (4.5 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли раствор 3,5-дибром-4Н-1,2,4-триазола (454 мг, 2.00 ммоль) в THF (4.5 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (0.42 мл, 2.40 ммоль), охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали с получением 2-[(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана (663 мг, 1.86 ммоль, 93% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.66 мин, m/z 357.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.45 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Общий способ синтеза промежуточных соединений 3 и 4:



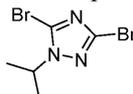
Промежуточное соединение 3: 3,5-дибром-1-метил-1,2,4-триазол



К раствору 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (10.0 г, 44.1 ммоль) в DMF (75 мл) и карбоната калия (12.2 г, 88.2 ммоль) добавляли иодометан (3.02 мл, 48.5 ммоль) одной порцией. Это вызвало сильный экзотермический эффект от 17°C до 38°C через одну минуту. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, разбавляли 150 мл EtOAc и затем фильтровали для удаления большей части неорганических веществ. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученное в результате желтое маслянистое твердое вещество разделяли между EtOAc (250 мл) и водой (100 мл), и водные слои промывали EtOAc (150 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом с получением 3,5-дибром-1-метил-1,2,4-триазола (6.2 г, 25.8 ммоль, 58% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.79 мин, m/z 241.7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.83 (3H).

Промежуточное соединение 4: 3,5-дибром-1-изопропил-1,2,4-триазол

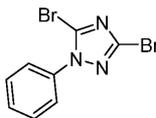


К раствору 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (750 мг, 3.31 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли гидрид натрия (172 мг, 4.30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. После образования соли натрия добавляли 2-иодопропан (0.40 мл, 3.97 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром.

Водные слои дважды экстрагировали дополнительным диэтиловым эфиром, и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Растворители затем удаляли под вакуумом с получением 3,5-дибром-1-изопропил-1,2,4-триазола (631 мг, 2.23 ммоль, 67% выход).

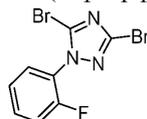
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.68 (hept, J=6.6 Гц, 1H), 1.39 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 5: 3,5-дибром-1-фенил-1,2,4-триазол



3,5-Дибром-1Н-1,2,4-триазол (419 мг, 1.85 ммоль) добавляли к раствору фенилбороновой кислоты (300 мг, 2.46 ммоль), пиридина (0.2 мл, 2.46 ммоль), ацетата меди (II) (335 мг, 1.85 ммоль) и 3Å молекулярных сит в сухом DCM (8 мл) и перемешивали при 25°C на протяжении ночи. После завершения реакции, контролируемой путем ЖХ-МС, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), затем промывали водой, и органические слои объединяли и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 15-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-1-фенил-1,2,4-триазола (454 мг, 1.50 ммоль, 60% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.74 мин, m/z 304.0 [M+H]<sup>+</sup>.

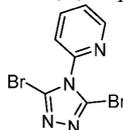
Промежуточное соединение 6: 3,5-дибром-1-(2-фторфенил)-1,2,4-триазол



Суспензию 3,5-дибром-4Н-1,2,4-триазола (453.7 мг, 2 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (420 мг, 3 ммоль), ацетата меди (II) (363 мг, 2 ммоль), карбоната натрия (318 мг, 3 ммоль) и пиридина (0.24 мл, 3 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита (элюируя EtOAc). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и водой (10 мл), высушивали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 20-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-4-(2-фторфенил)-1,2,4-триазола (98 мг, 0.31 ммоль, 15% выход) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии. Региоизомер подтвержден экспериментом DEPT/QUAT (неискаженное усиление переносом поляризации). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод D): 5.61 мин, m/z 321.7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H).

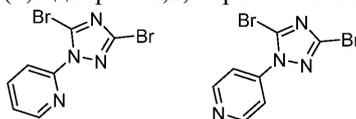
Промежуточное соединение 7: 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-4-ил)пиридин



К перемешанному раствору N,N-диизопропилэтиламина (1.15 мл, 6.61 ммоль), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (1028 мг, 2.2 ммоль) и оксида пиридина (157 мг, 1.65 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 3,5-дибром-4Н-1,2,4-триазол (0.08 мл, 2.20

ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и объединенные органические вещества промывали рассолом, высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 30-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-4-ил)пиридина (285 мг, 0.94 ммоль, 43% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.53 мин, m/z 304.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 8: 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин и промежуточное соединение 9: 4-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин



К перемешанному раствору N,N-диизопропилэтиламина (5.7 мл, 33.0 ммоль), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (5.14 г, 11.02 ммоль) и оксида пиридина (1.05 г, 11.0 ммоль) в DCM (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазол (0.08 мл, 11.02 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток разделяли между 50 мл DCM и 35 мл воды, пропускали через картридж фазового разделителя, и концентрировали под вакуумом. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 10-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (1.95 г, 6.4 ммоль, 58% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 8: СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.53 мин, m/z 304.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (ddd, J=4.7, 1.9, 0.8 Гц, 1H), 8.15 (td, J=7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.82 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.66 (ddd, J=7.5, 4.9, 1.0 Гц, 1H).

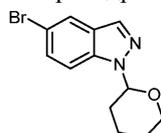
Структура подтверждена с помощью DEPT ЯМР. Второе соединение выделяли с получением 4-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (120 мг, 0.40 ммоль, 3.6% выход).

Промежуточное соединение 9: СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.33 мин, m/z 304.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93-8.80 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H).

Структура подтверждена с помощью DEPT ЯМР.

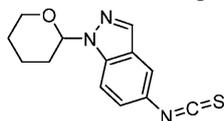
Промежуточное соединение 10: 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



К перемешанному раствору 5-броминдазола (394 мг, 2.0 ммоль) в безводном DCM (4.0 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0.36 мл, 4.0 ммоль) и PTSA (190 мг, 1.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и разбавляли DCM (20 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали DCM (15 мл).

Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали, и сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 5-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (427 мг, 1.43 ммоль, 71% выход) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.37 мин, m/z 282.0 [M+H]<sup>+</sup>.

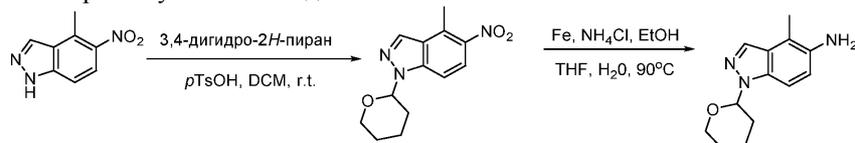
Промежуточное соединение 11: 5-изотиоцианато-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



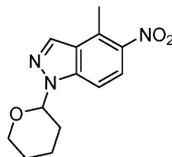
N,N'-Тиокарбониддиимидазол (164 мг, 0.92 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-амина (200 мг, 0.92 ммоль) в DCM (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), слои разделяли, и водную часть экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 45-75% EtOAc в петролейном эфире, с получением 5-изотиоцианато-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (143 мг, 0.55 ммоль, 60% выход) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.62 мин, m/z 260.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.50 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 5.90 (dd, J=9.5, 2.5 Гц, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).

Способ синтеза промежуточного соединения 12:

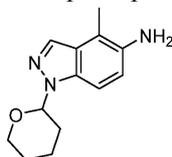


Стадия 1: 4-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



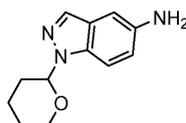
Суспензию 4-метил-5-нитро-1H-индазола (1.00 г, 5.64 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали 3,4-дигидро-2H-пираном (1.55 мл, 16.93 ммоль) и PTSA (107 мг, 0.56 ммоль). Через 16 ч ЖХ-МС показала полное превращение. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и три раза экстрагировали DCM. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии (80 г  $\text{SiO}_2$ , EtOAc/гептан - от 10% до 30%) получали 4-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (1.42 г, 5.45 ммоль, 97% выход) в виде оранжевого аморфного твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.80 мин,  $m/z$  262.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 12: 4-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



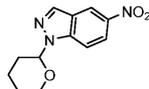
Раствор 4-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (1.42 г, 5.45 ммоль), EtOH (20 мл), THF (20 мл) и воды (5 мл) обрабатывали железом (3.65 г, 65.44 ммоль) и хлоридом аммония (3.50 г, 65.44 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 1 ч ЖХ-МС показала медленное превращение, и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 4 ч ЖХ-МС показала отсутствие исходного материала. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и пять раз экстрагировали DCM. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали под вакуумом с получением 4-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (1.25 г, 5.45 ммоль, 100% выход) в виде аморфного твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.06 мин,  $m/z$  232.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 13: 1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин:



Раствор 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (72 г, 291.2 ммоль) в EtOAc (750 мл) откачивали и продували азотом несколько раз, добавляли палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, 50% влажность (3.83 г, 18 ммоль), и повторяли откачивание/продувание, после чего смесь помещали в атмосферу водорода с максимально энергичным перемешиванием мешалкой. Экзотермическая реакция продолжалась в течение длительного периода (~2 ч). Через 3 ч смесь фильтровали для удаления Pd/C и тщательно промывали этилацетатом. Раствор выпаривали под вакуумом с получением белого твердого вещества, которое растирали со смесью 1:1 петролейный эфир/диэтиловый эфир и фильтровали, окончательно промывая петролейным эфиром и высушивая, с получением 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амина (58.9 г, 271.1 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод С): 1.14 мин,  $m/z$  218.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 1: 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол

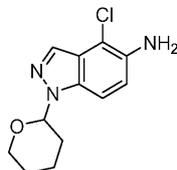


К суспензии 5-нитроиндазола (100 г, 613.0 ммоль) в DCM (1200 мл) добавляли p-толуолсульфоновую кислоту, моногидрат (11.7 г, 61.3 ммоль), и раствор перемешивали при 25°C. 3,4-Дигидро-2H-пиран (168 мл, 1839 ммоль) затем медленно добавляли в реактор при 20°C, и реакционная смесь медленно превратилась в темно-коричневый раствор. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь переносили в разделитель, промывали водой (1.5 л), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и затем выпаривали под вакуумом с получением темно-коричневого масла. Остаток переносили в DCM (100 мл), очищали через 1.2 кг слой агломерата кремнезема (элюент: от 100% DCM до DCM/EtOAc; 95:5) и затем растирали с диэтиловым эфиром с получением 5-нитро-1-

тетрагидропиран-2-ил-индазола (144 г, 582.4 ммоль, 95% выход) в виде кристаллического не совсем белого твердого вещества.

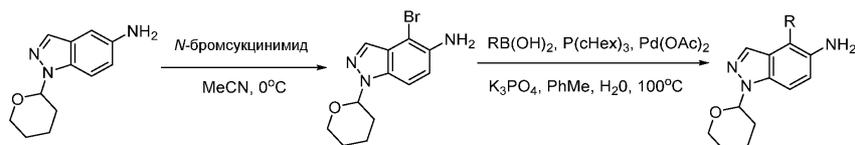
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J=2.1$  Гц, 1H), 8.41 (d,  $J=0.8$  Гц, 1H), 8.24 (dd,  $J=9.3, 2.2$  Гц, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H).

Промежуточное соединение 14: 4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин

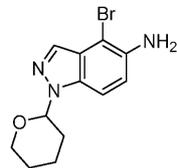


N-Хлорсукцинимид (29.5 г, 220.9 ммоль) добавляли порциями к перемешанному раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-амина (30.00 г, 138.08 ммоль) в MeCN (1250 мл) в круглодонной колбе, полностью закрытой фольгой для удаления любого света от реакции при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в темноте и регулярно проверяли ход реакции с помощью ЖХ-МС. Через 2 ч добавляли 3.50 г NCS, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, после этого времени реакция была завершена. Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры (конечная температура была равна 15°C). К реакции добавляли 10% метабисульфит натрия (500 мл), и продолжали перемешивание в течение 20 мин. Реакцию экстрагировали диэтиловым эфиром, органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (0-40%), с получением 4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (22.20 г, 88.20 ммоль, 64% выход) в виде желтого порошка после растирания в диэтиловом эфире. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.53 мин,  $m/z$  252.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Общий способ синтеза 4-алкил-5-аминоиндазолов 15 и 16

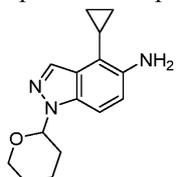


Стадия 1: 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



N-Бромсукцинимид (4.71 г, 26.46 ммоль) добавляли порциями к перемешанному раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-амина (5.00 г, 23.01 ммоль) в MeCN (150 мл) в круглодонной колбе, полностью закрытой фольгой для удаления любого света от реакции. Реакционную смесь перемешивали в темноте и контролировали с помощью СВЭЖХ-МС до завершения. Реакцию останавливали 150 мл воды и 100 мл EtOAc, и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали 100 мл EtOAc, и объединенные органические вещества промывали раствором тиосульфата натрия и рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-оранжевого липкого твердого вещества. Вещество растирали с диэтиловым эфиром и петролейным эфиром с получением темно-розового твердого вещества. Этот материал очищали с помощью колонной хроматографии, элюируя 5-30% EtOAc в петролейном эфире, с получением твердого вещества, которое растирали с петролейным эфиром и фильтровали с получением 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (3.50 г, 11.82 ммоль, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.59 мин,  $m/z$  298.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

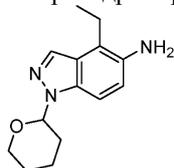
Промежуточное соединение 15: 4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



4-Бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (1.00 г, 3.21 ммоль), фосфат калия трехосновный (2.04 г, 9.62 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (826 мг, 9.62 ммоль) суспендировали в толуоле (15 мл) и воде (3 мл) и полностью дегазировали путем продувания азота. Добавляли ацетат палладия (II) (72 мг, 0.32 ммоль) и трициклогексилфосфин (90 мг, 0.32 ммоль) с последующей дополнительной дега-

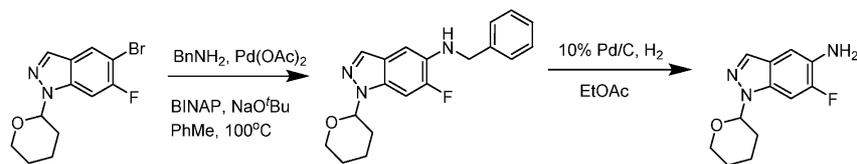
зацией, и реакцию закрывали и нагревали до 100°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали и разделяли. Органические вещества загружали на силикагель в безводном виде и очищали на 40 г колонке с силикагелем, элюируя 0-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (580 мг, 2.23 ммоль, 70% выход) в виде бледно-коричневого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.19 мин,  $m/z$  258.4  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 16: 4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин

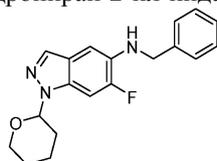


Следуя способу, использованному для промежуточного соединения 15, применяя 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (1.00 г, 3.21 ммоль) и этилбороновую кислоту (711 мг, 9.62 ммоль), получали 4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (500 мг, 2.02 ммоль, 63% выход) в виде коричневого масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.13 мин,  $m/z$  246.5  $[M+H]^+$ .

Способ синтеза промежуточного соединения 17:

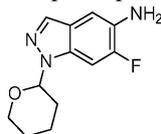


Стадия 1: N-бензил-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



трет-Бутоксид натрия (321 мг, 3.34 ммоль) добавляли к перемешанной смеси 5-бром-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (500 мг, 1.67 ммоль), бензиламина (0.55 мл, 5.01 ммоль), ацетата палладия (II) (37 мг, 0.17 ммоль), ( $\pm$ )-BINAP (208 мг, 0.33 ммоль) и толуола (5 мл) при комнатной температуре. Реакцию откачивали, продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-бензил-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (294 мг, 0.90 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А), 1.92 мин,  $m/z$  326.3  $[M+H]^+$ .

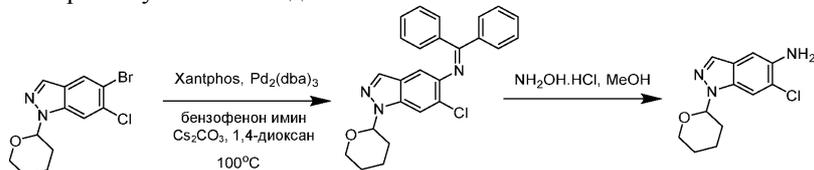
Промежуточное соединение 17: 6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



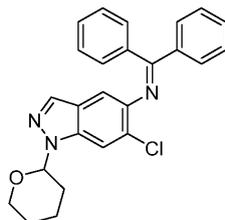
Раствор N-бензил-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (367 мг, 1.12 ммоль) и этилацетата (20 мл) перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе (50 мг), и колбу присоединяли к баллону с водородом. Реакционную смесь дважды дегазировали и продували водородом и затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч, после чего реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь затем дегазировали и продували азотом, фильтровали через слой Целита®, и осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением 6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (240 мг, 1.02 ммоль, 80% выход) в виде коричневого масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А), 1.29 мин,  $m/z$  236.2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.89 (1H, d,  $J=0.8$  Гц), 7.32 (1H, d,  $J=10.4$  Гц), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Гц), 5.62 (1H, dd,  $J=9.2$  Гц, 2.4 Гц), 4.07-3.99 (1H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 2.58-2.46 (1H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 1.84-1.61 (3H, m), способный к обмену  $NH_2$  не наблюдался.

Способ синтеза промежуточного соединения 18:



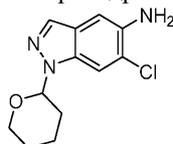
## Стадия 1: N-(6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимин



4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантем (183 мг, 0.32 ммоль) и трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0) (145 мг, 0.16 ммоль) добавляли к перемешанной смеси 5-бром-6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (1.00 г, 3.17 ммоль), бензофенона имида (0.64 мл, 3.8 ммоль), карбоната цезия (2.06 г, 6.34 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию дегазировали, продували азотом и нагревали до 100°C в течение 2 ч, после чего реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOAc (10 мл) и фильтровали через слой Целита®, и осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-(6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимина (944 мг, 2.27 ммоль, 71% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А) 2.20 мин, m/z 416.3, 418.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.85-7.79 (3H, m), 7.62 (1H, m), 7.55-7.50 (1H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.27-7.24 (3H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 6.83 (1H, s), 5.59 (1H, dd, J=9.6 Гц, 2.4 Гц), 4.09-4.03 (1H, m), 3.79-3.74 (1H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.17-2.03 (2H, m), 1.83-1.65 (3H, m).

Промежуточное соединение 18: 6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин

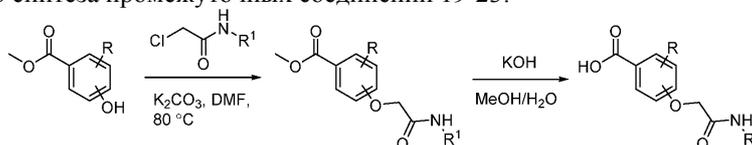


Ацетат натрия (2.38 мг, 29.05 ммоль) добавляли к перемешанному раствору N-(6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимина (944 мг, 2.27 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (221 мг, 3.18 ммоль) и метанола (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 50°C в течение 1 ч, после чего ЖХ-МС показала полный расход исходного материала.

Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, и водные слои экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением 6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (400 мг, 1.59 ммоль, 70% выход) в виде коричневого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.49 мин, m/z 252.1 [M+H]<sup>+</sup>.

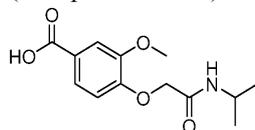
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.94 (1H, s), 7.72 (1H, s), 6.54-6.28 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J=9.2 Гц, 2.4 Гц), 4.05-3.99 (1H, m), 3.81-3.73 (1H, m), 2.56-2.46 (1H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.83-1.66 (3H, m), 1.95-1.35 (2H, br s).

Общий способ синтеза промежуточных соединений 19-23:



Способ получения промежуточного соединения 19 представлен ниже. Дополнительные промежуточные соединения, которые были получены аналогичным способом из коммерчески доступных метилгидроксibenзоатов, представлены в табл. 4.

Промежуточное соединение 19: 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензойная кислота

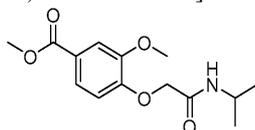


К перемешанному раствору метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензоата (273 мг, 0.97 ммоль) в MeOH (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли гидроксид калия (109 мг, 1.9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удаляли под пониженным давлением и добавляли EtOAc (20 мл) и 1 M водной HCl (15

мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 1-15% MeOH в DCM, с получением 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензойной кислоты (229 мг, 0.86 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 1.70 мин, m/z 268.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.81 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

Стадия 1: метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензоат



К перемешанному раствору метил ванилата (228 мг, 1.50 ммоль) и карбоната калия (829 мг, 6.00 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2-хлор-N-изопропилацетамид (274 мг, 2.00 ммоль) одной порцией, и реакцию нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и рассолом (20 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 30-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензоата (278 мг, 0.99 ммоль, 66% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.22 мин, m/z 282.1 [M+H]<sup>+</sup>.

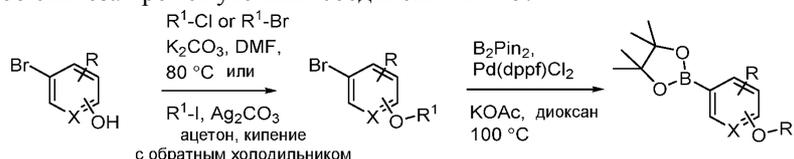
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (dd, J=8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (dp, J=8.0, 6.5 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 4.

Таблица 4

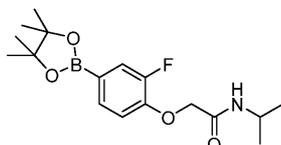
Промежуточное соединение No.	Структура	ЖХ-МС
20		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 1.79 мин, m/z 238.1 [M+H] <sup>+</sup>
21		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 1.73 мин, m/z 238.0 [M+H] <sup>+</sup>
22		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 1.28 мин, m/z 262.2 [M+Na] <sup>+</sup>
23		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 1.99 мин, m/z 252.3 [M+H] <sup>+</sup>

Общий способ синтеза промежуточных соединений 24-45:



Способ получения промежуточного соединения 24 представлен ниже. Дополнительные промежуточные соединения, которые были получены аналогичным способом из коммерчески доступных бромфенолов, представлены в табл. 5.

Промежуточное соединение 24: 2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид

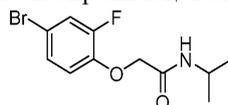


В виалу загружали 2-(4-бром-2-фтор-фенокси)-N-изопропилацетамид (306 мг, 1.05 ммоль), бис(пинаколато)диборон (348 мг, 1.37 ммоль) и ацетат калия (311 мг, 3.16 ммоль). Добавляли 1,4-

диоксан (8.5 мл), и раствор дегазировали N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (86 мг, 0.11 ммоль), и герметично закрытую реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой целита (элюируя EtOAc) и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл). Водный слой обратно экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 30-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-N-изопропилацетамида (288 мг, 0.85 ммоль, 81% выход) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.20 мин, m/z 338.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57-7.49 (m, 2H), 6.93 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (dp, J= 8.0, 6.5 Гц, 1H), 1.33 (s, 12H), 1.21 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Стадия 1: 2-(4-бром-2-фторфенокси)-N-изопропилацетамид

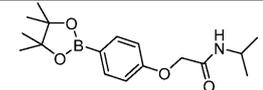
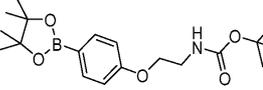
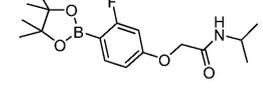
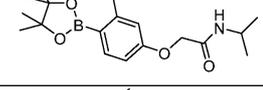
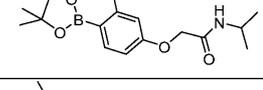
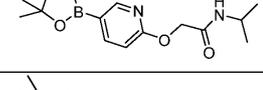
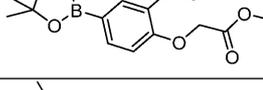
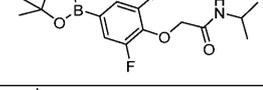
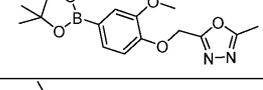
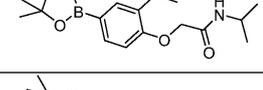
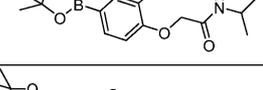
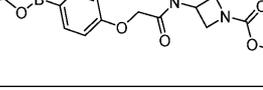


К перемешанному раствору 4-бром-2-фторфенола (110 мкл, 1.0 ммоль) и карбоната калия (553 мг, 4.0 ммоль) в 1,4-диоксане (5.0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2-хлор-N-изопропилацетамид (176 мг, 1.30 ммоль), и реакцию нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 30-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(4-бром-2-фтор-фенокси)-N-изопропилацетамида (307 мг, 0.95 ммоль, 95% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.80 мин, m/z 292.0 [M+H]<sup>+</sup>.

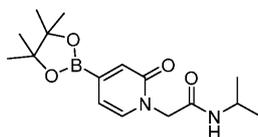
Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5

Промежуточное соединение No.	Структура	ЖХ-МС
25		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 3.17 мин, m/z 367.3 [M+Na] <sup>+</sup>
26		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 3.51 мин, m/z 449.4 [M+H] <sup>+</sup>
27		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 3.17 мин, m/z 334.2 [M+H] <sup>+</sup>
28		ЖХ-МС (ES <sup>-</sup> , Метод С): 3.48 мин, m/z 346.2 [M-H] <sup>-</sup>
29		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 2.95 мин, m/z 318.2 [M+H] <sup>+</sup>
30		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 2.96 мин, m/z 334.2 [M+H] <sup>+</sup>
31		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 3.84 мин, m/z 378.1 [M+H] <sup>+</sup>
32		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 3.02 мин, m/z 334.1 [M+H] <sup>+</sup>

33		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 1.76 мин, m/z 320.0 [M+H] <sup>+</sup>
34		ЖХ-МС (ES+, Метод D): 3.68 мин, m/z 364.1 [M+H] <sup>+</sup>
35		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 3.08 мин, m/z 337.2 [M+H] <sup>+</sup>
36		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 3.38 мин, m/z 334.2 [M+H] <sup>+</sup>
37		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 2.78 мин, m/z 349.1 [M+H] <sup>+</sup>
38		ЖХ-МС (ES+, Метод А): 1.73 мин, m/z 321.0 [M+H] <sup>+</sup>
39		СВЭЖХ-МС (ES+, Метод А): 1.81 мин, m/z 323.3 [M+H] <sup>+</sup>
40		ЖХ-МС (ES+, Метод D): 3.94 мин, m/z 273.9 [M-пинакол+H] <sup>+</sup>
41		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 2.83 мин, m/z 347.1 [M+H] <sup>+</sup>
42		СВЭЖХ-МС (ES+, Метод А): 2.02 мин, m/z 348.0 [M+H] <sup>+</sup>
43		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 3.03 мин, m/z 350.1 [M+H] <sup>+</sup>
44		ЖХ-МС (ES+, Метод С): 3.18 мин, m/z 463.1 [M+H] <sup>+</sup>

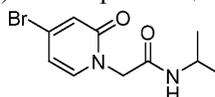
Промежуточное соединение 45: N-изопропил-2-[2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-пиридил]ацетамид



Следуя способу, использованному для получения промежуточного соединения 24, применяя бис(пинаколато)диборон (66 мг, 0.26 ммоль) и 2-(4-бром-2-оксо-1-пиридил)-N-изопропилацетамид (55 мг, 0.2 ммоль), получали N-изопропил-2-[2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-пиридил]ацетамид (64 мг, 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.30 (s, 12H), 1.10 (d, 6H).

Стадия 1: 2-(4-бром-2-оксо-1-пиридил)-N-изопропилацетамид



К перемешанному раствору 4-бромпиридин-2-ола (210 мг, 1.21 ммоль) и карбоната калия (667 мг,

4.83 ммоль) в сухом DMF (7 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 2-хлор-N-изопропилацетамид (213 мг, 1.57 ммоль), и реакцию нагревали при 80°C на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и объединенные органические вещества промывали рассолом, высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 1-10% MeOH в DCM) с получением неразделяемой 96:4 смеси 2-(4-бром-2-оксо-1-пиридил)-N-изопропилацетамида (143 мг, 0.52 ммоль, 43% выход) и 2-[(4-бром-2-пиридил)окси]-N-изопропилацетамида (6 мг, 0.02 ммоль, 2% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.14 мин, m/z 274.8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, J=4.9 Гц, 1H), 6.82 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (dd, J=7.3, 2.2 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03-3.87 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 6а и 6б.

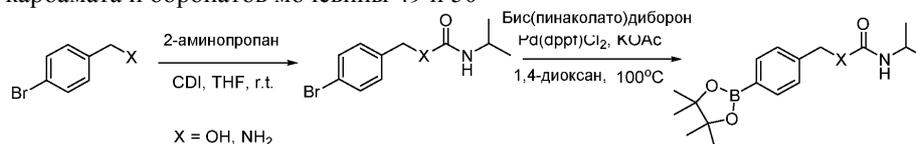
Таблица 6а

Промежуточное соединение No.	Структура	ЖХ-МС
46а		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 1.43 мин, m/z 273 [M+H] <sup>+</sup>
47а		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод А): 1.22 мин, m/z 288.9 [M+H] <sup>+</sup>
48а		СВЭЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод А): 1.21 мин, m/z 288.8 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 6б

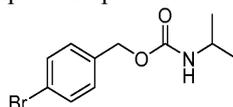
46		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод С): 2.15 мин, m/z 321 [M+H] <sup>+</sup>
47		ЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод А): 0.89 мин, m/z 252.9 [M-(пинакол)+H] <sup>+</sup>
48		СВЭЖХ-МС (ES <sup>+</sup> , Метод А): 0.90 мин, m/z 253.0 [M-(пинакол)+H] <sup>+</sup>

Синтез карбамата и боронатов мочевины 49 и 50



Промежуточное соединение 49: [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил N-изопропилкарбамат.

Стадия 1: (4-бромфенил)метил N-изопропилкарбамат

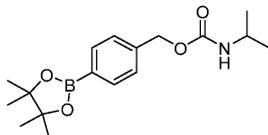


1,1'-Карбонилдимидазол (0.45 мл, 3.21 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 4-бромбензилового спирта (300 мг, 1.6 ммоль) в THF (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли 2-аминопропан (0.41 мл, 4.81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение дополнительных 4 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом, и остаток переносили в EtOAc (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли, и водную часть обратно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии

(SiO<sub>2</sub>, элюируя 20-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением (4-бромфенил)метил-N-изопропилкарбамата (334 мг, 1.23 ммоль, 76% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 3.12 мин, m/z 272.20 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59-7.53 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.6 Гц, 6H).

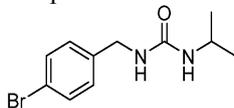
Промежуточное соединение 49: [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил N-изопропилкарбамат



Следуя способу получения промежуточного соединения 24, применяя бис(пинаколато)диборон (145 мг, 0.57 ммоль) и (4-бромфенил)метил N-изопропилкарбамат (120 мг, 0.44 ммоль), получали [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил N-изопропилкарбамат (130 мг, 0.44 ммоль, 100% выход) в виде коричневой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 3.50 мин, m/z 320.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 51: 1-изопропил-3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]мочевина.

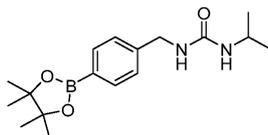
Стадия 1: 1-[(4-бромфенил)метил]-3-изопропилмочевина



1,1'-Карбонилдиимидазол (0.25 мл, 1.8 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 4-бромбензиламина гидрохлорида (200 мг, 0.90 ммоль) в THF (8 мл), и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли 2-аминопропан (0.23 мл, 2.7 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции, затем растворители удаляли под вакуумом. Остаток переносили в EtOAc (10 мл) и 1 М HCl (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-[(4-бромфенил)метил]-3-изопропилмочевины (245 мг, 0.90 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.48 мин, m/z 274.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.31 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.17 (d, J=7.9 Гц, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 6H).

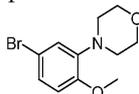
Промежуточное соединение 50: 1-изопропил-3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]мочевина



Следуя способу получения промежуточного соединения 24, применяя 1-[(4-бромфенил)метил]-3-изопропилмочевину (80 мг, 0.30 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (97 мг, 0.38 ммоль), получали 1-изопропил-3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]мочевину (95 мг, 0.30 ммоль, 100% выход) в виде коричневой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.80 мин, m/z 319.08 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 51: N-изопропил-2-[2-морфолино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетамид.

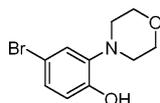
Стадия 1: 4-(5-бром-2-метоксифенил)морфолин



В виалу загружали 4-бром-2-иодоанisol (500 мг, 1.6 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантем (92 мг, 0.16 ммоль), трис(добензилиден)ацетон)дипалладий (0) (73 мг, 0.08 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0.2 мл, 1.92 ммоль) в толуоле (7 мл). Добавляли морфолин (0.14 мл, 1.6 ммоль), и смесь герметично закрывали и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл) и дважды фильтровали через слой целита. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 25-35% EtOAc в петролейном эфире) получали 4-(5-бром-2-метоксифенил)морфолин (113 мг, 0.41 ммоль, 26% выход) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.73 мин, m/z 273.9 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Гц, 1H), 6.99 (d,  $J=2.4$  Гц, 1H), 6.73 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 4H).

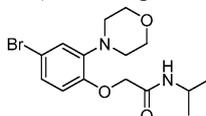
Стадия 2: 4-бром-2-морфолинофенол



Раствор трибромида бора (1M в гептане) (0.7 мл, 4.1 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-бром-2-метоксифенил)морфолина (223 мг, 0.82 ммоль) в сухом DCM (3 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Добавляли еще 3 эквивалента раствора трибромида бора (1M в гептане), и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Смесь затем охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , и реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 15$  мл), объединенные органические вещества промывали водой и рассолом (15 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 20-33%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире, с получением 4-бром-2-морфолинофенола (100 мг, 0.39 ммоль, 47% выход) в виде коричневого масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.55 мин,  $m/z$  260.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=2.4$  Гц, 1H), 7.20 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Гц, 1H), 6.88-6.71 (m, 2H), 3.86 (t,  $J=4.4$  Гц, 4H), 2.86 (t,  $J=4.5$  Гц, 4H).

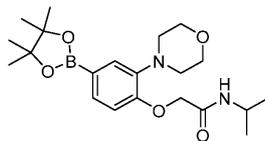
Стадия 3: 2-(4-бром-2-морфолинофенокси)-N-изопропилацетамид



К перемешанному раствору 4-бром-2-морфолинофенола (115 мкл, 0.37 ммоль) и карбоната калия (205 мг, 1.49 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 2-хлор-N-изопропилацетамид (81 мг, 0.60 ммоль) одной порцией, и реакцию нагревали при  $80^\circ\text{C}$  на протяжении ночи. Добавляли дополнительные 0.2 эквивалента 2-хлор-N-изопропилацетамида (81 мг, 0.60 ммоль), и реакцию оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, остаток разделяли между  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 15$  мл), и объединенные органические вещества промывали рассолом, высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 60-100%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением 2-(4-бром-2-морфолинофенокси)-N-изопропилацетамида (89 мг, 0.25 ммоль, 67% выход) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.63 мин,  $m/z$  359.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

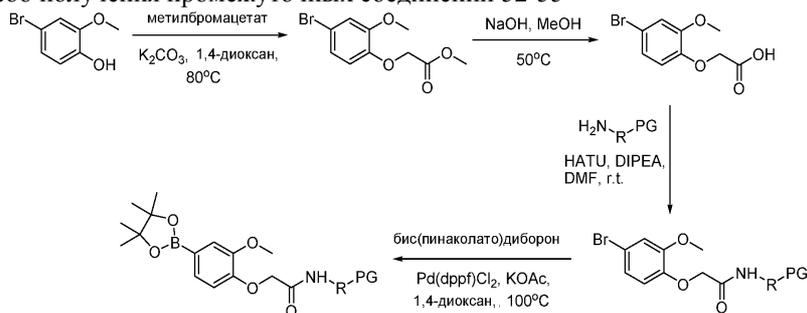
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Гц, 1H), 7.07 (d,  $J=2.3$  Гц, 1H), 6.91 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (dp,  $J=8.2, 6.6$  Гц, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 4H), 1.19 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 51: N-изопропил-2-[2-морфолино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетамид

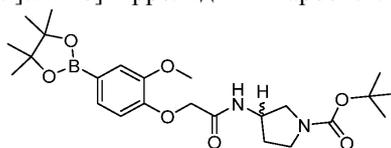


Следуя способу получения промежуточного соединения 24, применяя бис(пинаколато)диборон (95 мг, 0.38 ммоль) и 2-(4-бром-2-морфолинофенокси)-N-изопропилацетамид (112 мг, 0.31 ммоль), получали N-изопропил-2-[2-морфолино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетамид (125 мг, 0.31 ммоль, 100% выход). СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.71 мин,  $m/z$  405.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Общий способ получения промежуточных соединений 52-55



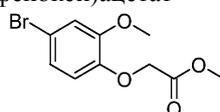
Промежуточное соединение 52: трет-бутил 3-[[2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



В виалу загружали трет-бутил 3-[[2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетил]амино]пирролидин-1-карбоксилат (109 мг, 0.25 ммоль), ацетат калия (75 мг, 0.76 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (77 мг, 0.30 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (2.5 мл), и раствор дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметана (21 мг, 0.03 ммоль). Герметично закрытую виалу нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-[[2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (119 мг, 0.25 ммоль, 100% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.24 мин, m/z 477.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 7.

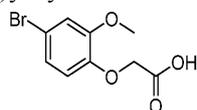
Стадия 1: метил 2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетат



Раствор 4-бром-2-метоксифенола (10 г, 49.25 ммоль), метил бромацетата (5.59 мл, 59.11 ммоль) и карбоната калия (27.23 г, 197.02 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением до белого твердого вещества, которое разделяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли, водные слои три раза промывали дихлорметаном, и органические вещества объединяли, промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали под пониженным давлением с получением метил 2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетата (13 г, 47.26 ммоль, 96% выход) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось на протяжении ночи. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.89 мин, m/z 276.85 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.02 (m, 1H), 7.01 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

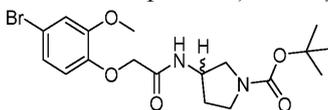
Стадия 2: 2-(4-бром-2-метоксифенокси)уксусная кислота



Раствор метил 2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетата (13.00 г, 47.3 ммоль) и гидроксида натрия (9.45 г, 236 ммоль) в метаноле (150 мл) нагревали до 50°C в течение 18 ч, после чего смесь концентрировали под пониженным давлением до белого порошка, растворяли в воде, и продукт был выделен из раствора путем добавления по каплям 2 н. HCl. Белое твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-бром-2-метоксифенокси)уксусной кислоты (12 г, 46.0 ммоль, 97% выход) в виде белого порошка. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.24 мин, m/z 262.81 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.14 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.82 (d, J=8.6 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 1H).

Стадия 3: трет-бутил 3-[[2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



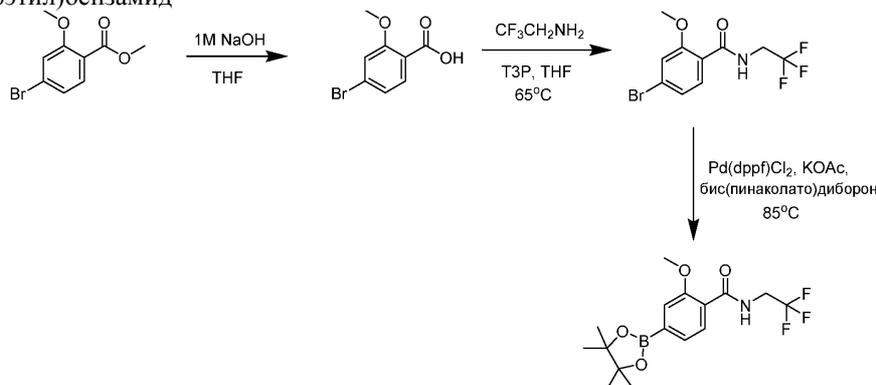
Раствор 2-(4-бром-2-метоксифенокси)уксусной кислоты (3.2 г, 12.26 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (10.68 мл, 61.29 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 5 мин, добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурион гексафторфосфат (НАТУ) (5.59 г, 14.71 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли 1-Вос-3-аминопирролидин (2.68 мл, 14.71 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением оранжевого маслянистого твердого вещества, которое растворяли в EtOAc и промывали водой и затем рассолом и высушивали (MgSO<sub>4</sub>). Органические вещества концентрировали под пониженным давлением с получением оранжевого твердого вещества. Дополнительной очисткой с помощью флэш-хроматографии, элюируя 30-50% EtOAc в петролейном эфире, получали трет-бутил 3-[[2-(4-бром-2-метоксифенокси)ацетил]амино]пирролидин-1-карбоксилат (3.74 г, 8.71 ммоль, 71% выход) в виде желтого масла, которое превратилось в пену под вакуумом. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.02 мин, m/z 430.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.85 (d, J=8.6 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.2 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (td, J=13.1, 12.0, 6.2 Гц, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.07 (dd, J=11.0, 5.0 Гц, 1H), 2.02 (dt, J=13.4, 6.7 Гц, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

Таблица 7

Промежуточное соединение No.	Структура	ЖХ-МС
53		Метод С, 2.98 мин, m/z 428.0 [M+Na] <sup>+</sup>
54		Метод С, 2.64 мин, m/z 378.1 [M+H] <sup>+</sup>
55		Метод А, 1.27 мин, m/z 379.0 [M+H] <sup>+</sup>

Промежуточное соединение 56: 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Стадия 1: 4-бром-2-метоксибензойная кислота.

Метил 4-бром-2-метоксибензоат (3.00 г, 12.24 ммоль) перемешивали в смеси гидроксида натрия (20 мл, 20 ммоль) и THF (20 мл) при 40°C в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и органический растворитель удаляли под вакуумом. Полученный в результате раствор перемешивали и добавляли по каплям концентрированную HCl до pH ~5. Это вызвало выделение белого твердого вещества, которое отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 4-бром-2-метоксибензойной кислоты (2.69 г, 11.64 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.43 мин, m/z 231.0, 233.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm: 12.85 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.0 Гц), 7.34 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.20 (1H, dd, J=8.0 Гц, 1.6 Гц), 3.84 (3H, s).

Стадия 2: 4-бром-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид.

Пролилфосфоновый ангидрид (10.4 мл, 17.46 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трифторэтиламина (0.93 мл, 11.64 ммоль), 4-бром-2-метоксибензойной кислоты (2.69 г, 11.64 ммоль) и THF (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию нагревали до 65°C в течение 72 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-бром-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (2.30 г, 7.37 ммоль, 63% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.73 мин, m/z 312.0, 314.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.14-8.07 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.28 (1H, dd, J=9.4 Гц, 2.0 Гц), 7.18 (1H, d, J=2.0 Гц), 4.16 (2H, qd, J=9.2 Гц, 6.4 Гц), 4.03 (3H, s).

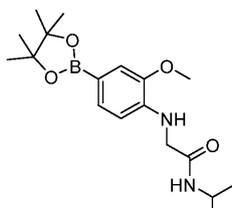
Промежуточное соединение 56: 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид.

Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) хлорида дихлорметана (471 мг, 0.58 ммоль) добавляли к перемешанной смеси 4-бром-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (1.80 г, 5.77 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1.76 г, 6.92 ммоль), ацетата калия (1.70 г, 17.3 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) при комнатной температуре. Реакцию дегазировали, продували азотом и перемешивали при 85°C

в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc (50 мл), полученную в результате суспензию фильтровали через слой целита, и осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (1.90 г, 5.29 ммоль, 92% выход) в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А), 1.89 мин,  $m/z$  360.3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$ : 8.37-8.31 (1H, m), 8.22 (1H, d,  $J=8.0$  Гц), 7.54 (1H, d,  $J=8.0$  Гц), 7.43 (1H, s), 4.23-4.14 (2H, m), 4.06 (3H, s), 1.38 (12H, s).

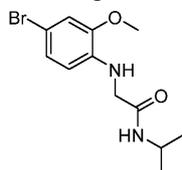
Промежуточное соединение 57: N-изопропил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]ацетамид



2-(4-Бром-2-метоксианилино)-N-изопропилацетамид (110 мг, 0.37 ммоль), ацетат калия (79 мг, 0.81 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (104 мг, 0.40 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.46 мл). Суспензию затем дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) хлорида дихлорметана (15 мг, 0.02 ммоль). Смесь дополнительно дегазировали в течение еще 5 мин, затем нагревали до 80°C с перемешиванием на протяжении ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением N-изопропил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]ацетамида (58 мг, 0.16 ммоль, 45% выход) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.75 мин,  $m/z$  349.2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J=7.8$ , 1.2 Гц, 1H), 7.20 (d,  $J=1.0$  Гц, 1H), 6.49 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.09 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H), 2H заменяемые.

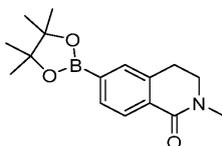
Стадия 1: 2-(4-бром-2-метоксианилино)-N-изопропилацетамид



К раствору 2-хлор-N-изопропилацетамида (201 мг, 1.48 ммоль) в этаноле (1.73 мл) добавляли 4-бром-о-анизидин (300 мг, 1.48 ммоль) и карбонат калия (615 мг, 4.45 ммоль). Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в EtOAc и промывали NaOH (4.0 M). Водный слой экстрагировали EtOAc ( $\times 3$ ), органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 30-50% ацетонитрилом (с добавлением 0.1% муравьиной кислоты) в воде (с добавлением 0.1% муравьиной кислоты) с получением 2-(4-бром-2-метоксианилино)-N-изопропилацетамида (110 мг, 0.36 ммоль, 25% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.65 мин,  $m/z$  301.2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98 (dd,  $J=8.3$ , 2.7 Гц, 1H), 6.90 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.34 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.11 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 58: 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-он

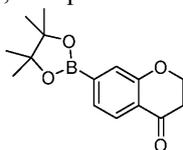


6-Бром-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1-он (250 мг, 1.04 ммоль), бис(пинаколато)диборон (397 мг, 1.56 ммоль), ацетат калия (306 мг, 3.12 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) дегазировали барботированием азота, затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) хлорида дихлорметана (85 мг, 0.10 ммоль) и дополнительный 1,4-диоксан (10 мл).

Полученную в результате смесь дополнительно дегазировали и затем нагревали до 95°C в течение

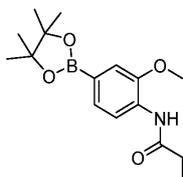
18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Растворители выпаривали с получением неочищенного 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она в виде коричневой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.71 мин, m/z 288.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 59: 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хроман-4-он



Следуя способу получения промежуточного соединения 58, применяя 7-бромхроман-4-он (500 мг, 2.2 ммоль) и бис(пинаколато)дифторборон (1678 мг, 6.61 ммоль), получали 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хроман-4-он (422 мг, 1.54 ммоль, 70% выход) в виде прозрачной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.88 мин, m/z 275.2 [M+H]<sup>+</sup>.

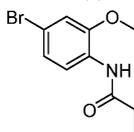
Промежуточное соединение 60: N-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропанамид



Следуя способу получения промежуточного соединения 58, применяя N-(4-бром-2-метоксифенил)пропанамид (255 мг, 0.99 ммоль) и бис(пинаколато)дифторборон (281 мг, 1.09 ммоль), получали неочищенный N-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропанамид (302 мг, расчетный количественный выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.81 мин, m/z 306.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=1.1 Гц), 3.92 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.31-1.24 (m, 3H).

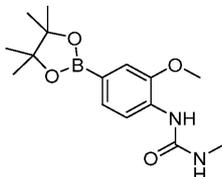
Стадия 1: N-(4-бром-2-метоксифенил)пропанамид



К раствору 4-бром-о-анизида (300 мг, 1.48 ммоль) и триэтиламина (0.21 мл, 1.48 ммоль) в DCM (1.86 мл) добавляли пропионилхлорид (0.13 мл, 1.48 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой и насыщенным раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и затем растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-(4-бром-2-метоксифенил)пропанамид (309 мг, 1.19 ммоль, 81% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.64 мин, m/z 258.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.08 (dd, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 6.99 (d, J=2.1 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.25 (t, J=7.5 Гц, 3H).

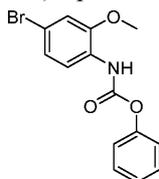
Промежуточное соединение 61: 1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилмочевина



Следуя способу получения промежуточного соединения 58, применяя 1-(4-бром-2-метоксифенил)-3-метилмочевину (127 мг, 0.49 ммоль) и бис(пинаколато)дифторборон (137 мг, 0.54 ммоль), получали 1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилмочевину (151 мг, 0.59 ммоль, 100% выход) в виде желто-оранжевого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.62 мин, m/z 307.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.2 Гц, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.91 (br s, 1H), 4.71-4.53 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

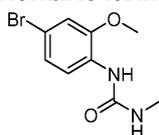
Стадия 1: фенил N-(4-бром-2-метоксифенил)карбамат



К раствору 4-бром-о-анизидина (300 мг, 1.48 ммоль) и пиридина (0.01 мл, 0.11 ммоль) в этилацетате (2.55 мл) добавляли фенилхлорформат (0.2 мл, 1.56 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой (×3) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перед фильтрованием. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-45% EtOAc в петролейном эфире, с получением фенил N-(4-бром-2-метоксифенил)карбамата (400 мг, 1.24 ммоль, 84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.99 мин, m/z 322.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.05 (d, J=2.0 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H).

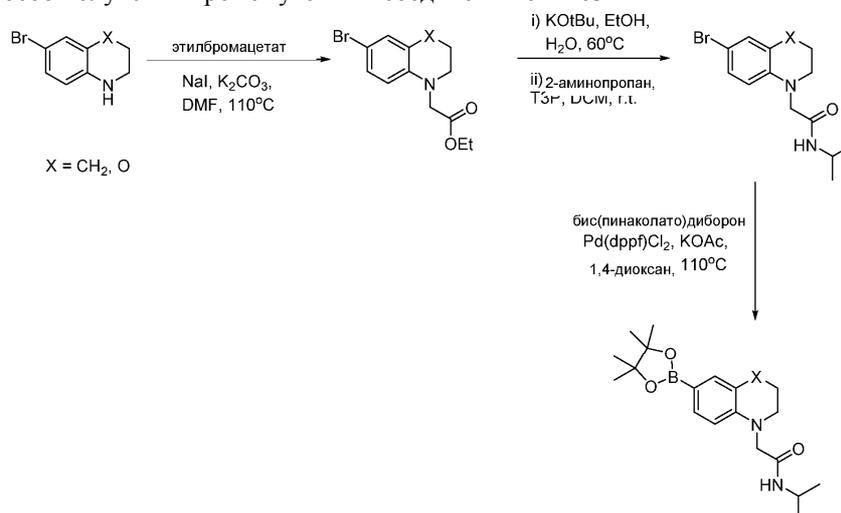
Стадия 2: 1-(4-бром-2-метоксифенил)-3-метилмочевина



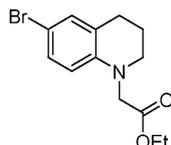
К раствору фенил N-(4-бром-2-метоксифенил)карбамата (400 мг, 1.24 ммоль) в DCM (4.97 мл) добавляли раствор метиламина (2.0 М в THF) (0.62 мл, 1.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 10 дней. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-10% MeOH в DCM, с получением 1-(4-бром-2-метоксифенил)-3-метилмочевины (127 мг, 0.49 ммоль, 39% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.46 мин, m/z 259.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.07 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 6.96 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (d, J=4.8 Гц, 3H).

Общий способ получения промежуточных соединений 62 и 63

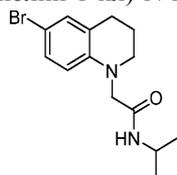


Стадия 1: этил 2-(6-бром-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)ацетат



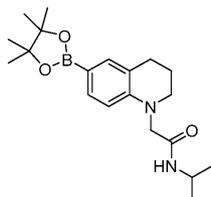
6-Бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (250 мг, 1.18 ммоль), этил бромацетат (0.18 мл, 1.65 ммоль), иодид натрия (265 мг, 1.77 ммоль) и карбонат калия (326 мг, 2.36 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали до 110°C, и полученную в результате желтую суспензию оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические слои собирали, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением этил 2-(6-бром-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)ацетата (383 мг, 0.87 ммоль, 74% выход) в виде оранжевого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 2.04 мин, m/z 298.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-(6-бром-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-N-изопропилацетамид



2-(6-Бром-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)ацетат (360 мг, 1.21 ммоль) растворяли в этаноле (3.5 мл) и воде (0.50 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (203 мг, 1.81 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться при 60°C в течение 30 мин. Реакцию оставляли охлаждаться до комнатной температуры и дополнительно охлаждали добавлением льда. К этой полностью растворимой смеси добавляли 1 М раствор HCl до появления осадка (~ pH 2-3). Светлый желто-оранжевый осадок отфильтровывали, промывая ледяной водой. Твердое вещество превратилось в оранжевую смолу после фильтрования. Смолу смывали с фильтра с помощью DCM. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. К фильтрату сразу добавляли 2-аминопропан (0.1 мл, 1.21 ммоль) с последующим добавлением пропилфосфонового ангидрида (0.36 мл, 1.21 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Дополнительной очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 5-95% этилацетатом в петролейном эфире, получали 2-(6-бром-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-N-изопропилацетамид (214 мг, 0.69 ммоль, 57% выход) в виде бесцветного порошка. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.83 мин, m/z 311.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 62: N-изопропил-2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил]ацетамид

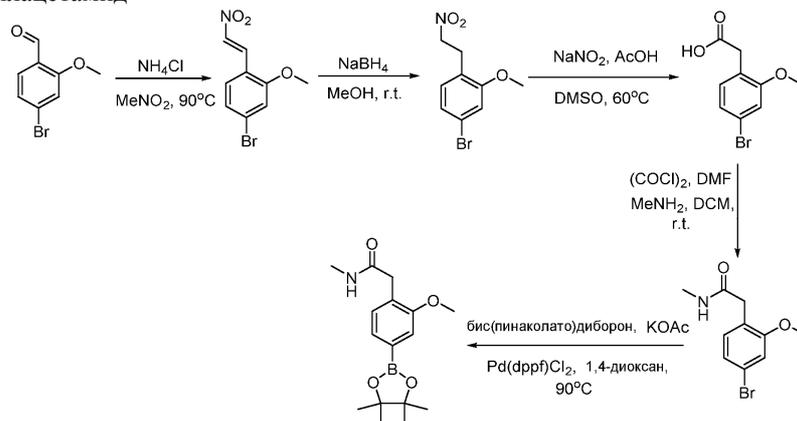


Следуя способу получения промежуточного соединения 58, применяя 2-(6-бром-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-N-изопропилацетамид (100 мг, 0.32 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (106 мг, 0.42 ммоль), получали N-изопропил-2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил]ацетамид (139 мг, 0.31 ммоль, 97% выход) в виде прозрачной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.91 мин, m/z 359.4 [M+H]<sup>+</sup>. Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 8.

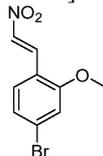
Таблица 8

Промежуточное соединение №.	Структура	ЖХ-МС
63		Метод А, 1.76 мин, m/z 361.4 [M+H] <sup>+</sup>

Промежуточное соединение 64: 2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-метилацетамид

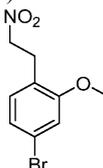


## Стадия 1: 4-бром-2-метокси-1-[(E)-2-нитровинил]бензол



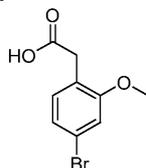
Нитрометан (4.19 мл) добавляли в колбу, содержащую 4-бром-2-метоксибензальдегид (300 мг, 1.4 ммоль) и ацетат аммония (140 мг, 1.81 ммоль). Реакцию затем оставляли перемешиваться при 90°C в течение 90 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разделяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и DCM. Водный слой экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические экстракты объединяли, фильтровали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного 4-бром-2-метокси-1-[(E)-2-нитровинил]бензола (332 мг, 1.29 ммоль, 92% выход) в виде оранжевого масла, которое сразу использовали на следующей стадии. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.91 мин, m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2: 4-бром-2-метокси-1-(2-нитроэтил)бензол



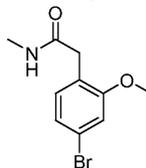
Борогидрид натрия (53 мг, 1.42 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-метокси-1-[(E)-2-нитровинил]бензола (332 мг, 1.29 ммоль) в метаноле (4.29 мл), и реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию затем осторожно останавливали насыщенным раствором хлорида аммония, и водный слой три раза экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, фильтровали через гидрофобную фритту, и весь растворитель удаляли под пониженным давлением. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в петролейном эфире, получали 4-бром-2-метокси-1-(2-нитроэтил)бензол (91 мг, 0.35 ммоль, 27% выход) в виде прозрачной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.86 мин, масс-ион не обнаружен.

## Стадия 3: 2-(4-бром-2-метоксифенил)уксусная кислота



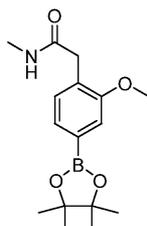
Нитрит натрия (90 мг, 1.27 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-метокси-1-(2-нитроэтил)бензола (132 мг, 0.51 ммоль) в DMSO (1.27 мл) и ледяной уксусной кислоте (0.29 мл, 5.07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C на протяжении ночи. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и подкисляли до pH 1 водным раствором 2 М HCl. Эту смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой дважды промывали водой, насыщенным раствором рассола, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетатом в петролейном эфире, получали 2-(4-бром-2-метоксифенил)уксусную кислоту (51 мг, 0.21 ммоль, 41% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.53 мин, m/z 245.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4: 2-(4-бром-2-метоксифенил)-N-метилацетамид



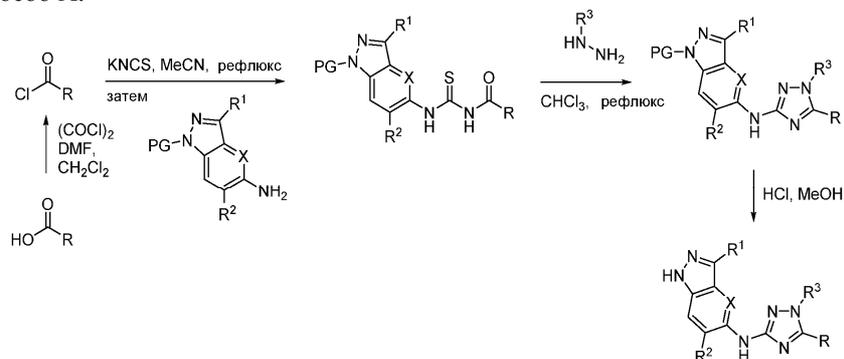
Каплю DMF добавляли к раствору оксалилхлорида (0.02 мл, 0.25 ммоль) и 2-(4-бром-2-метоксифенил)уксусной кислоты (51 мг, 0.21 ммоль) в DCM (1.04 мл) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 2 М раствор метиламина (0.26 мл, 0.52 ммоль) в THF. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин, разделяли между водой и DCM. Водный слой экстрагировали DCM (×3). Объединенные экстракты фильтровали через гидрофобную фритту и все летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Очисткой с помощью колоночной хроматографии, элюируя 40-100% этилацетатом в петролейном эфире, получали 2-(4-бром-2-метоксифенил)-N-метилацетамид (9 мг, 0.04 ммоль, 18% выход) в виде прозрачной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А) 1.42 мин, m/z 260.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 65: 2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-метилацетамид



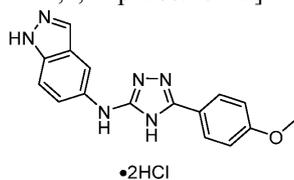
Суспензию 2-(4-бром-2-метоксифенил)-N-метилацетамида (21 мг, 0.08 ммоль), бис(пинаколато)дифорана (26 мг, 0.10 ммоль) и ацетата калия (20 мг, 0.21 ммоль) в 1,4-диоксане (1.59 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 5 мин, затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) хлорида дихлорметана (6 мг, 0.01 ммоль). Смесь дегазировали в течение еще 5 мин и затем нагревали до 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, и слой целита промывали DCM. Фильтрат собирали, и добавляли воду. Водный слой экстрагировали DCM (×3). Органические экстракты фильтровали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, получали 2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-метилацетамид (16 мг, 0.05 ммоль, 65% выход) в виде прозрачной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 1.59 мин, m/z 306.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Общий способ А:



Способ получения соединения по настоящему изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из коммерчески доступных хлорангидридов или промежуточных соединений 11, 13, 19, 20-23 с использованием общего способа А, представлены в табл. 9.

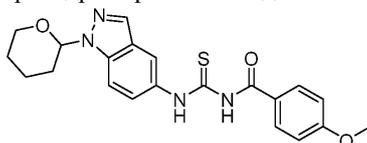
Пример 1: N-[5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин дигидрохлорид



Раствор N-[5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (110 мг, 0.28 ммоль) в хлороводороде (1.25 М в MeOH, 0.38 мл, 0.48 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 48 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением с получением N-[5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амина дигидрохлорида (10 мг, 0.28 ммоль, 99% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод Е): 5.84 мин, m/z 307.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.69 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.51 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H).

Стадия 1: N-4-метокси-N-[(1-тетрагидропиран-2-ил)индазол-5-ил]карбамотиоилбензамид

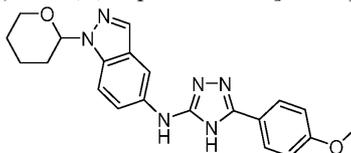


К перемешанному раствору тиоцианата калия (64 мг, 0.66 ммоль) в безводном MeCN (3.0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4-метоксибензоил хлорид (90 мкл, 0.66 ммоль), и

смесь нагревали при 85°C в течение 3.5 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем фильтровали под пониженным давлением. Добавляли 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-амин (130 мг, 0.60 ммоль) одной порцией, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением, и сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 0-8% MeOH в DCM, с получением 4-метокси-N-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамотионил]бензамида (251 мг, 0.60 ммоль, 100% выход) в виде пенистого оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.39 мин, m/z 411.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.64 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.64 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.73 (dd, J=9.0, 3.0 Гц, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.09 (dd, J=13.3, 3.6 Гц, 1H), 1.84-1.62 (m, 3H).

Стадия 2: N-[5-(4-метоксифенил)-4Н-1,3,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К перемешанному раствору 4-метокси-N-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамотионил]бензамида (246 мг, 0.60 ммоль) в хлороформе (6.5 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли гидрат гидразина (146 мкл, 3.00 ммоль), и реакцию нагревали при 65°C в течение 3.5 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и образовавшийся в результате осадок собирали фильтрованием под пониженным давлением с получением N-[5-(4-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (11 мг, 0.28 ммоль, 47% выход) в виде совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.63 мин, m/z 391.1 [M+H]<sup>+</sup>.

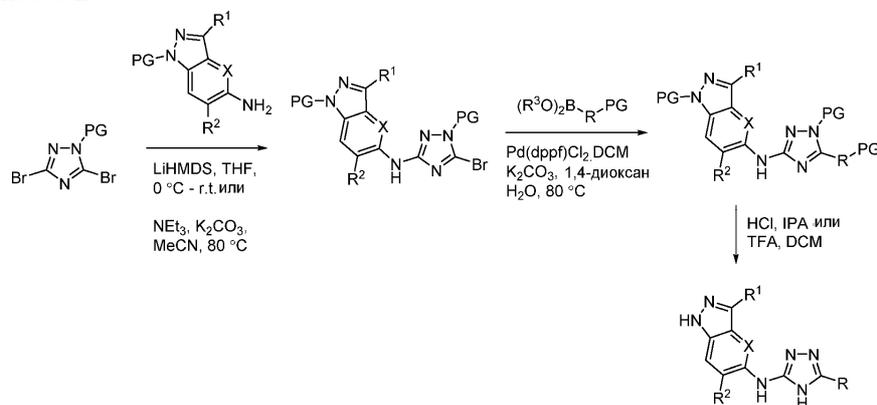
Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 9.

Таблица 9

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
2		Метод E, 5.95 мин, m/z 307.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.64 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 2.6, 1.5 Гц, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).
3		Метод E, 6.15 мин, m/z 337.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.63 (br s, 2H), 8.04 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 6.63 (dd, J = 2.0 Гц, 1H), 3.82 (s, 6H).
4		Метод E, 6.10 мин, m/z 307.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H).
5		Метод E, 5.86 мин, m/z 321.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.38 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.15-7.97 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
6		Метод E, 5.83 мин, m/z 392.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.61 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).

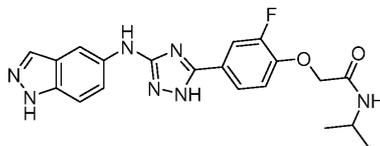
7		Метод E, 5.72 мин, m/z 392.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (br s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
8		Метод E, 5.68 мин, m/z 422.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.2 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 4H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
9		Метод E, 5.09 мин, m/z 394.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (q, J = 4.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (d, J = 4.5 Гц, 3H).
10		Метод E, 6.07 мин, m/z 406.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.26 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (ddt, J = 14.5, 13.0, 6.5 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
11		Метод E, 6.08 мин, m/z 351.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (q, J = 1.9, 1.4 Гц, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.12 (dt, J = 8.8, 1.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

## Общий способ В:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из промежуточных соединений 1, 2, 13 и 14 с использованием коммерчески доступных бороновых кислот, бороновых эфиров или промежуточных соединений 25, 27-38, 40-42 и 45-50, применяя общий способ В, представлены в табл. 10.

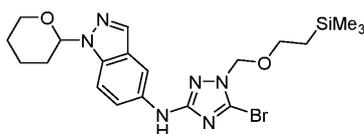
Пример 12: 2-[2-фтор-4-[5-((1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид



Раствор 2-[2-фтор-4-[5-((1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино)-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамида (100 мг, 0.16 ммоль) в растворе хлороводорода - изопропанола, 5 н. (3.00 мл, 9.00 ммоль) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через ионообменный картридж (SCX, элюируя 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH). Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-80% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением 2-[2-фтор-4-[5-((1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамида (15 мг, 0.03 ммоль, 21% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 5.90 мин, m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.5 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.5 Гц, 6H).

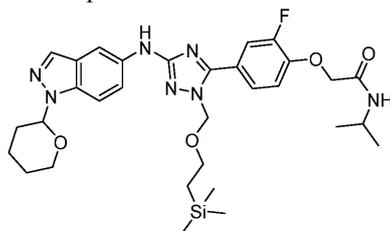
Стадия 1: N-[5-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К перемешанному раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-амина (99 мг, 0.46 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли LiHMDS (1M в THF, 0.46 мл, 0.46 ммоль) по каплям. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор 2-[(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (125 мг, 0.35 ммоль) в THF (1 мл). Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакцию останавливали осторожным добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 30-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением N-[5-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (123 мг, 0.25 ммоль, 71% выход) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.83 мин, m/z 495.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (dd, J=9.5, 3.0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

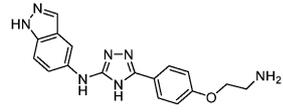
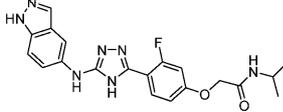
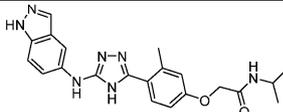
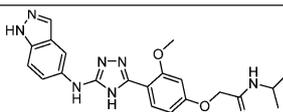
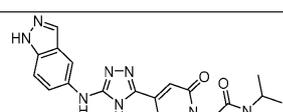
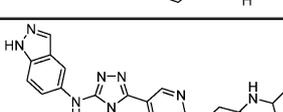
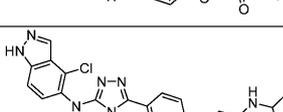
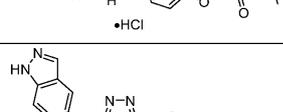
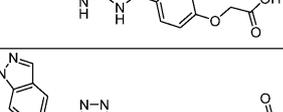
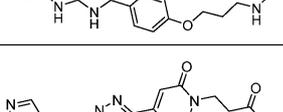
Стадия 2: 2-[2-фтор-4-[5-[(1-тетрагидропиран-2-ил)индазол-5-ил)амино]-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамид



В виалу загружали N-[5-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (74 мг, 0.15 ммоль), 2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид (промежуточное соединение 24) (56 мг, 0.17 ммоль) и карбонат калия (62 мг, 0.45 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (1.25 мл) и воду (0.25 мл), и смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (6 мг, 0.01 ммоль) одной порцией, виалу герметично закрывали, и реакцию нагревали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 0-5% MeOH в DCM) с получением 2-[2-фтор-4-[5-[(1-тетрагидропиран-2-ил)индазол-5-ил)амино]-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамида (101 мг, 0.14 ммоль, 93% выход) в виде коричневого маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.80 мин, m/z 624.3 [M+H]<sup>+</sup>. Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 10.

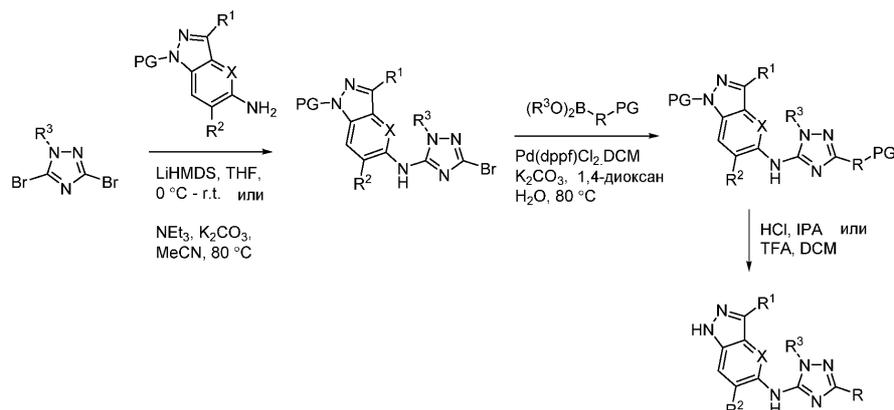
Таблица 10

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
13		Метод E, 7.28 мин, m/z 383.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.36 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 5.18 (s, 2H).
14		Метод E, 6.00 мин, m/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , @343K): δ 13.46 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 9.11-8.72 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.95 (dq, J = 13.0, 6.5 Гц, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
15		Метод E, 4.43 мин, m/z 421.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.11 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (dp, J = 8.0, 6.5 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
16		Метод E, 4.65 мин, m/z 393.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.33-12.62 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.5, 2.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.51 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.85 (dq, J = 13.5, 6.5 Гц, 1H), 1.09 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
17		Метод E, 5.77 мин, m/z 365.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.45 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
18		Метод E, 5.78 мин, m/z 406.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.05 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.74 (q, J = 6.5 Гц, 1H), 3.87 (dp, J = 8.0, 6.5 Гц, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 1.02 (d, J = 6.5 Гц, 3H).
19		Метод E, 6.17 мин, m/z 418.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.09 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 3.97 (dp, J = 8.0, 6.5 Гц, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.06 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
20		Метод E, 5.54 мин, m/z 390.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.55 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05-7.84 (m, 3H), 7.70 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.51-7.24 (m, 4H), 3.82 (dq, J = 13.5, 6.5 Гц, 1H), 2.85 (dt, J = 14.0, 7.5 Гц, 2H), 2.36 (dq, J = 4.5, 2.5, 2.0 Гц, 2H), 1.01 (dd, J = 6.5, 1.5 Гц, 6H).
21		Метод E, 2.68 мин, m/z 406.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.55 (s, 1H), 8.03 (d, J = 16.5 Гц, 2H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.24 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.86 (dt, J = 7.5, 6.5 Гц, 1H), 2.52 (t, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
22		Метод E, 4.42 мин, m/z 350.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Гц, 3H), 8.01 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.97 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.06 (p, J = 6.5 Гц, 2H).
23		Метод E, 5.59 мин, m/z 406.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.40 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.43 (q, J = 5.5 Гц, 2H), 2.40 (q, J = 6.5 Гц, 1H), 1.00 (d, J = 6.5 Гц, 6H).

24		Метод Е, 4.23 мин, m/z 336.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Гц, 2H).
25		Метод Е, 5.73 мин, m/z 410.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.99-7.85 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
26		Метод Е, 2.83 мин, m/z 406.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.52 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06-3.92 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
27		Метод Е, 2.84 мин, m/z 422.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.79 (m, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
28		Метод В, 2.31 мин, m/z 393.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.96 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
29		Метод В, 2.67 мин, m/z 393.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.82 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.5, 1.0 Гц, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.5, 1.0 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
30		Метод Е, 6.18 мин, m/z 426.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.25 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.69 (dd, J = 9.0, 1.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.11 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
31		Метод Е, 4.92 мин, m/z 351.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.82 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H).
32		Метод С, 1.98 мин, m/z 420.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.27 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.82 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.20 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.87 (p, J = 6.5 Гц, 2H), 1.00 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
33		Метод В, 2.41 мин, m/z 407.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.88 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.73 (dd, J = 7.0, 1.9 Гц, 1H), 4.09 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 3.88 - 3.73 (m, J = 6.8 Гц, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H, под пиком DMSO), 0.99 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1 способный к обмену NH не виден.

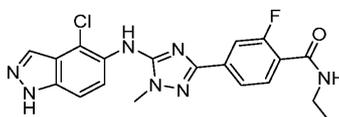
34		Метод E, 6.23 мин, m/z 355.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.6 Гц, 6H). 2 способных к обмену NH не видны.
35		Метод E, 4.87 мин, m/z 407.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.53 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.44 (d, J = 1.5 Гц, 3H), 6.48 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.55 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 1.02 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
36		Метод E, 6.31 мин, m/z 428.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.14 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
37		Метод E, 5.17 мин, m/z 427.9 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.15 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.29 (s, 3H). 2 способных к обмену NH не видны.
38		Метод E, 6.35 мин, m/z 426.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.22 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
39		Метод E, 4.99 мин, m/z 293.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H). 4 способных к обмену протона (3 x NH и 1 x OH) не наблюдаются из-за того, что являются хлористоводородной солью
40		Метод E, 5.46 мин, m/z 419.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). 3 NH не видны. TFA соль
41		Метод E, 5.44 мин, m/z 391.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 6.25 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 3.70 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.5 Гц, 6H)
42		Метод B, 3.18 мин, m/z 420.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
460		Метод B, 3.32 мин, m/z 466.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)
461		Метод B, 3.05 мин, m/z 456.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.29 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Гц, 6H)
462		Метод B, 3.08 мин, m/z 446.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 12.36 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.37 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
463		Метод B, 2.75 мин, m/z 436.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

Общий способ С:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из промежуточных соединений 3-9, 12-14, 17 и 18 с использованием коммерчески доступных борновых кислот, боронатных эфиров или промежуточных соединений 43, 44, 51-65, применяя общий способ С, представлены в табл. 11.

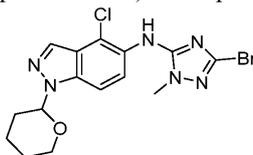
Пример 43: 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-2-фторбензамид



4-[5-[(4-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-2-фторбензамид (100 мг, 0.20 ммоль) растворяли/суспендировали в метаноле (3 мл) и добавляли HCl (4.0 М в диоксане) (6.01 мл, 24.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч с образованием белого осадка. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в воде, и раствор сразу очищали с помощью ионообменной хроматографии (SCX, элюируя 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH). Растворитель удаляли под вакуумом, смолистый остаток растворяли в DCM, и белое твердое вещество сразу же выпало в осадок. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали. Твердое вещество затем высушивали под вакуумом в течение 3 дней с получением 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-2-фторбензамида (50 мг, 0.12 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.19 мин, m/z 414.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (dt, J=6.1, 3.0 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74-7.53 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (qd, J=7.2, 5.5 Гц, 2H), 1.11 (t, J=7.2 Гц, 3H).

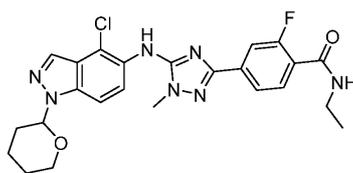
Стадия 1: N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К перемешанному раствору 4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (14.47 г, 57.50 ммоль) и 3,5-дибром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (13.85 г, 57.50 ммоль) в сухом THF (150 мл) при -20°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия (1.0 М в THF) (57.50 мл, 57.50 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли дополнительный раствор бис(триметилсилил)амида натрия (1.0 М в THF, 28.75 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь останавливали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали, промывали дополнительно диэтиловым эфиром с получением N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (19.75 г, 47.97 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.79 мин, m/z 413.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=8.9, 0.9 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.88 (dd, J=9.5, 2.4 Гц, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 3H).

Стадия 2: 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-2-фторбензамид



N-Этил-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (83 мг, 0.28 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (117 мг, 0.28 ммоль) и карбонат калия (82 мг, 0.60 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.5 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали, барботируя азотом. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (23 мг, 0.03 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали на 4 г колонке с силикагелем, элюируя 25-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-2-фторбензамида (100 мг, 0.19 ммоль, 67% выход) в виде бледно-желтого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.73 мин, m/z 498.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.12 (t, J=8.1 Гц, 1H), 8.03 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.5 Гц, 1H), 7.79 (dd, J=13.2, 1.5 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=9.1, 0.9 Гц, 1H), 6.77 (dt, J=12.1, 5.4 Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.70 (dd, J=9.2, 2.7 Гц, 1H), 4.02 (dq, J=10.4, 2.5, 2.1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (ddd, J=13.1, 8.5, 3.1 Гц, 1H), 3.52 (tt, J=7.4, 5.8 Гц, 2H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 3H).

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 11.

Таблица 11

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
44		Метод В, 5.96 мин, m/z 406.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 1.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Гц, 3H), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (dp, J = 8.0, 6.5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H)
45		Метод Е, 4.82 мин, m/z 449.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.57-7.48 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.59-4.5 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 3.43 (t, J = 7.5 Гц, 2H).
46		Метод В, 3.26 мин, m/z 450.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
47		Метод В, 2.83 мин, m/z 374.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 1.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.8, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.06 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H).

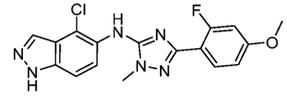
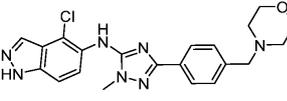
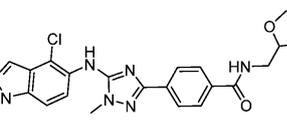
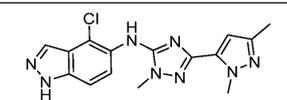
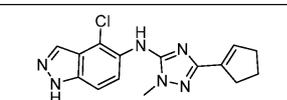
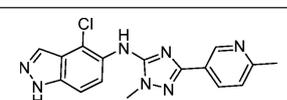
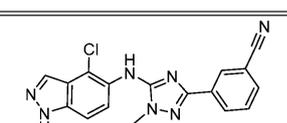
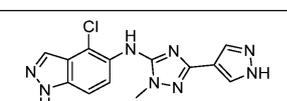
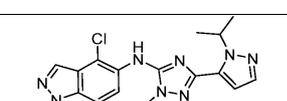
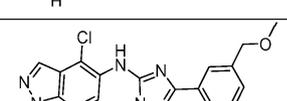
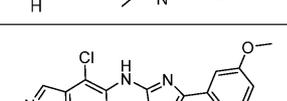
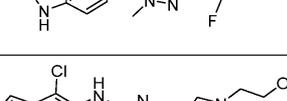
48		Метод Е, 5.07 мин, m/z 483.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (br s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 3.47 (t, J = 7.5 Гц, 2H). Один NH не наблюдался
49		Метод Е, 4.88 мин, m/z 497.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (ddq, J = 12.0, 7.5, 4.5 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 11.0, 6.5 Гц, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.0, 8.1, 6.2 Гц, 1H), 1.48 (m, 1H). Один CH скрыт под пиком DMSO, и один NH не наблюдался
50		Метод Е, 6.07 мин, m/z 526.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.71-1.50 (m, 6H).
51		Метод Е, 5.86 мин, m/z 498.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (ddd, J = 11.0, 7.5, 4.0 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.67 (td, J = 8.0, 5.5 Гц, 1H), 3.47 (dd, J = 9.0, 4.0 Гц, 1H), 2.09 (dq, J = 12.5, 7.5 Гц, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H).
52		Метод Е, 3.12 мин, m/z 525.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (dq, J = 13.5, 6.7 Гц, 1H), 3.75 (m, 7H), 3.02 (t, J = 4.5 Гц, 4H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
53		Метод Е, 2.87 мин, m/z 426.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.21 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)
54		Метод В, 3.28 мин, m/z 465.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> +TMS): δ 10.32 (br.s 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.93 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
55		Метод В, 3.15 мин, m/z 465.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
56		Метод В, 3.52 мин, m/z 383.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-7.92 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)
57		Метод В, 2.85 мин, m/z 426.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.57 (d, J = 4.6 Гц, 3H)

58		Метод В, 3.13 мин, m/z 481.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7.0 Гц, 6H).
59		Метод В, 3.32 мин, m/z 479.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 6.35 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7.0 Гц, 6H).
60		Метод В, 3.22 мин, m/z 405.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
61		Метод В, 2.92 мин, m/z 438.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.21 (m, 8H).
62		Метод В, 2.79 мин, m/z 382.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (q, J = 4.3 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.5 Гц, 3H).
63		Метод В, 3.31 мин, m/z 369.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).
64		Метод В, 2.47 мин, m/z 499.5, 501.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.22 (m, 3H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.28 (br s, 6H).
65		Метод В, 2.78 мин, m/z 327.1, 329.1, 331.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8.8, 1H), 3.71 (s, 3H).
66		Метод В, 1.47 мин, m/z 395.3, 397.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 4.54 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.3 Гц, 2H).
67		Метод В, 3.29 мин, m/z 493.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
68		Метод В, 3.22 мин, m/z 470.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.89 (dq, J = 13.5, 6.5 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

69		Метод В, 3.20 мин, m/z 410.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 2.6, 1.4 Гц, 1H), 7.30 (dt, J = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.1 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 4H).
70		Метод В, 2.24 мин, m/z 341.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.55 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 6.52 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).
71		Метод В, 2.88 мин, m/z 427.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 9.3, 4.6 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (d, J = 4.6 Гц, 3H)
72		Метод В, 3.29 мин, m/z 383.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.81 (s, 3H)
73		Метод В, 2.77 мин, m/z 396.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6, 1.0 Гц, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 0.8 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 4.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)
74		Метод В, 3.13 мин, m/z 356.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 5.3, 0.7 Гц, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.3 Гц, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)
75		Метод В, 3.01 мин, m/z 432.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)
76		Метод В, 2.65 мин, m/z 327.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 1.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 0.8 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H)
77		Метод В, 3.12 мин, m/z 385.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 3.76 (s, 9H).
78		Метод В, 3.39 мин, m/z 474.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.5, 0.7 Гц, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 4H)
79		Метод В, 2.57 мин, m/z 411.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, J = 4.9 Гц, 4H), 3.47 (t, J = 4.8 Гц, 4H).

80		Метод В, 2.86 мин, m/z 355.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H)
81		Метод В, 2.04 мин, m/z 330.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.23 (s, 1H)
82		Метод В, 2.95 мин, m/z 369.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.98 (br s, 3H), 2.92 (br s, 3H)
83		Метод В, 3.18 мин, m/z 426.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.5 Гц, 3H)
84		Метод В, 2.15 мин, m/z 344.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.64-13.10 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.34-6.27 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 3H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 2 способных к обмену NH не видны.
85		Метод В, 3.35 мин, m/z 399.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H)
86		Метод В, 3.69 мин, m/z 389.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)
87		Метод В, 3.09 мин, m/z 469.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.34 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, J = 4.8 Гц, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Гц, 6H)
88		Метод В, 2.80 мин, m/z 355.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.21 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H)
89		Метод В, 2.80 мин, m/z 341.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.46 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.4, 1.0 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 0.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)
90		Метод В, 3.34 мин, m/z 398.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.42 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.05 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 8.11 (dd, J = 1.5, 0.6 Гц, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Гц, 3H)
91		Метод В, 2.79 мин, m/z 341.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H)

92		Метод В, 3.16 мин, m/z 379.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
93		Метод В, 2.36 мин, m/z 326.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.7 Гц, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.0, 4.8 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H).
94		Метод В, 2.41 мин, m/z 439.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53-8.45 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (q, J = 8.6 Гц, 4H), 7.60-7.52 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (q, J = 6.3 Гц, 2H), 2.36-2.29 (m, 6H), 2 способных к обмену NH не видны.
95		Метод В, 3.41 мин, m/z 355.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.2, 2.7, 0.9 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)
96		Метод В, 3.41 мин, m/z 315.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 6.71 (d, J = 3.4 Гц, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H)
97		Метод В, 3.05 мин, m/z 408.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.8 Гц, 2H).
98		Метод В, 2.71 мин, m/z 331.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 1.0 Гц, 1H), 6.70 (tt, J = 3.0, 1.6 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (q, J = 2.8 Гц, 2H), 3.91 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (ddd, J = 4.4, 2.5, 1.2 Гц, 2H).
99		Метод В, 3.32 мин, m/z 355.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (s, 2H), 8.01 (d, J = 24.8 Гц, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).
100		Метод В, 3.32 мин, m/z 341.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.1 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H)
101		Метод В, 2.86 мин, m/z 371.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.9 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
102		Метод А, 1.41 мин, m/z 410.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 4H)
103		Метод В, 3.68 мин, m/z 384.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 2.3, 0.6 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 1.0 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 0.8 Гц, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.2 Гц, 6H)

104		Метод В, 3.33 мин, m/z 373.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 1.0 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 0.8 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 12.8, 2.4 Гц, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)
105		Метод В, 2.41 мин, m/z 424.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H)
106		Метод В, 3.06 мин, m/z 452.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 8.06-7.88 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.09 (qd, J = 7.2, 3.0 Гц, 1H), 3.88 (dt, J = 8.3, 6.7 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 4.6 Гц, 5H), 3.34 (ddd, J = 13.9, 7.6, 4.9 Гц, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1 способный к обмену NH не виден.
107		Метод В, 2.94 мин, m/z 343.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 1.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2 способных к обмену NH не видны.
108		Метод В, 2.94 мин, m/z 315.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.09 (dd, J = 7.3, 0.8 Гц, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.41-6.37 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.49 (тр, J = 7.6, 2.8 Гц, 2H), 1.99 (т, J = 8.1, 6.9 Гц, 2H), 2 способных к обмену NH не видны.
109		Метод В, 2.32 мин, m/z 340.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.94 (dd, J = 2.2, 0.8 Гц, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 1.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2 способных к обмену NH не видны.
110		Метод В, 3.44 мин, m/z 350.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 7.82 (dt, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 3.82 (s, 3H).
111		Метод В, 2.39 мин, m/z 315.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2 способных к обмену NH не видны.
112		Метод В, 3.23 мин, m/z 357.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.10 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 5.57 (перт, J = 6.7 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Гц, 6H). (2 x способных к обмену H)
113		Метод В, 3.36 мин, m/z 369.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.92 (q, J = 1.3, 0.9 Гц, 1H), 7.86 (dt, J = 7.3, 1.8 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). (2 x способных к обмену H)
114		Метод В, 3.36 мин, m/z 373.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 5.9, 3.2 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 10.2, 9.0 Гц, 1H), 6.95 (dt, J = 9.0, 3.5 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). (2 x способных к обмену H)
115		Метод В, 2.63 мин, m/z 373.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.11 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.52 (s, J = 0.8 Гц, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). (2 x способных к обмену H)

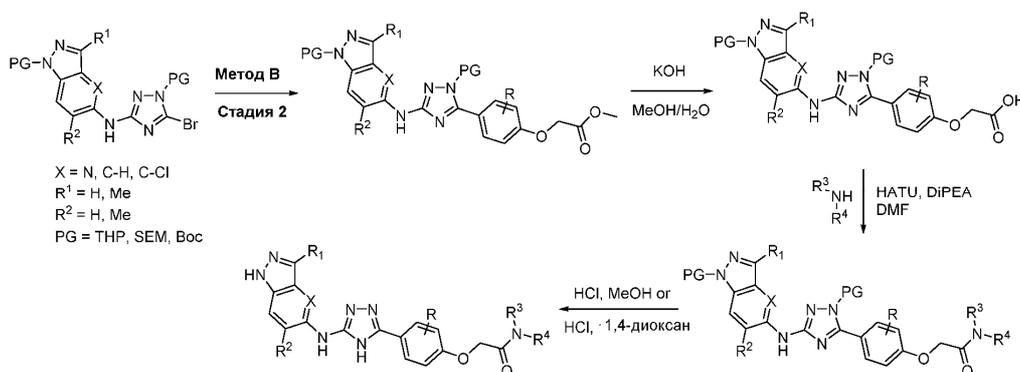
116		Метод В, 2.35 мин, m/z 437.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 6.2, 4.4, 1.5 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 5H), 2.38 (s, 8H).
117		Метод В, 2.20 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 - 13.33 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.52 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.8 Гц, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.40 (s, 4H).
118		Метод В, 3.36 мин, m/z 413.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 3.0 Гц, 2H), 7.52 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
119		Метод В, 2.83 мин, m/z 329.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 6.52 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)
120		Метод В, 2.45 мин, m/z 340.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)
121		Метод В, 2.28 мин, m/z 365.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 5.7, 1.0 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H)
122		Метод В, 2.68 мин, m/z 462.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.49 - 6.44 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 5.4, 4.0 Гц, 2H), 4.33 (dd, J = 5.5, 4.1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H). (2 x способных к обмену H)
123		Метод В, 3.07 мин, m/z 340.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.6 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 1.0 Гц, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Гц, 1H), 6.79 (dd, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H). (4 x способных к обмену H)
124		Метод В, 2.89 мин, m/z 383.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.41 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 2.1, 0.9 Гц, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.1 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 0.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 3.8 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Гц, 3H)
125		Метод В, 2.84 мин, m/z 404.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
126		Метод В, 2.07 мин, m/z 330.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 5.6, 5.6 Гц, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H). 1 x способный к обмену протон H.
127		Метод В, 2.36 мин, m/z 369.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.03 (s, 6H).

128		Метод В, 2.38 мин, m/z 372.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). NH <sub>2</sub> способные к обмену протоны
129		Метод В, 2.35 мин, m/z 342.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 3.79 (s, 3H).
130		Метод В, 2.24 мин, m/z 341.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.39 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.85 Гц, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.87 (d, J = 2.85 Гц, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.39 (br.s, 2H), 3.79 (s, 3H)
131		Метод В, 2.70 мин, m/z 368.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)
132		Метод В, 2.35 мин, m/z 342.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 - 7.01 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.53 - 6.48 (m, 2H), 5.14 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H)
133		Метод А, 1.09 мин, m/z 342.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (d, J = 5.41 Гц, 1H), 7.54 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.26 (br.s, 2H), 3.81 (s, 3H).
134		Метод А, 1.29 мин, m/z 329.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.40 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
135		Метод А, 1.28 мин, m/z 382.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.82 - 7.52 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.66 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.1 Гц, 3H)
136		Метод В, 4.15 мин, m/z 409.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 7.8, 1.3 Гц, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).
137		Метод В, 4.21 мин, m/z 417.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40-13.35 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 1H), 7.09-6.94 (m, 4H), 3.78 (s, 3H)
138		Метод В, 4.13 мин, m/z 409.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.57 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

139		Метод В, 2.96 мин, m/z 450.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.02 (br s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
140		Метод В, 2.30 мин, m/z 463.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.99 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.65 (sextet, J = 7.4 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (t, J = 8.9 Гц, 2H), 3.88 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). 1 H способный к обмену
141		Метод В, 2.34 мин, m/z 477.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (ddd, J = 24.7, 9.6, 6.3 Гц, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H). 1 протон пирролидина под пиком DMSO. 1 H способный к обмену.
142		Метод В, 3.43 мин, m/z 464.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm: 13.08 (1H, s), 8.69 (1H, t, J = 6.4 Гц), 8.62 (1H, s), 8.12-8.07 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Гц), 7.60-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 11.2 Гц), 4.11 (2H, qd, J = 6.4 Гц, 10.0 Гц), 3.95 (3H, s), 3.83 (3H, s).
143		Метод В, 3.64 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm: 13.07 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.12-8.08 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.58-7.49 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.8 Гц), 3.95 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.38 (9H, s)
144		Метод В, 3.57 мин, m/z 480.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm: 13.15 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 6.4 Гц), 8.47 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.80-7.76 (2H, m), 7.56-7.52 (2H, m), 4.16-4.06 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.81 (3H, s).
145		Метод В, 3.66 мин, m/z 498.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.51 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.72 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (dq, J = 13.7, 6.8 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
146		Метод В, 7.19 мин, m/z 485.9 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.91 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.71 (td, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (dp, J = 8.0, 6.5 Гц, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
147		Метод В, 4.08 мин, m/z 499.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.64 (m, Гц, 1H), 8.44 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 8.01 (dt, J = 8.4, 1.0 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.42 (m, Гц, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.93 (3, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
148		Метод В, 4.13 мин, m/z 469.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 5.0, 1.0 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.15-8.06 (m, 4H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.6 Гц, 6H)
149		Метод В, 3.06 мин, m/z 559.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 21.3 Гц, 2H), 8.07 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.50 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 4.31 (s,

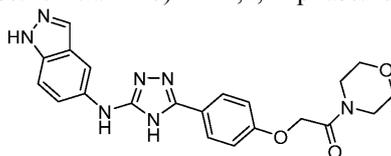
			<sup>1</sup> H, 3.82 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11.5 Гц, 1H), 2.07 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Гц, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).
150		Метод В, 3.41 мин, <i>m/z</i> 543.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.68-7.51 (m, 4H), 4.12 (qd, <i>J</i> = 9.7, 6.4 Гц, 2H), 3.95 (s, 3H).
151		Метод В, 4.61 мин, <i>m/z</i> 533.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Гц, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 7.8, 2.8 Гц, 3H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.3, 5.0 Гц, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.5 Гц, 6H).
152		Метод В, 3.08 мин, <i>m/z</i> 533.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.49 (s, 1H), 8.87-8.81 (m, 2H), 8.47 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.0 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.07 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 6H).
153		Метод В, 4.86 мин, <i>m/z</i> 543.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.44 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.86-8.73 (m, 2H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.8 Гц, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 7.3, 5.0, 1.1 Гц, 1H), 4.15 (qd, <i>J</i> = 9.7, 6.4 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H).

Общий способ D:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом с использованием Промежуточных соединений 1, 2 и 39 и общего способа D, представлены в табл. 12.

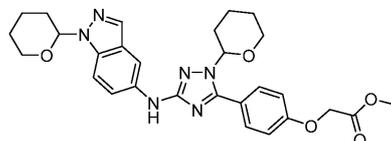
Пример 154: 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-1-морфолиноэтанон



Раствор 1-морфолино-2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этанона (44 мг, 0.07 ммоль) в хлороводороде (1.25 М в MeOH, 3.0 мл, 3.75 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и оставшееся твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-1-морфолиноэтанона (15 мг, 0.03 ммоль, 45% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 5.22 мин, *m/z* 420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.36 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Гц, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.0 Гц, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.0 Гц, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H).

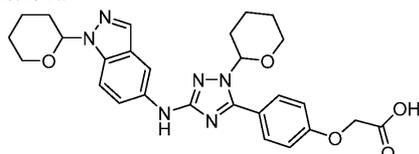
Стадия 1: метил 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетат



В виалу загружали N-(5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-

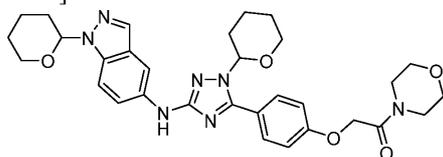
индазол-5-амин (134 мг, 0.30 ммоль), [4-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил]бороновую кислоту (95 мг, 0.45 ммоль) и карбонат калия (124 мг, 0.90 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (2.0 мл) и воду (0.40 мл), и раствор дегазировали N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (25 мг, 0.03 ммоль), вials герметично закрывали, и реакцию нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (15 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 30-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетата (80 мг, 0.15 ммоль, 50% выход) в виде желтого пенистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.37 мин, m/z 533.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]уксусная кислота



Раствор метил 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетата (80 мг, 0.15 ммоль) и гидроксида калия (25 мг, 0.45 ммоль) в метаноле (2.4 мл) и воде (0.6 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> на протяжении ночи. Метанол удаляли под пониженным давлением, и оставшуюся водную смесь подкисляли до pH 4 добавлением 5% водного раствора KHSO<sub>4</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл), и объединенные органические вещества промывали рассолом (15 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 5-20% MeOH в DCM) с получением 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты (71 мг, 0.14 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.85 мин, m/z 519.3 [M+H]<sup>+</sup>.

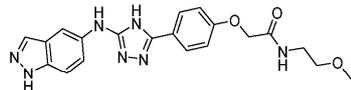
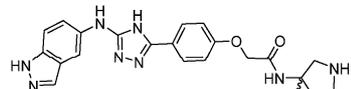
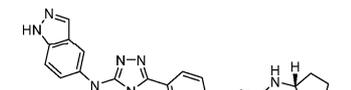
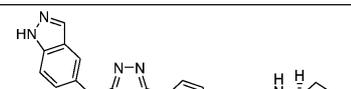
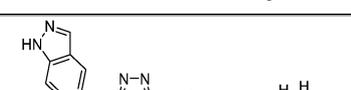
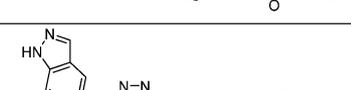
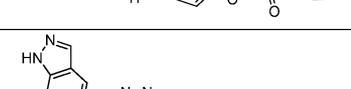
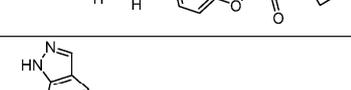
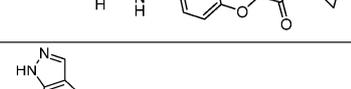
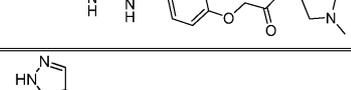
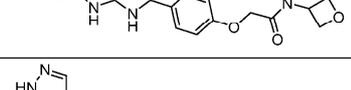
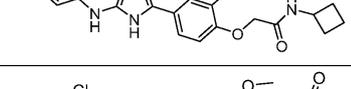
Стадия 3: 1-морфолино-2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этанон



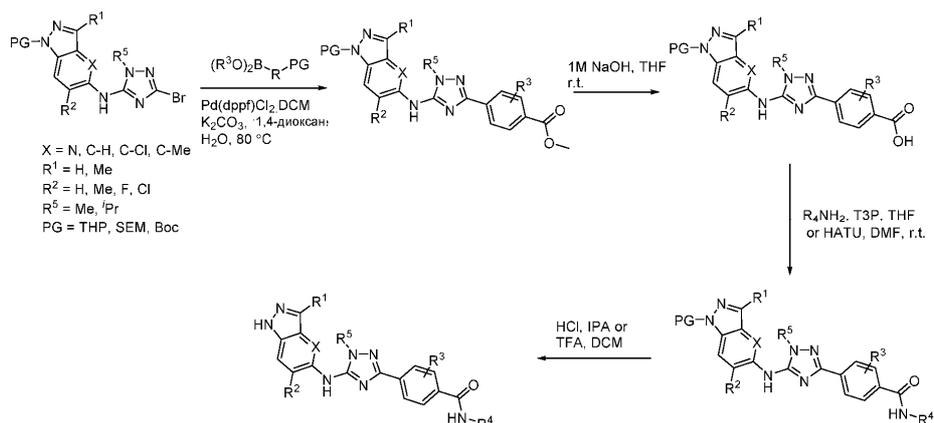
К перемешанному раствору 2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты (71 мг, 0.14 ммоль) и HATU (68 мг, 0.18 ммоль) в безводном DMF (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли DIPEA (48 мкл, 0.27 ммоль) и морфолин (18 мкл, 0.21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток переносили в EtOAc (20 мл) и промывали 5% водным раствором KHSO<sub>4</sub> (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 0-10% MeOH в DCM) с получением 1-морфолино-2-[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этанона (44 мг, 0.07 ммоль, 55% выход) в виде желтого маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.88 мин, m/z 588.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 12. "Ех" в табл. 12 обозначает "Пример".

Таблица 12

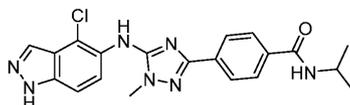
Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
155		Метод E, 5.20 мин, m/z 408.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.45 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.86 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.25 (s, 3H).
156		Метод E, 4.38 мин, m/z 419.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12.82 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.92 (td, J = 14.0, 8.0 Гц, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H). Три протона не наблюдались из-за перекрытия с остаточным сигналом DMSO.
157		Метод E, 4.45 мин, m/z 419.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.81 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 2H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.42 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.17 (qd, J = 7.5, 3.5 Гц, 1H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.92 (ddt, J = 12.5, 8.0, 6.0 Гц, 1H), 1.54 (ddt, J = 12.5, 8.0, 5.5 Гц, 1H). Три протона не наблюдались из-за перекрытия с остаточным сигналом DMSO.
158		Метод E, 4.41 мин, m/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.82 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.43 (d, J = 1.4 Гц, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.71 (ddd, J = 10.6, 8.1, 5.9 Гц, 1H), 1.93 (ddt, J = 12.7, 8.2, 6.1 Гц, 1H), 1.55 (ddt, J = 12.8, 8.2, 5.4 Гц, 1H). Три протона не наблюдались из-за перекрытия с остаточным сигналом DMSO.
159		Метод E, 5.15 мин, m/z 420.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.45 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01-7.83 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.68 (td, J = 8.0, 5.5 Гц, 1H), 3.51 (dd, J = 9.0, 4.0 Гц, 1H), 2.10 (ddt, J = 12.5, 8.0, 6.5 Гц, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H).
160		Метод E, 6.14 мин, m/z 418.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.38 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.14-4.03 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 4H).
161		Метод E, 5.88 мин, m/z 404.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H).
162		Метод E, 5.38 мин, m/z 389.9 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.37 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 0.64 (td, J = 7.0, 4.5 Гц, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H).
163		Метод E, 4.37 мин, m/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.33 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (dt, J = 9.5, 7.5, 4.5 Гц, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.64 (dddd, J = 13.0, 8.0, 6.5, 4.5 Гц, 1H).
164		Метод E, 5.34 мин, m/z 405.8 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.46 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.18-8.03 (m, 2H), 8.00-7.88 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 5.1 Гц, 1H), 3.70 (dd, J = 11.0, 6.8 Гц, 1H), 3.54 (dd, J = 10.9, 5.1 Гц, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 6.4 Гц, 1H).
165		Метод E, 5.94 мин, m/z 433.9 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.31 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.34-4.18 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H).
464		Метод B, 3.12 мин, m/z 579.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (d, J = 10 Гц, 1H), 3.16 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 6.8, 9.2, 1H), 2.74 (dd, J = 4.0, 10.0, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H). 3 NH не наблюдались

## Общий способ E:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из промежуточных соединений 4, 12, 13, 15 и 16 с использованием коммерчески доступных бороновых кислот, боронатных эфиров, применяя общий способ E, представлены в табл. 13.

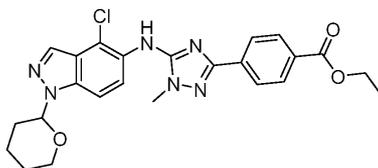
Пример 166: 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропилбензамид



Хлороводород (4.0 М в 1,4-диоксане) (2.49 мл, 9.94 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропилбензамида (80 мг, 0.16 ммоль) в MeOH (2 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Бледно-желтый раствор концентрировали под пониженным давлением, и сырой остаток сразу очищали с помощью ионообменной хроматографии (SCX, элюируя 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH). Раствор выпаривали под вакуумом на силикагеле, и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на 4 г колонке с силикагелем, элюируя 30-100% EtOAc/петролейным эфиром. Очищенные фракции выпаривали под вакуумом, растирали с диэтиловым эфиром/петролейным эфиром, фильтровали и высушивали с получением 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропилбензамида (47 мг, 0.11 ммоль, 70% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод B): 3.18 мин, m/z 410.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 4H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Гц, 6H).

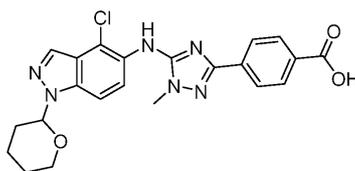
Стадия 1: этил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоат



Карбонат калия (705 мг, 5.10 ммоль), этил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (805 мг, 2.91 ммоль) и N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (описан в Примере 43, Стадия 1) (1.00 г, 2.43 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали, барботируя азотом. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (198 мг, 0.24 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 100°C в течение 3 ч. Слои разделяли, и органические вещества выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали на 80 г колонке с силикагелем, элюируя 20-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением этил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (1.06 г, 2.19 ммоль, 90%) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод A): 1.98 мин, m/z 481.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.19-8.02 (m, 5H), 7.60 (dd, J=9.0, 1.0 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.72 (dd, J=9.2, 2.7 Гц, 1H), 4.40 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Гц, 3H).

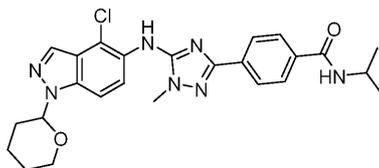
Стадия 2: 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойная кислота



Гидроксид натрия (6.57 мл, 13.14 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии этил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (790 мг, 1.64 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл) при 25°C. Реакция стала желтого цвета, и твердые вещества растворились. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом и затем разбавляли водой. pH затем доводили до pH 2 добавлением 2.0 М HCl, и твердое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои затем промывали насыщенным раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, и растворитель удаляли под вакуумом с получением 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (470 мг, 1.02 ммоль, 62% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.65 мин, m/z 453.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.8 Гц, 1H), 8.00-7.90 (m, 4H), 7.76 (dd, J=8.9, 0.9 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.89 (dd, J=9.6, 2.3 Гц, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (ddd, J=11.4, 8.1, 6.0 Гц, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.02 (d, J=15.8 Гц, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (dq, J=8.1, 4.3, 3.7 Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропилбензамид

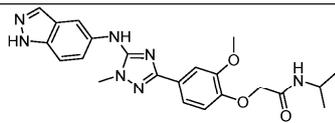
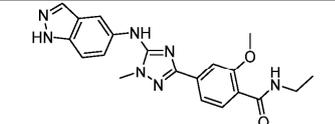
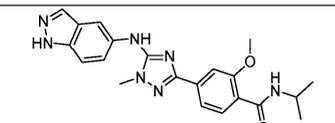
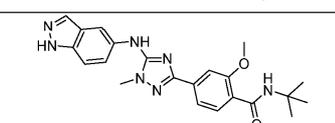
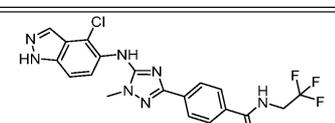
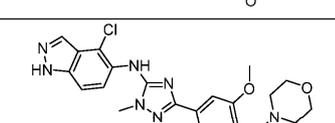
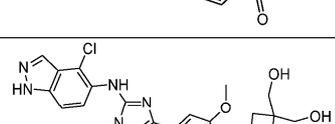
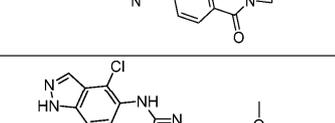
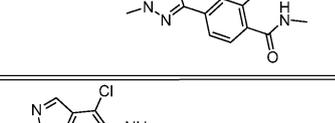
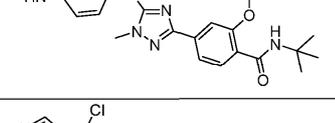
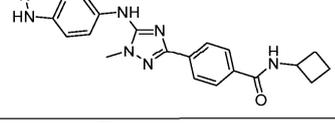
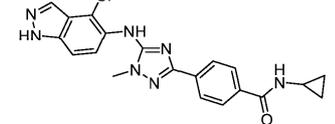


К перемешанному раствору 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (80 мг, 0.18 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.09 мл, 0.53 ммоль) и 2-аминопропана (0.03 мл, 0.35 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид, 50 мас.% в этилацетате (0.16 мл, 0.27 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч. Желтый раствор выпаривали под вакуумом, и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропилбензамида (80 мг, 0.15 ммоль, 87% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.71 мин, m/z 494.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 8.05 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.60 (dd, J=9.2, 0.9 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.97 (d, J=7.8 Гц, 1H), 5.72 (dd, J=9.2, 2.7 Гц, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 2.54 (tdd, J=13.2, 9.9, 3.9 Гц, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 3H), 1.29 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 13.

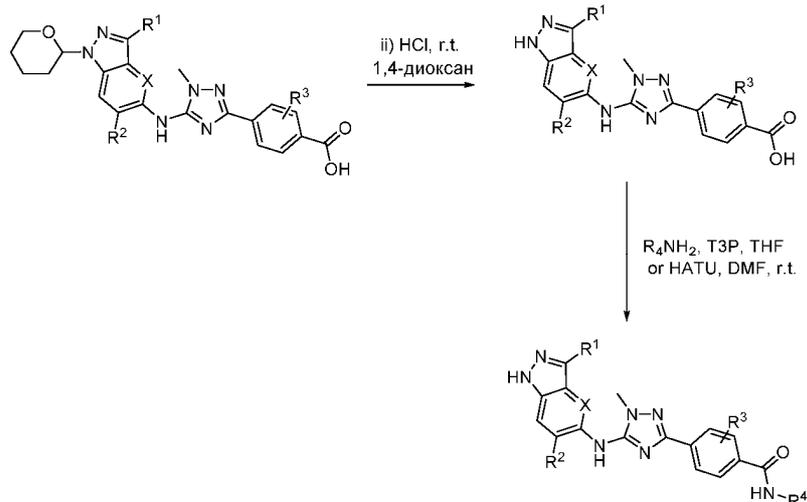
Таблица 13

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
167		Метод E, 6.07 мин, m/z 436.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.99 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
168		Метод B, 2.99 мин, m/z 392.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.27-8.16 (m, 2H), 8.04 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (qd, J = 7.2, 5.7 Гц, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
169		Метод B, 3.24 мин, m/z 406.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 2.0, 0.8 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.69-7.48 (m, 4H), 4.16-3.97 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
170		Метод B, 3.57 мин, m/z 420.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.04 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).
171		Метод B, 3.35 мин, m/z 450.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 9.14 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 4H), 7.64-7.53 (m, 2H), 4.09 (qd, J = 9.8, 6.5 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H).
172		Метод B, 2.98 мин, m/z 468.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62-7.44 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H).
173		Метод B, 2.62 мин, m/z 498.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.7 Гц, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.83 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.47 (m, J = 5.5 Гц, 4H).
174		Метод B, 2.97 мин, m/z 412.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21-8.08 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.6 Гц, 3H).
175		Метод B, 3.73 мин, m/z 454.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.67-7.45 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, J = 0.9 Гц, 3H), 1.37 (s, 9H).
176		Метод B, 3.30 мин, m/z 422.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.42 (h, J = 8.2 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (ddt, J = 10.9, 6.9, 3.1 Гц, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.66 (tt, J = 10.9, 6.9 Гц, 2H).
177		Метод B, 3.02 мин, m/z 408.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92-7.79 (m, 4H), 7.63-7.52 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 0.74-0.62 (m, 2H), 0.65-0.52 (m, 2H).
178		Метод B, 3.36 мин, m/z 460.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 2H), 4.10 (qd, J = 9.7, 6.5 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

179		Метод В, 3.20 мин, m/z 420.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.35 (m, J = 8.8 Гц, 2H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
180		Метод В, 2.97 мин, m/z 406.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.06-13.01 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.11 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.35 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (qd, J = 7.2, 5.6 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
181		Метод В, 3.54 мин, m/z 434.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04-12.98 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35 (m, J = 8.8 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).
182		Метод В, 3.03 мин, m/z 418.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.74-0.62 (m, 2H), 0.54 (dt, J = 7.2, 4.5 Гц, 2H).
183		Метод В, 3.25 мин, m/z 424.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 7.4 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.06 (dq, J = 13.4, 6.7 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
184		Метод В, 3.40 мин, m/z 464.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 7.4 Гц, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.8, 1.1 Гц, 1H), 4.11 (qd, J = 9.7, 6.5 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
185		Метод В, 3.14 мин, m/z 420.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
186		Метод В, 3.37 мин, m/z 434.6 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
187		Метод В, 3.19 мин, m/z 432.9 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.88-2.76 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.58-0.49 (m, 2H).

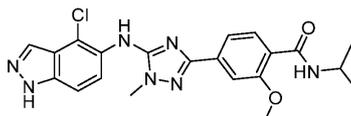
188		Метод В, 3.23 мин, m/z 432.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.06 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H).
189		Метод В, 3.46 мин, m/z 446.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.14-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H).
190		Метод В, 3.64 мин, m/z 454.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.20 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 4.76 (hept, J = 6.5 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.29 (qd, J = 7.1, 5.6 Гц, 2H), 1.47 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.22-1.07 (t, 3H).
191		Метод В, 3.87 мин, m/z 468.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 4.76 (hept, J = 6.4 Гц, 1H), 4.06 (ddt, J = 13.1, 7.7, 6.6 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.16 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
192		Метод В, 4.02 мин, m/z 508.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 4.77 (hept, J = 6.5 Гц, 1H), 4.11 (qd, J = 9.7, 6.5 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.5 Гц, 6H).

Общий способ F:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из промежуточных соединений 3 и 14 с использованием коммерчески доступных борновых кислот, боронатных эфиров, применяя общий способ В, представлены в табл. 14.

Пример 193: 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропил-2-метоксибензамид

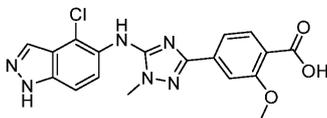


К перемешанному раствору N,N-диизопропилэтиламина (0.08 мл, 0.45 ммоль), 2-аминопропана (0.01 мл, 0.17 ммоль) и 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (60 мг, 0.15 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) (63 мг, 0.17 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Полученный в результате коричневый раствор загружали на SCX ионообменный картридж и промывали метанолом. Продукт затем элюировали 1.0 М MeOH/NH<sub>3</sub>. Раствор выпаривали под вакуумом, и полученную в результате смолу затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 1-10% MeOH в DCM. Целевые фракции концентрировали досуха под вакуумом

с получением 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-изопропил-2-метоксибензамида (36 мг, 0.08 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.40 мин, m/z 440.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Стадия 1: 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойная кислота

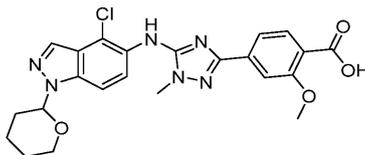


4-[5-[(4-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойную кислоту (1.16 г, 2.4 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли HCl (4.0 М в диоксане) (6.01 мл, 24.02 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 21 ч с образованием розового осадка. Реакцию частично выпаривали под вакуумом, разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали, и твердое вещество промывали дополнительным диэтиловым эфиром. Твердое вещество затем высушивали с получением 4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (940 мг, 2.29 ммоль, 95% выход) в виде бледно-розового твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.33 мин, m/z 399.3 [M+H]<sup>+</sup>.

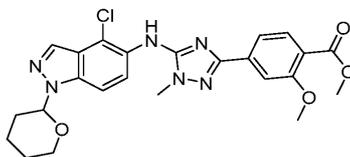
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + 3 капли CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 8.15 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.65-7.49 (m, 3H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.5 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Стадия 2: 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойная кислота



Гидроксид натрия (4.83 мл, 9.66 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии метил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоата (1.2 г, 2.41 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, выпаривали под вакуумом и растворяли в 10 мл воды. pH затем доводили до pH 4 добавлением 2.0 М HCl, и твердое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество экстрагировали EtOAc (x2). Органические вещества затем промывали насыщенным рассолом и высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (1.16 г, 2.38 ммоль, 98% выход) в виде бледно-розового твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.63 мин, m/z 483.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: метил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоат



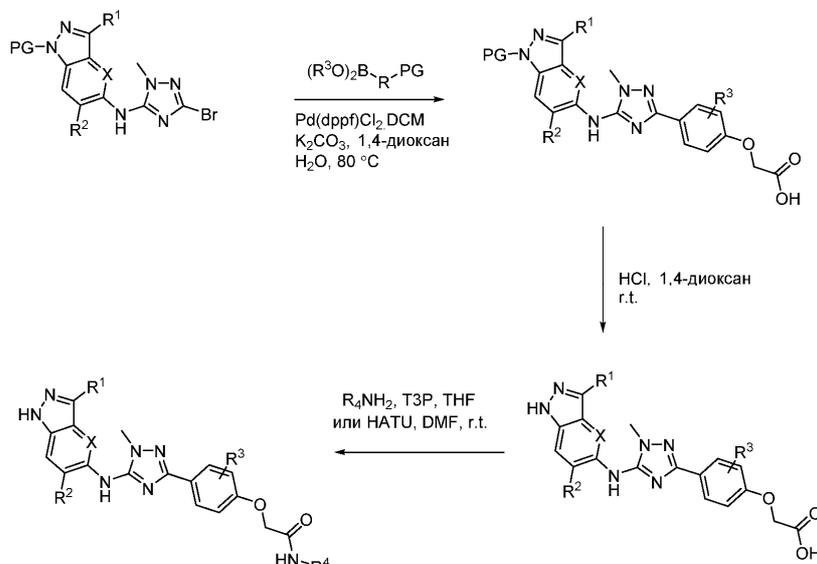
Метил 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (780.6 мг, 2.67 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (1.0 г, 2.43 ммоль) и карбонат калия (705.02 мг, 5.1 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали барботированием азотом. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (198 мг, 0.24 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом. Дополнительной очисткой с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, получали метил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоат (800 мг, 1.59 ммоль, 66% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.80 мин, m/z 497.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 14.

Таблица 14

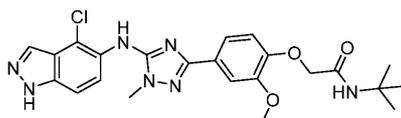
Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
194		Метод В, 3.76 мин, m/z 494.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67-7.47 (m, 5H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
195		Метод В, 3.22 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, J = 4.5 Гц, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 0.69 (m, J = 7.0, 4.7 Гц, 2H), 0.57-0.51 (m, 2H).
196		Метод В, 3.13 мин, m/z 482.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H).
197		Метод В, 3.19 мин, m/z 452.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 1.91-1.72 (m, 4H).
198		Метод В, 2.96 мин, m/z 468.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 4.76 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 0.82-0.66 (m, 4H).
199		Метод В, 3.28 мин, m/z 423.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.61-7.51 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
200		Метод В, 3.04 мин, m/z 516.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 4.73 (m, J = 7.4 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H).
201		Метод В, 3.56 мин, m/z 480.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.69 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
202		Метод В, 2.49 мин, m/z 481.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 9.4, 4.5 Гц, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H).
203		Метод В, 2.84 мин, m/z 398.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.61-7.47 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
465		Метод В, 2.99 мин, m/z 439.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

Общий способ G:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом из коммерчески доступных бороновых кислот, бороновых эфиров или промежуточного соединения 15, применяя общий способ B, представлены в табл. 15.

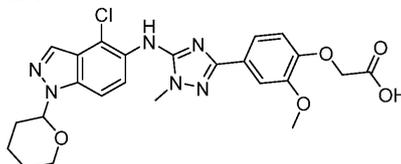
Пример 204: N-трет-бутил-2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетамид



К перемешанному раствору 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты дигидрохлорида (100 мг, 0.21 ммоль), бутиламина (0.02 мл, 0.24 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.11 мл, 0.64 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат (HATU) (90 мг, 0.24 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч. Полученный в результате коричневый раствор загружали на SCX ионообменный картридж и промывали метанолом. Продукт затем элюировали 1.0 М MeOH/NH<sub>3</sub>. Раствор выпаривали под вакуумом, и остаток растирали с DCM/диэтиловым эфиром с получением бледно-розового твердого вещества, которое фильтровали, промывали дополнительным диэтиловым эфиром и высушивали с получением N-трет-бутил-2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетамида (52 мг, 0.11 ммоль, 49% выход) в виде бледно-розового твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод B): 3.53 мин, m/z 484.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Стадия 1: 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусная кислота

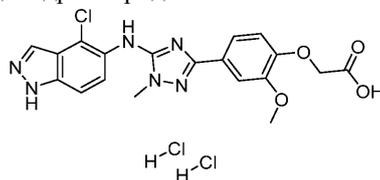


Метил 2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетат (6.57 г, 20.40 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (описан в примере 43, стадия 1) (6.00 г, 14.57 ммоль) и карбонат калия (4.23 г, 30.61 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (20 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали, барботируя азотом. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (1.19 г, 1.46 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью NH<sub>2</sub> ионообменной колонки, элюируя MeOH, затем 2.0 М муравьиной кислоты в MeOH, с получением остатка, который затем растирали с диэтиловым эфиром с получением 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты; муравьиной кислоты (3.72 г, 6.65 ммоль, 46% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод A):

1.58 мин,  $m/z$  513.4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J=9.0, 0.9$  Гц, 1H), 7.65 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.86 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.87 (dd,  $J=9.6, 2.4$  Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.90 (d,  $J=11.5$  Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.83-1.55 (m, 3H).

Стадия 2: 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусная кислота дигидрохлорид



Хлороводород (4.0 М в диоксане) (32.36 мл, 129.45 ммоль) медленно добавляли к перемешанной суспензии 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты (3.32 г, 6.47 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали. Полученное в результате твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты дигидрохлорида (3.20 г, 6.38 ммоль, 98% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.28 мин,  $m/z$  429.3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=0.9$  Гц, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.43 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.38 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Гц, 1H), 6.93 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). 2H заменены.

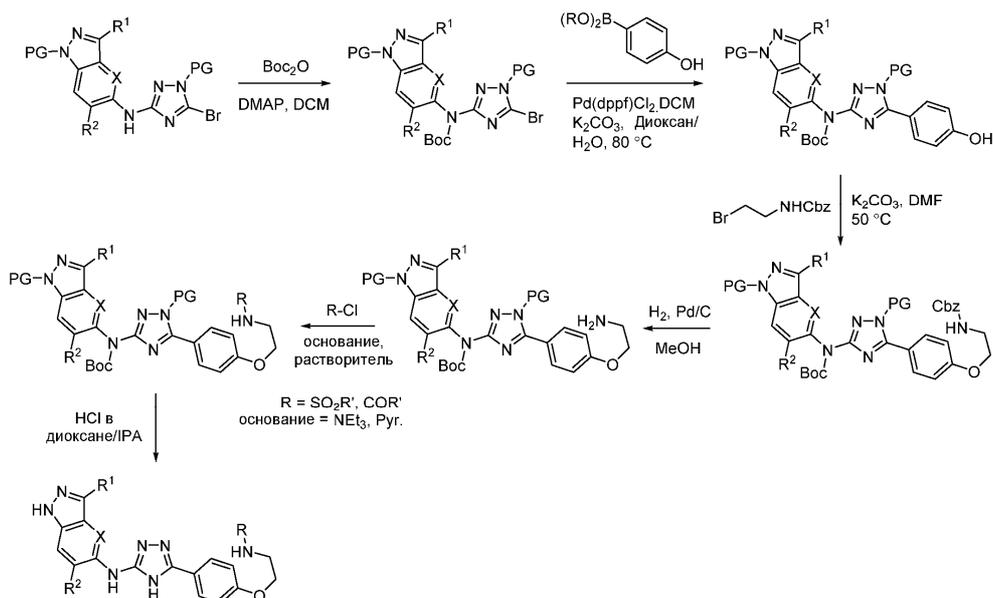
Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 15.

Таблица 15

Пример	Структура	ЖХ-МС	$^1H$ ЯМР
205		Метод В, 3.05 мин, $m/z$ 500.4 $[M+H]^+$	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=8.3, 1.9$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.94 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (d, $J=17.0$ Гц, 6H), 3.38 (dd, $J=6.3, 3.9$ Гц, 2H), 1.23 (s, 6H).
206		Метод В, 2.82 мин, $m/z$ 486.4 $[M+H]^+$	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.56 (q, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=8.3, 1.9$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J=11.4, 6.6, 5.0$ Гц, 1H), 3.19-2.99 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.2$ Гц, 3H).
207		Метод В, 2.91 мин, $m/z$ 500.5 $[M+H]^+$	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.66 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.42 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=8.3, 1.9$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=1.5$ Гц, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 1.04 (s, 6H).
208		Метод В, 2.85 мин, $m/z$ 486.4 $[M+H]^+$	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.38 (s, 1H), 8.46 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.10 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.36 (dt, $J=8.6, 2.1$ Гц, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 2.0$ Гц, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 3.92-3.72 (m, 7H), 3.34 (d, $J=2.0$ Гц, 2H), 1.05 (dd, $J=6.7, 2.0$ Гц, 3H).

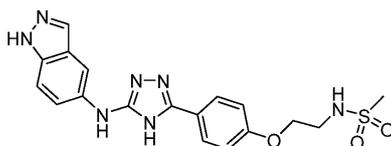
209		Метод В, 2.91 мин, m/z 498.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.89 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 0.59-0.43 (m, 4H).
210		Метод В, 3.50 мин, m/z 524.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.67 (dt, J = 15.6, 7.6 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.79 (d, J = 15.7 Гц, 5H), 1.28 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
211		Метод В, 2.85 мин, m/z 498.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, J = 17.0 Гц, 2H), 7.56 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.44-7.31 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.71 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (d, J = 15.2 Гц, 6H), 3.42 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H).
212		Метод В, 2.92 мин, m/z 526.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.46-7.31 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (d, J = 16.3 Гц, 6H), 3.39 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.22 (q, J = 11.9, 11.4 Гц, 4H).
213		Метод В, 3.13 мин, m/z 526.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.48 (d, J = 2.7 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.27 (t, J = 9.4 Гц, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.59 (d, J = 21.6 Гц, 2H), 1.29-1.12 (m, 4H).
214		Метод В, 2.81 мин, m/z 498.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.10 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.5, 0.9 Гц, 1H), 4.53 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.06-3.80 (m, 7H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.91 (dddd, J = 10.8, 9.0, 6.8, 2.9 Гц, 1H), 4 способных к обмену NH не наблюдались.
215		Метод В, 2.86 мин, m/z 533.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 8.45 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (td, J = 7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.56 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.27 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.04 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (d, J = 19.0 Гц, 6H), 1.40 (d, J = 6.9 Гц, 3H).
216		Метод В, 2.62 мин, m/z 533.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (dt, J = 7.9, 2.0 Гц, 1H), 7.56 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.02 (p, J = 7.1 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.78 (d, J = 8.6 Гц, 6H), 1.43 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
217		Метод В, 3.48 мин, m/z 496.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.56 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (dq, J = 14.0, 7.0 Гц, 1H), 3.79 (d, J = 17.0 Гц, 5H), 1.80 (dt, J = 12.2, 6.1 Гц, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1 способный к обмену NH не виден.
218		Метод В, 3.51 мин, m/z 524.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.66 (dq, J = 15.7, 7.8 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.79 (d, J = 15.4 Гц, 6H), 1.27 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
219		Метод В, 3.05 мин, m/z 524.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.66 (dq, J = 15.7, 7.8 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.79 (d, J = 15.4 Гц, 6H), 1.27 (d, J = 7.1 Гц, 3H).

Общий способ Н:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом с использованием коммерчески доступных сульфохлоридов или хлорангидридов, применяя общий способ Н, представлены в табл. 16.

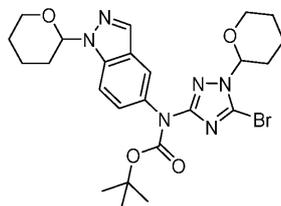
Пример 220: N-[2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этил]метансульфонамид



Раствор трет-бутил N-[5-[4-[2-(метансульфонамидо)этоксифенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (65 мг, 0.10 ммоль) в хлороводороде (4M в диоксане, 4.0 мл, 16.0 ммоль) и IPA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-[2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этил]метансульфонамида (14 мг, 0.03 ммоль, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод Е): 5.43 мин, m/z 414.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.39 (br s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.11 (t, J=5.5 Гц, 2H), 3.37 (t, J=5.5 Гц, 2H), 2.97 (s, 3H).

Стадия 1: трет-бутил N-(5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат

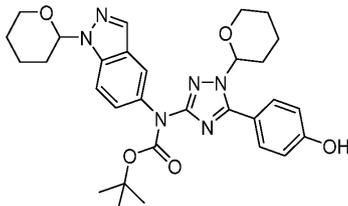


К перемешанному раствору N-(5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (500 мг, 1.12 ммоль) в DCM (12.5 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (732 мг, 3.35 ммоль) и DMAP (14 мг, 0.11 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), слой разделяли, и водную часть экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колонной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 10-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-(5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (607 мг, 1.11 ммоль, 99% выход) в виде желтой пены. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.78 мин, m/z 549.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.72 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.58 (dq, J=9.0, 1.0 Гц, 1H), 7.42 (dt, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 5.70 (dd, J=9.0, 3.0 Гц, 1H), 5.42 (ddd, J=9.0, 3.0, 1.5 Гц, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H),

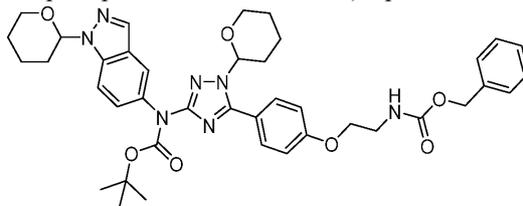
3.77-3.60 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил N-[5-(4-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



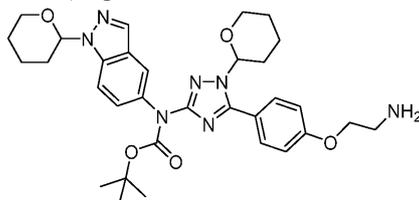
В виалу загружали трет-бутил N-(5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат (565 мг, 1.03 ммоль), карбонат калия (285 мг, 2.06 ммоль) и 4-гидроксибензолбороновую кислоту (231 мг, 1.24 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (8 мл) и воду (1.6 мл), и смесь дегазировали  $N_2$  в течение 10 мин. Добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (84 мг, 0.10 ммоль) одной порцией, виалу герметично закрывали, и реакцию нагревали при 80°C на протяжении ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл) и фильтровали через слой целита. Слои разделяли, водную часть экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[5-(4-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (426 мг, 0.76 ммоль, 74% выход) в виде белой пены. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.41 мин, m/z 561.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: трет-бутил N-[5-[4-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил N-[3-(4-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (426 мг, 0.76 ммоль) и карбоната калия (210 мг, 1.52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли бензил(2-бромэтил)карбамат (392 мг, 1.52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли дополнительный эквивалент бензил(2-бромэтил)карбамата (190 мг, 0.75 ммоль), и реакцию нагревали при 50°C в течение дополнительных 4 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), слои разделяли, и водную часть экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 10-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[5-[4-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (423 мг, 0.57 ммоль, 75% выход) в виде белой пены. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 4.05 мин, m/z 738.3 [M+H]<sup>+</sup>.

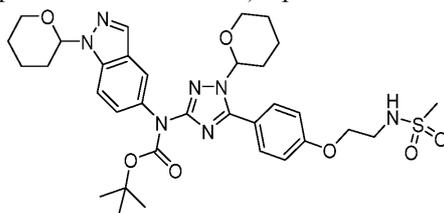
Стадия 4: трет-бутил N-[5-[4-(2-аминоэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



Кашицу палладия на углеродном носителе (10 мас.%, 40 мг, 0.21 ммоль) в DCM (0.2 мл) и метаноле (2 мл) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил N-[5-[4-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (399 мг, 0.54 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь фильтровали через слой целита (элюируя EtOAc), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил N-[5-[4-(2-аминоэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (273 мг, 0.41 ммоль, 75% выход) в виде желтого стеклопо-

добного твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.42 мин, m/z 604.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: трет-бутил N-[5-[4-[2-(метансульфонамидо)этоксифенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



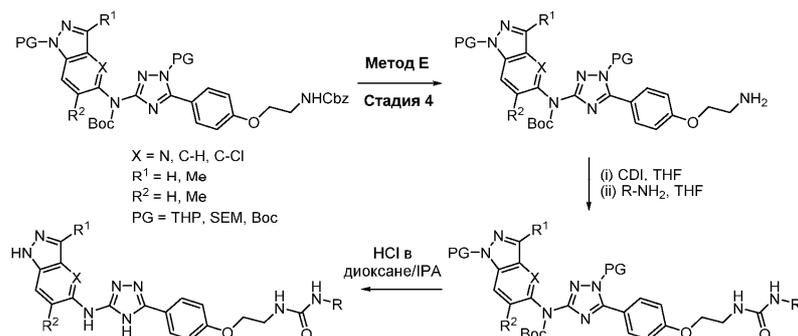
К перемешанному раствору трет-бутил N-[5-[4-(2-аминоэтоксифенил)-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (80 мг, 0.13 ммоль) и триэтиламина (55 мкл, 0.40 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли метансульфонилхлорид (20 мкл, 0.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл), слои разделяли, и водную часть экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 40-90% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[5-[4-[2-(метансульфонамидо)этоксифенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (65 мг, 0.09 ммоль, 72% выход) в виде белого стеклоподобного твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.44 мин, m/z 682.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 16. Промежуточные соединения.

Таблица 16

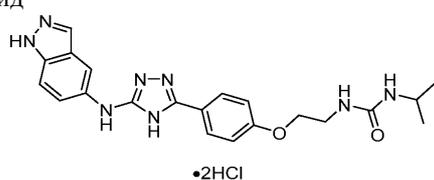
Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
221		Метод E, 5.08 мин, m/z 378.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, J = 11.4, 5.9 Гц, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.05 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.43 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 1.84 (s, 3H).
222		Метод E, 4.84 мин, m/z 413.04 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.70 (dt, J = 9.0, 0.9 Гц, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.95 (ddd, J = 7.6, 6.5, 1.1 Гц, 1H), 4.36 (t, J = 5.0 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 5.0 Гц, 2H). 4 NH не наблюдались.
223		Метод E, 6.03 мин, m/z 420.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.15 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 3.61 (t, J = 5.0 Гц, 2H), 2.13-2.02 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Гц, 6H). 4 NH не наблюдались.

## Общий способ I:



Способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом, применяя общий способ I, представлены в табл. 17.

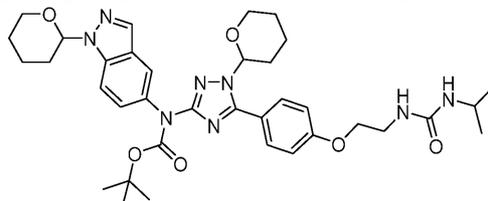
Пример 224: 1-[2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этил]-3-изопропилмочевина дигидрохлорид



Раствор трет-бутил N-[5-[4-[2-(изопропилкарбамоиламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (55 мг, 0.08 ммоль) в 4 М соляной кислоты в диоксане (4 мл, 16 ммоль) и IPA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 1-[2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]этил]-3-изопропилмочевины дигидрохлорида (38 мг, 0.08 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 5.64 мин, m/z 421.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.70 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.02 (t, J=5.5 Гц, 2H), 3.67 (p, J=6.5 Гц, 1H), 3.38 (t, J=5.5 Гц, 2H), 1.02 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Стадия 1: трет-бутил N-[5-[4-[2-(изопропилкарбамоиламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



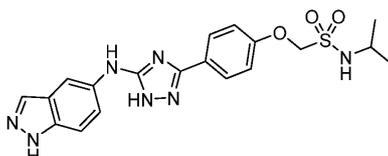
К перемешанному раствору трет-бутил N-[5-[4-(2-аминоэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (80 мг, 0.13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (43 мг, 0.27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2-аминопропан (46 мкл, 0.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между в EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 50-90% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[5-[4-[2-(изопропилкарбамоиламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (50 мг, 0.07 ммоль, 55% выход) в виде смолистого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод A): 1.97 мин, m/z 689.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 17.

Таблица 17

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
225		Метод В, 5.61 мин, m/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , @ 353К) δ 13.17 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.53-7.36 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Гц, 2H), 3.44 (q, J = 6.1 Гц, 2H), 3.27- 3.22 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 4H).

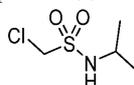
Пример 226: 1-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилметансульфонамид



трет-Бутил N-[5-[4-(изопропилсульфамоилметокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат (85 мг, 0.12 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода-1,4-диоксана, 4 М (3 мл, 12 ммоль) и IPA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворители удаляли под вакуумом. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-80% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением 1-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилметансульфонамида (12 мг, 0.03 ммоль, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 6.11 мин, m/z 428.00 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.50 (brs, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.09 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.7 Гц, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.53 (m, J=6.6 Гц, 1H), 1.11 (d, J=6.6 Гц, 6H).

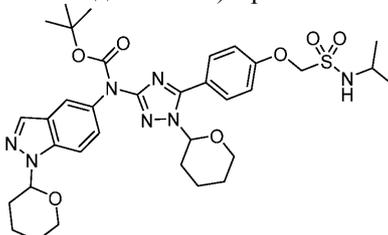
Стадия 1: 1-хлор-N-изопропилметансульфонамид



Раствор хлормезил хлорида (0.12 мл, 1.3 ммоль) в простом эфире (4 мл) добавляли к перемешанному раствору 2-аминопропана (0.12 мл, 1.37 ммоль) и 4-метилморфолина (0.16 мл, 1.44 ммоль) в простом эфире (2 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Раствор разбавляли EtOAc (10 мл) и 1 М HCl (5 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали с получением 1-хлор-N-изопропилметансульфонамида (136 мг, 0.79 ммоль, 58% выход) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.5 Гц, 6H).

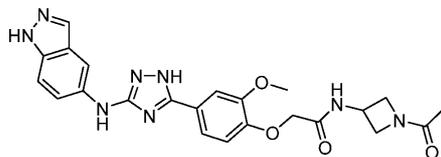
Стадия 2: трет-бутил N-[5-[4-(изопропилсульфамоилметокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



Смесь трет-бутил N-[5-(4-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (119 мг, 0.21 ммоль), 1-хлор-N-изопропилметансульфонамида (0.02 мл, 0.21 ммоль) и карбоната калия (29 мг, 0.21 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 60°C на протяжении выходных дней. Добавляли иодид калия (71 мг, 0.42 ммоль), дополнительный карбонат калия (29 мг, 0.21 ммоль) и 1-хлор-N-изопропилметансульфонамид (0.02 мл, 0.21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 дней. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 45-55% EtOAc в петролейном эфире) с получением

трет-бутил N-[5-[4-(изопропилсульфамилметокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (85 мг, 0.07 ммоль, 32% выход) в виде прозрачного стеклоподобного твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.76 мин, m/z 696.32 [M+H]<sup>+</sup>.

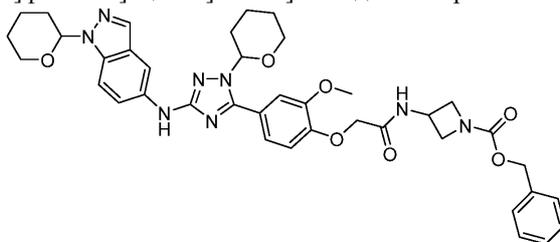
Пример 227: N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетамид



К перемешанному раствору N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (28 мг, 0.04 ммоль) в DCM (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли трифторуксусную кислоту (66 мкл, 0.87 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-80% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (28 мг, 0.04 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод Е): 5.02 мин, m/z 477.0 [M+H]<sup>+</sup>.

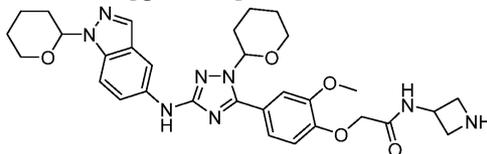
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353К): δ 13.25 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.09 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.41-3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 1.76 (s, 3H).

Стадия 1: бензил 3-[[2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетил]амино]азетидин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты (302 мг, 0.55 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония гексафторфосфата (НАТУ) (272 мг, 0.72 ммоль) в сухом DMF (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли раствор бензил 3-амино-1-азетидинкарбоксилата (206 мкл, 0.83 ммоль) в DMF (2 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (287 мкл, 1.65 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток переносили в EtOAc (15 мл) и промывали 5% KHSO<sub>4</sub> (2×10 мл) и рас-соллом (10 мл). Органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 50-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением бензил 3-[[2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетил]амино]азетидин-1-карбоксилата (214 мг, 0.29 ммоль, 53% выход) в виде маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.38 мин, m/z 737.3 [M+H]<sup>+</sup>.

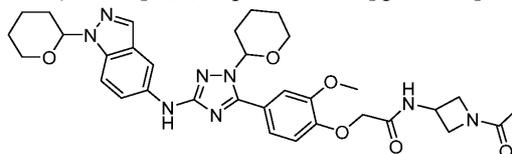
Стадия 2: N-(азетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид



Суспензию бензил 3-[[2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетил]амино]азетидин-1-карбоксилата (214 мг, 0.29 ммоль) и палладия, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухого (21 мг, 0.20 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода на протяжении ночи. Добавляли дополнительный палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе (21 мг, 0.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение дополнительных 48 ч. Добавляли дополнительный палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе (21 мг, 0.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (элюируя MeOH), и фильтрат концентрировали с получением N-(азетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-

ил]фенокси]ацетамида (52 мг, 0.09 ммоль, 30% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод D): 3.68 мин, m/z 603.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид

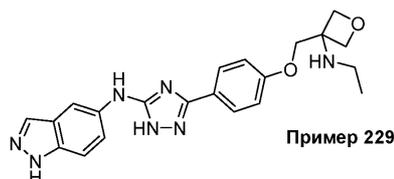
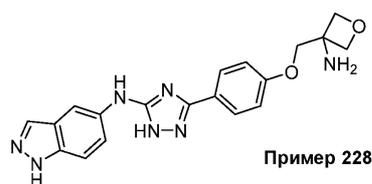


К перемешанному раствору N-(азетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (52 мг, 0.09 ммоль) и триэтиламина (36.09 мкл, 0.26 ммоль) в безводном DCM (2 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (9.2 мкл, 0.13 ммоль) по каплям. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали водой (10 мл). Органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали, и сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 50-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением

N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-[2-метокси-4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (28 мг, 0.04 ммоль, 50% выход) в виде не совсем белого маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод C): 2.47 мин, m/z 645.7 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 228: N-[5-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин.

Пример 229: N-[5-[4-[[3-(этиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин



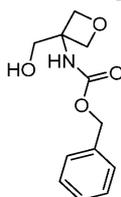
К перемешанному раствору N-[5-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (60 мг, 0.11 ммоль) и N-[5-[4-[[3-(этиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (59 мг, 0.10 ммоль) в сухом DCM (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли трифторуксусную кислоту (157.5 мкл, 2.06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии (SCX, элюируя 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH) и препаративной ВЭЖХ (20-50% MeCN в H<sub>2</sub>O) с получением N-[5-[4-[[3-(этиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин (10.9 мг, 0.02 ммоль, 20% выход) в виде белого твердого вещества и N-[5-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин (19 мг, 0.04 ммоль, 44% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Пример 228: ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 4.25 мин, m/z 378.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.22 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.5 Гц, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Гц, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.48 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.39 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.27 (s, 2H).

Пример 229: ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 4.44 мин, m/z 405.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.80 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 8.11 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.91 (d, J=2.5 Гц, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.52 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.43 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Стадия 1: бензил N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]карбамат

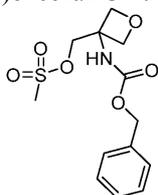


К перемешанному раствору (3-амино-3-оксетанил)метанола (103 мг, 1 ммоль) в DCM (4.5 мл) добавляли раствор бикарбоната натрия (252 мг, 3 ммоль) в воде (4.5 мл). Добавляли бензилхлорформиат (0.17 мл, 1.2 ммоль), и двухфазную смесь энергично перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали, и сырое вещество очищали с помощью колоночной

хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюируя 50-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением бензил N-[3-(гидроксииметил)оксетан-3-ил]карбамата (182 мг, 0.77 ммоль, 77% выход) в виде бесцветного маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод С): 1.74 мин,  $m/z$  260.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

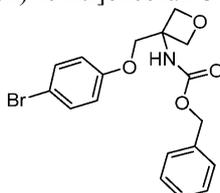
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (d,  $J=6.5$  Гц, 2H), 4.53 (d,  $J=6.5$  Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.48 (s, 1H).

Стадия 2: [3-(бензилоксикарбониламино)оксетан-3-ил]метилметансульфонат



К перемешанному раствору бензил N-[3-(гидроксииметил)оксетан-3-ил]карбамата (171 мг, 0.72 ммоль) и триэтиламина (301 мкл, 2.16 ммоль) в DCM (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (84 мкл, 1.08 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1.5 ч. Реакцию останавливали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (15 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали с получением [3-(бензилоксикарбониламино)оксетан-3-ил]метилметансульфоната (227 мг, 0.72 ммоль, 100% выход). ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод С): 2.32 мин,  $m/z$  316.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

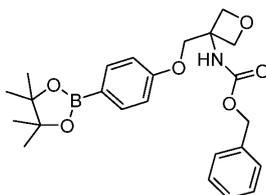
Стадия 3: бензил N-[3-[(4-бромфенокси)метил]оксетан-3-ил]карбамат



Суспензию 4-бромфенола (96 мг, 0.55 ммоль), [3-(бензилоксикарбониламино)оксетан-3-ил]метилметансульфоната (227 мг, 0.72 ммоль) и карбоната калия (230 мг, 1.66 ммоль) в MeCN (5.5 мл) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток разделяли между водой (15 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюируя 30-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением бензил N-[3-[(4-бромфенокси)метил]оксетан-3-ил]карбамата (193 мг, 0.49 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод D): 6.02 мин,  $m/z$  392.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

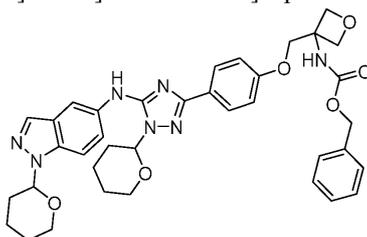
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.29 (m, 7H), 6.79 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (d,  $J=6.5$  Гц, 2H), 4.61 (d,  $J=6.5$  Гц, 2H), 4.34 (s, 2H).

Стадия 4: бензил N-[3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамат



В виалу загружали бензил N-[3-[(4-бромфенокси)метил]оксетан-3-ил]карбамат (193 мг, 0.49 ммоль), ацетат калия (251.53 мг, 2.56 ммоль) и бис(пинаколато)дидиборон (282 мг, 1.11 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (5 мл), и раствор дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (70 мг, 0.09 ммоль), герметично закрытую виалу нагревали при  $100^\circ\text{C}$  на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый разделитель, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением бензил N-[3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамата (215 мг, 99% выход). ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод С): 3.58 мин,  $m/z$  439.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5: бензил N-[3-[[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамат

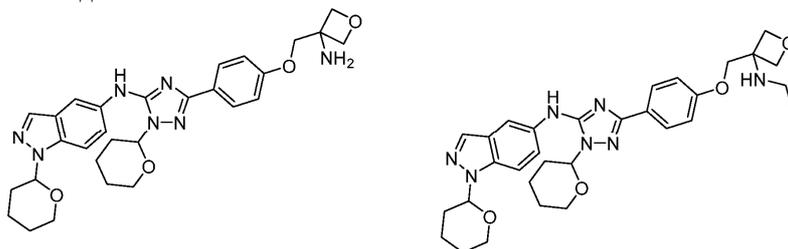


В виалу загружали N-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (169 мг, 0.38 ммоль) и карбонат калия (157 мг, 1.13 ммоль). Добавляли раствор бензил N-[3-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамата (216 мг, 0.49 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0.60 мл), и раствор дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (31 мг, 0.04 ммоль), и герметично закрытую виалу нагревали при 80°C на протяжении ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, дегазировали азотом в течение 10 мин и добавляли дополнительный комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (31 мг, 0.04 ммоль). Виалу герметично закрывали, и смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (элюируя EtOAc), и фильтрат промывали водой (15 мл). Водную часть дополнительно экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и объединенные органические вещества высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, элюируя 40-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением бензил N-[3-[[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамата (154 мг, 0.23 ммоль, 60% выход) в виде светло-коричневого маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 3.60 мин, m/z 680.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6:

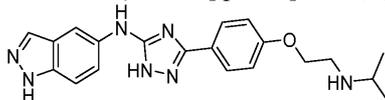
N-[5-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин.

N-[5-[4-[[3-(этиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



Суспензию бензил N-[3-[[4-[2-тетрагидропиран-2-ил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]метил]оксетан-3-ил]карбамата (154 мг, 0.23 ммоль) и палладия, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухого (15 мг, 0.14 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода на протяжении ночи. Добавляли дополнительный палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухой (15 мг, 0.14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (элюируя EtOH), и фильтрат концентрировали с получением неразделяемой смеси N-[5-[4-[(3-аминооксетан-3-ил)метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (60 мг, 0.11 ммоль, 48% выход) и N-[5-[4-[[3-(этиламино)оксетан-3-ил]метокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (59 мг, 0.10 ммоль, 45% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.34 мин, m/z 546.0 [M+H]<sup>+</sup> (49%); 2.47 мин, m/z 574.3 [M+H]<sup>+</sup> (51%).

Пример 230: N-[5-[4-[2-(изопропиламино)этоксифенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин

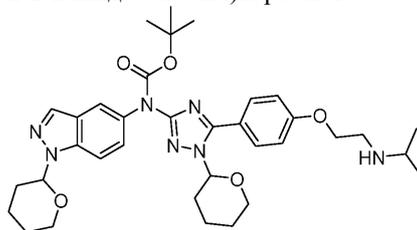


трет-Бутил N-[5-[4-[2-(изопропиламино)этоксифенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат (94 мг, 0.15 ммоль) растворяли в IPA (3 мл) и добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане) (3.00 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворители удаляли под вакуумом, остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×3 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии SCX-2, элюируя 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-80% MeCN в H<sub>2</sub>O) с полу-

чением N-[5-[4-[2-(изопропиламино)этокси]фенил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амина (5 мг, 0.01 ммоль, 8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод E): 4.72 мин, m/z 378.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.21 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.4 Гц, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.07 (t, J=5.8 Гц, 2H), 2.89 (t, J=5.7 Гц, 2H), 2.77 (hept, J=6.2 Гц, 1H), 1.00 (d, J=6.2 Гц, 6H), 1 H способный к обмену.

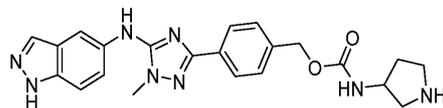
Стадия 1: трет-бутил N-[5-[4-[2-(изопропиламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамат



Ацетон (0.05 мл, 0.62 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил N-[5-[4-(2-аминоэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (75 мг, 0.12 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.04 мл, 0.25 ммоль) в метаноле (8 мл). Добавляли цианоборогидрид натрия (31 мг, 0.50 ммоль) иуксусную кислоту (ледяную) (0.01 мл, 0.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток переносили в EtOAc (10 мл) и насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Слои разделяли, и водную часть обратно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил N-[5-[4-[2-(изопропиламино)этокси]фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)карбамата (80 мг, 0.12 ммоль, 100% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод C): 3.21 мин, m/z 646.13 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-7.96 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.9, 2.0, 1.1 Гц, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.69 (dd, J=9.1, 2.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=9.4, 2.7 Гц, 1H), 4.11 (dd, J=6.0, 4.6 Гц, 2H), 3.99 (d, J=11.4 Гц, 1H), 3.69 (dt, J=28.9, 10.4 Гц, 3H), 3.01 (t, J=5.2 Гц, 2H), 2.89 (p, J=6.2 Гц, 1H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.17 (d, J=3.5 Гц, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.95 (d, J=13.3 Гц, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.2 Гц, 6H).

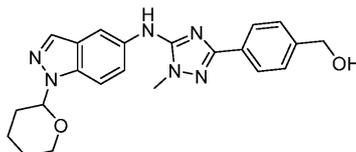
Пример 231: [4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенил]метил N-пирролидин-3-илкарбамат



Раствор трет-бутил 3-[[2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метоксикарбониламино пирролидин-1-карбоксилата (119 мг, 0.18 ммоль) в DCM (1.2 мл) обрабатывали TFA (0.21 мл, 2.76 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (x5). Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя 10-100% MeOH в DCM) с получением [4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенил]метил N-пирролидин-3-илкарбамата (36 мг, 0.08 ммоль, 42% выход) в виде пурпурного аморфного твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод B): 2.54 мин, m/z 463.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 1H), 5.26-4.92 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.22 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H). 3×NH не наблюдались.

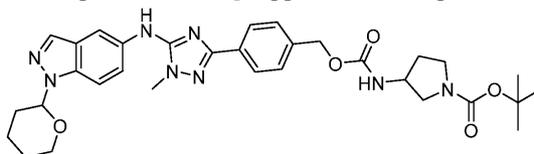
Стадия 1: [2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метанол



Смесь (4-бром-2-метоксифенил)метанола (57 мг, 0.26 ммоль), тетрагидроксидиборана (71 мг, 0.79 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (12 мг, 0.03 ммоль) продували азотом. Добавляли дегазированный этанол (1.5 мл), и раствор продували азотом. Добавляли XPhos Pd G2 (10 мг, 0.01 ммоль), и реакционную смесь снова продували азотом. Реакцию нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Добавляли дегазированный раствор 1.8 M

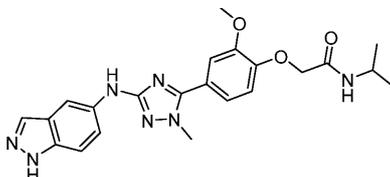
карбоната калия в воде (0.44 мл, 0.79 ммоль), с последующим добавлением раствора N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (100 мг, 0.26 ммоль) в дегазированном этаноле (1 мл), и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через слой целита (промывали MeOH) и концентрировали с получением неочищенного вещества. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя 1.5-15% MeOH в DCM/DCM) с получением [2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метанола (18 мг, 0.04 ммоль, 16% выход) в виде коричневого аморфного твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.50 мин, m/z 435.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: трет-бутил 3-[[2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метоксикарбониламино]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор (3R)-1-[[2-метил-2-пропанил]окси]карбонил}-3-пирролидинкарбоновой кислоты (51 мг, 0.24 ммоль), дифенилфосфорилазида (0.06 мл, 0.27 ммоль), триэтиламина (0.04 мл, 0.29 ммоль) в безводном толуоле (0.50 мл) перемешивали при 110°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к раствору [2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метанола (80 мг, 0.18 ммоль) в безводном толуоле (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 72 ч. Раствор разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25 г SiO<sub>2</sub>, элюируя 10-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил 3-[[2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]метоксикарбониламино]пирролидин-1-карбоксилата (116 мг, 0.18 ммоль, 100% выход) в виде пурпурного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.85 мин, m/z 647.5 [M+H]<sup>+</sup>.

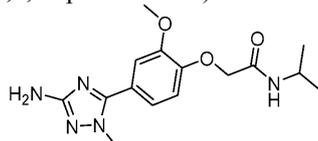
Пример 232: 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамид



Раствор N-изопропил-2-[2-метокси-4-[2-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (185 мг, 0.36 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0.41 мл, 5.34 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной C-18 флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5-50% MeOH в воде, с получением муравьиной кислоты; 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамида (60 мг, 0.12 ммоль, 35% выход) в виде белого аморфного твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.04 мин, m/z 436.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, J=8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 6H).

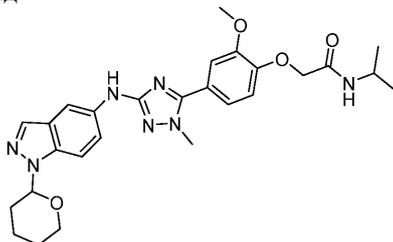
Стадия 1: 2-[4-(5-амино-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамид



Смесь N-изопропил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетамида (646 мг, 1.85 ммоль), карбоната калия (383 мг, 2.77 ммоль) и 5-бром-1-метил-1,2,4-триазол-3-амин (204 мг, 1.16 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0.75 мл) продували азотом. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (94 мг, 0.12 ммоль), и реакционную смесь дополнительно продували азотом и нагревали до 80°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, пропускали через слой целита (промывали EtOAc), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25 г SiO<sub>2</sub>, элюируя 5-25% EtOAc в гептане) с получением 2-[4-(5-амино-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксифенокси]-N-

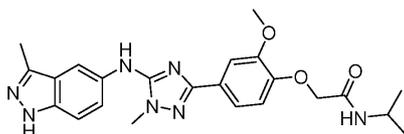
изопропилацетамида (316 мг, 0.99 ммоль, 86% выход) в виде темно-серого кристаллического твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.13 мин, m/z 320.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: N-изопропил-2-[2-метокси-4-[2-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид



Смесь 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (100 мг, 0.36 ммоль), 2-[4-(5-амино-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-фенокси]-N-изопропилацетамида (125 мг, 0.39 ммоль), палладия (II) хлорид (2-аминоэтил)бензенида - бис(2-метил-2-пропанил)(2',4',6'-триизопропил-2-бифенилил)фосфина (1:1:1:1) (24 мг, 0.04 ммоль) и ди-трет-бутил-XPhos (15 мг, 0.04 ммоль) продували азотом. Добавляли безводный THF (1.5 мл), и реакционную смесь продували азотом с последующим добавлением 2 М раствора трет-бутоксид натрия в THF (0.27 мл, 0.53 ммоль) и дополнительно продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 25°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, пропускали через слой целита (промывали EtOAc), фильтровали и концентрировали с получением N-изопропил-2-[2-метокси-4-[2-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (185 мг, 0.39 ммоль, 100%). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.63 мин, m/z 520.5 [M+H]<sup>+</sup>.

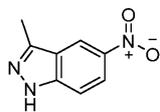
Пример 233: N-изопропил-2-[2-метокси-4-[1-метил-5-[(3-метил-1H-индазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид



4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1.00 мл, 4.00 ммоль) добавляли к раствору N-изопропил-2-[2-метокси-4-[1-метил-5-[(3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (143 мг, 0.27 ммоль) в метаноле (1 мл). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью SCX (промывали метанолом (×2) с последующим добавлением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH (×2)). Соединение высушивали под вакуумом с получением N-изопропил-2-[2-метокси-4-[1-метил-5-[(3-метил-1H-индазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (21 мг, 0.05 ммоль, 18% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.10 мин, m/z 450.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц DMSO-d<sub>6</sub>): 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, J=1,6 Гц 1H), 7.91 (d, 7.3 Гц 1H), 7.53- 7.58 (m, 2H), 7.50 (dd, J=8.3 1.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Гц 1H), 7.00 (d, J=8.3 Гц, 1H) 4.48 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 6H).

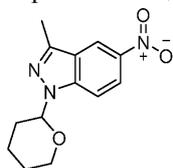
Стадия 1: 3-метил-5-нитро-1H-индазол



К раствору 1-(2-фтор-5-нитрофенил)этанола (300 мг, 1.63 ммоль) в DMF (6.50 мл) добавляли гидразин моногидрат (0.10 мл, 3.26 ммоль). Реакцию нагревали до 110°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и останавливали 1 М HCl (10 мл) и экстрагировали DCM (3×5 мл).

Органические вещества объединяли и промывали ледяным рассолом (3×25 мл). Органические вещества высушивали, используя фазовый разделитель, и концентрировали под вакуумом с получением 3-метил-5-нитро-1H-индазола (228 мг, 1.29 ммоль, 79%). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.38 мин, m/z 178 [M+H]<sup>+</sup>.

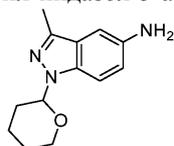
Стадия 2: 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



К раствору 3-метил-5-нитро-1H-индазола (228 мг, 1.29 ммоль) р-тозиевой кислоты (66 мг, 0.39 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0.14 мл, 1.54 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали NaHCO<sub>3</sub> (1M, 15 мл), экстра-

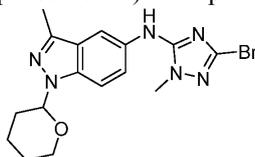
гировали DCM, промывали через активированный уголь и концентрировали под вакуумом с получением 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (292 мг, 1.18 ммоль, 87%). СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.80 мин,  $m/z$ , масс-ионы не наблюдались  $[M+H]^+$ .

Стадия 3: 3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



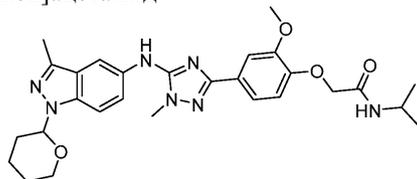
Порошкообразный цинк (224 мг, 3.42 ммоль) и хлорид аммония (183 мг, 3.42 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (298 мг, 1.14 ммоль) в этилацетате (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли и фильтровали для удаления цинка, и осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат выпаривали под вакуумом с получением 3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (249 мг, 1.08 ммоль, 94% выход) в виде желто-оранжевого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.04 мин,  $m/z$  232  $[M+H]^+$ .

Стадия 4: N-[5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



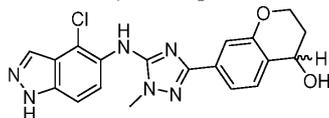
Раствор диизопропиламида лития (1.43 мл, 2.86 ммоль) в THF (10.60 мл) в атмосфере азота охлаждали до -10°C. Добавляли 3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (265 мг, 1.15 ммоль) в THF (5.34 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли 3,5-дибром-1-метил-1H-1,2,4-триазол (331 мг, 1.37 ммоль) в THF (5.34 мл). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические вещества высушивали с помощью фазового разделителя и концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 20-75% EtOAc в гептане, с получением N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (98 мг, 0.26 ммоль, 23% выход). СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.63 мин,  $m/z$  масс-ионы не наблюдались  $[M+H]^+$ .

Стадия 4: N-изопропил-2-[2-метокси-4-[1-метил-5-[(3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокс]ацетамид



Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (22 мг, 0.03 ммоль) добавляли к полностью дегазированному раствору N-изопропил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс]ацетамида (100 мг, 0.29 ммоль), карбоната калия (92 мг, 0.67 ммоль) и N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (104 мг, 0.27 ммоль) в смеси воды (6.4 мл) и THF (6.4 мл). Реакцию нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и останавливали  $NaHCO_3$ . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3x20 мл), органические вещества объединяли, высушивали с помощью фазового разделителя и концентрировали под вакуумом с получением N-изопропил-2-[2-метокси-4-[1-метил-5-[(3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокс]ацетамида (142 мг, 0.29 ммоль, 100%). СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.64 мин,  $m/z$  534.5  $[M+H]^+$ .

Пример 234: 7-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]хроман-4-ол

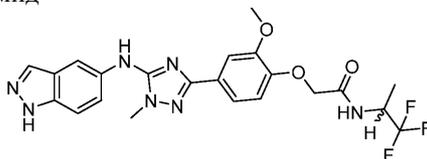


7-[5-[(4-Хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]хроман-4-он (55 мг, 0.14 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли  $NaBH_4$  (13 мг, 0.35 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли дополнительный  $NaBH_4$  (6 мг, 0.17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию останавливали добавлением насыщенного  $NH_4Cl$  и разбавляли EtOAc. Слои разделяли, и водные слои дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и кон-

центрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на 25 г колонке C-18, элюируя 5-60% MeCN в воде (0.1% муравьиной кислоты), и затем на ионообменной колонке SCX-2, элюируя 1 н. раствором NH<sub>3</sub> в MeOH, с получением 7-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]хроман-4-ола (32 мг, 0.08 ммоль, 58% выход) в виде белого порошкообразного твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.92 мин, m/z 397.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.38 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.38 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.60 (q, J=5.0 Гц, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H).

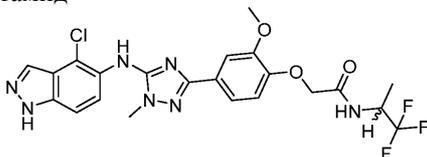
Пример 235: 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)ацетамид



Гидроксид палладия (20% на углеродном носителе) (6 мг) добавляли к перемешиваемому раствору 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)ацетамида (113 мг, 0.21 ммоль) в метаноле (7 мл) в атмосфере азота. Колбу откачивали и заполняли водородом (×3). Реакцию затем энергично перемешивали в течение 6 ч при 40°C, затем фильтровали через PTFE фильтр под вакуумом для удаления палладия. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Дополнительно целевое сырое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с последующей ионообменной колонкой SCX-2, промывали метанолом и элюировали 1 M NH<sub>3</sub>/MeOH с получением 2-[4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)ацетамида (10 мг, 0.02 ммоль, 8% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.33 мин, m/z 490.4 [M+H]<sup>+</sup>.

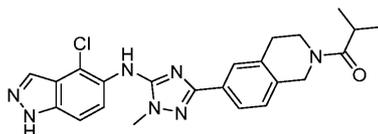
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.02 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.69 (dt, J=15.7, 7.6 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.29 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Стадия 1: 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)ацетамид



К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты дигидрохлорида (100 мг, 0.21 ммоль) в виале в DMF (1 мл) добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) (90 мг, 0.24 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0.11 мл, 0.64 ммоль) и 1,1,1-трифторпропан-2-амин (27 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Добавляли дополнительный 1,1,1-трифторпропан-2-амин (27 мг, 0.24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Сырую реакционную смесь загружали на колонку SCX-2 и элюировали 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH. Растворители удаляли под вакуумом с получением 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)ацетамида (112 мг, 0.21 ммоль, 100%). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.54 мин, m/z 524.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 236: 1-[6-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-метилпропан-1-он

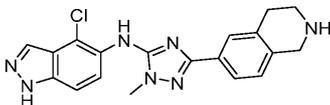


4-Хлор-N-[2-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин (0.82 мл, 0.13 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.05 мл, 0.26 ммоль) с последующим добавлением изобутирил хлорида (0.01 мл, 0.11 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться в течение 15 мин и разбавляли насыщенным NH<sub>4</sub>Cl с образованием осадка. DCM добавляли и фазы разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Дополнительной очисткой с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5-100% (1/10 метанол/этилацетат в петролейном эфире) получали 1-[6-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-метилпропан-1-он (45 мг, 0.1 ммоль, 76% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>,

Метод В): 3.42 мин, m/z 450.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, смесь rotamers): 13.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.71 (s, 0.8H), 4.60 (s, 1.2H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.87 (t, J=5.3 Гц, 1.2H), 2.76 (t, J=5.3 Гц, 0.8H), 1.04-0.97 (m, 6H).

Пример 237: 4-хлор-N-[2-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин

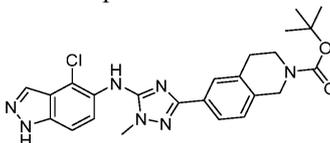


трет-Бутил 6-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (430.0 мг, 0.7600 ммоль) растворяли в хлороводороде (4.0 М в диоксане) (3.81 мл, 15.25 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток пропускали через колонку SCX-2, элюируя 1 н. NH<sub>3</sub> в MeOH, с получением 4-хлор-N-[2-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин гидрохлорида (315 мг, 0.76 ммоль, 99% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.37 мин, m/z 380.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.45 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.02 (t, J=6.1 Гц, 2H).

Стадия 1: трет-бутил 6-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат



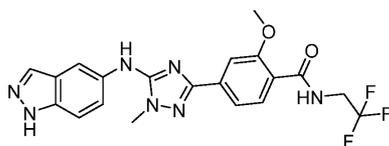
Карбонат калия (692 мг, 5.01 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (205 мг, 0.25 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (1031 мг, 2.51 ммоль) и трет-бутил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (900 мг, 2.51 ммоль) дегазировали азотом. К твердой смеси добавляли дегазированный раствор 1,4-диоксана (16 мл) и воды (4 мл), и полученную в результате суспензию дегазировали азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали до 90°C в течение 40 ч, охлаждали до комнатной температуры, и затем фильтровали через слой целита. Все летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 40-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил 6-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (450 мг, 0.80 ммоль, 32% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.08 мин, m/z 564.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения в табл. 18 ниже были получены способом, аналогичным способу получения соединений, приведенных выше.

Таблица 18

238		Метод В, 3.33 мин, m/z 448.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.90 (s, 0.85H), 4.61 (s, 1.15H), 3.89 (t, J=5.4 Гц, 1.15H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (t, J=5.4 Гц, 0.8H), 2.91 (t, J=5.3 Гц, 1.2H), 2.76 (t, J=5.3 Гц, 0.8H), 2.10-2.01 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 4H).
239		Метод В, 3.13 мин, m/z 519.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.53 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.88 (t, J=5.6 Гц, 1H), 2.79 (t, J=5.6 Гц, 1H). 1 NH способный к обмену не наблюдался.

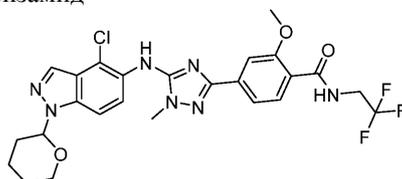
Пример 240: 4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



2-Метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (24 мг, 0.05 ммоль) суспендировали в MeOH (3 мл) и добавляли хлороводород (4.0 М в диоксане, 0.32 мл, 1.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакцию затем выпаривали под вакуумом, переносили в MeOH и пропускали через ионообменную колонку SCX, элюируя MeOH, затем 1.0 М MeOH/NH<sub>3</sub>. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток растирали с DCM/диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества, которое высушивали на протяжении ночи при 50°C с получением 4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (8 мг, 0.02 ммоль, 39% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.37 мин, m/z 446.3 [M+H]<sup>+</sup>.

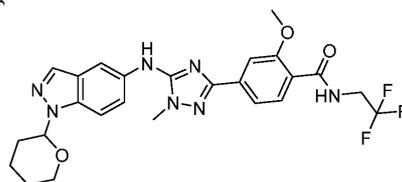
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (t, J=6.4 Гц, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.13 (qd, J=9.7, 6.5 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Стадия 1: 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



К перемешанному раствору N,N-диизопропилэтиламина (0.65 мл, 3.73 ммоль), 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (600 мг, 1.24 ммоль) и трифторэтиламина (0.11 мл, 1.37 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат (НАТУ) (520 мг, 1.37 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Полученный в результате коричневый раствор выпаривали под вакуумом, сырое вещество растворяли в EtOAc и промывали водой (×2), насыщенным рассолом, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 25-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (574 мг, 1.02 ммоль, 82% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.84 мин, m/z 564.5 [M+H]<sup>+</sup>.

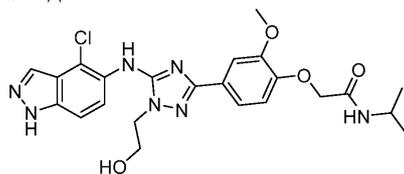
Стадия 2: 2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Перемешиваемый раствор 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (77 мг, 0.14 ммоль) в MeOH (7 мл) продували азотом, затем добавляли гидроксид палладия (20% на углеродном носителе) (10 мг).

Реакцию затем откачивали и снова заполняли водородом (из баллона). Реакцию затем оставляли перемешиваться на протяжении ночи при 40°C, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-метокси-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (24 мг, 0.04 ммоль, 33% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.74 мин, m/z 530.5 [M+H]<sup>+</sup>.

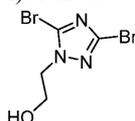
Пример 241: 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамид



НСI в диоксане (1.03 мл, 4.12 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамида (138 мг, 0.21 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом, переносили в MeOH и пропускали через ионообменную колонку SCX, элюируя MeOH, затем элюировали 1.0 M NH<sub>3</sub> MeOH. Дополнительной очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 50-100% EtOAc/петролейным эфиром, получали 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамид (14 мг, 0.03 ммоль, 13% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.14 мин, m/z 500.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=8.9, 1.0 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (t, J=5.0 Гц, 2H), 3.91 (dq, J=7.7, 6.5 Гц, 1H), 3.84 (s, 5H), 3.17 (d, J=5.3 Гц, OH), 1.09 (d, J=6.6 Гц, 6H).

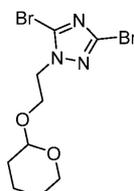
Стадия 1: 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этанол



Раствор 3,5-дибром-4H-1,2,4-триазола (500 мг, 2.2 ммоль), 2-бромэтанола (0.31 мл, 4.41 ммоль) и триэтиламина (0.92 мл, 6.61 ммоль) в DMA (8 мл) перемешивали при 55°C в течение 24 ч, и затем отфильтровывали. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением воскообразного желтого твердого вещества, которое затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этанола (356 мг, 1.31 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.02 (s, 1H), 4.19 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.74 (t, J=5.3 Гц, 2H).

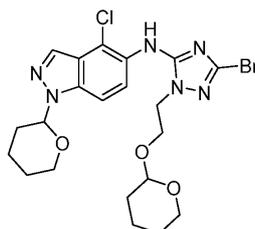
Стадия 2: 3,5-дибром-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол



К перемешанному раствору 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этанола (350 мг, 1.29 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0.35 мл, 3.88 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли TsOH (22 мг, 0.13 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и полученное в результате сырое твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 30-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазола (295 мг, 0.83 ммоль, 64% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.53 (t, J=3.3 Гц, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.91 (ddd, J=11.0, 7.1, 4.0 Гц, 1H), 3.72 (ddd, J=11.0, 5.6, 4.0 Гц, 1H), 3.49-3.27 (m, 2H), 1.77-1.19 (m, 6H).

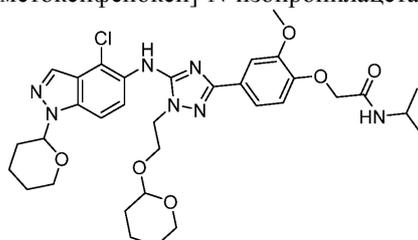
Стадия 3: N-[5-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К перемешанному раствору 3,5-дибром-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазола (157 мг, 0.40 ммоль) и 4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (100 мг, 0.40 ммоль) в сухом THF (2 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия (2.0 M в THF) (0.40 мл,

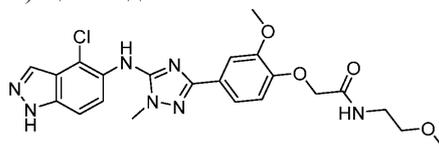
0.79 ммоль), и смесь перемешивали и оставляли нагреваться до 0°C в течение 20 мин. Смесь останавливали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (1×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Оранжевый клейкий остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 20-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-[5-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (130 мг, 0.23 ммоль, 59% выход) в виде желто-оранжевой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.98 мин, m/z 527.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамид



N-Изопропил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]ацетамид (104 мг, 0.30 ммоль), N-[5-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (130 мг, 0.25 ммоль) и карбонат калия (72 мг, 0.52 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.5 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием азотом. Затем добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (16 мг, 0.02 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc/петролейным эфиром, с получением 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-изопропилацетамида (52 мг, 0.07 ммоль, 30% выход) в виде бледно-коричневой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.98 мин, m/z 668.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 242: 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид

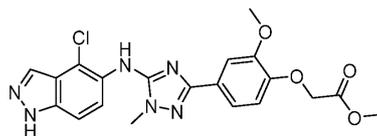


2-Метоксиэтиламин (0.16 мл, 1.81 ммоль) добавляли к раствору/суспензии метил 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетата (80 мг, 0.18 ммоль) в THF (1 мл) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч.

Реакцию разбавляли водой (20 мл), и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество дополнительно промывали водой и высушивали под высоким вакуумом в течение 16 ч с получением 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2-метоксиэтил)ацетамида (59 мг, 0.12 ммоль, 66% выход) в виде бежевого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.98 мин, m/z 486.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (t, J=5.7 Гц, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (dd, J=6.7, 5.2 Гц, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.25 (s, 3H).

Стадия 1: метил 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетат

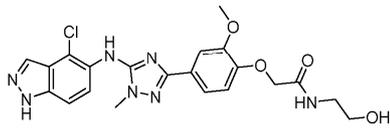


Хлороводород (1.25 М в MeOH, 2.05 мл, 46.79 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]уксусной кислоты (400 мг, 0.78 ммоль) в MeOH (1 мл) при 25°C и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Дополнительный 4.0 М HCl в диоксане (1.0 мл) добавляли к реакции и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением метил 2-[4-[5-[(4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]ацетата (240 мг, 0.54 ммоль, 69% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 1.42 мин, m/z 443.3 [M+H]<sup>+</sup>.

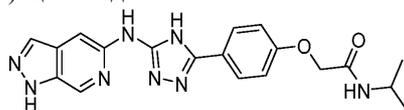
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). 1H обменный.

Соединения в табл. 19 ниже получены способом, аналогичным описанному выше.

Таблица 19

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
243		Метод В, 2.74 мин, m/z 472.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.56 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.8 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.21 (q, J = 5.9 Гц, 2H). OH не наблюдался

Пример 244: 2-[4-[5-((4-хлор-1H-индазол-5-ил)амино)]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксифенокси]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид

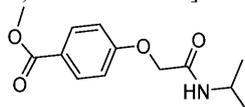


N-Изопропил-2-[4-[5-((1-тетрагидропиран-2-ил)пиридино[3,4-с]пиридин-5-ил)амино]-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид (9 мг, 0.02 ммоль) перемешивали в растворе хлороводорода - метанола, 1.25 М (2 мл, 2.5 ммоль) на протяжении ночи. Растворители удаляли под пониженным давлением с получением

N-изопропил-2-[4-[5-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-иламино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида гидрохлорида (8 мг, 0.02 ммоль, 99% выход) в виде коричневого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.72 мин, m/z 393.3 [M+H]<sup>+</sup>.

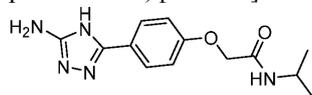
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13-7.92 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 1.09 (d, J=5.3 Гц, 6H).

Стадия 1: метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоат



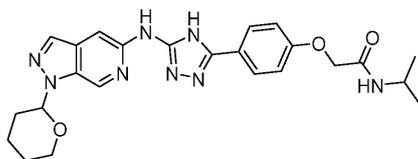
К перемешанному раствору 2-хлор-N-изопропилацетамида (602 мг, 4.44 ммоль) и метил 4-гидроксибензоата (500 мг, 3.29 ммоль) в DMF (18 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли карбонат калия (1817 мг, 13.15 ммоль) одной порцией. Смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи, охлаждали и разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O и рассолом, высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали с получением неочищенного метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоата (870 мг, 3.18 ммоль, 97% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод С): 2.32 мин, m/z 252.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-[4-(5-амино-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид



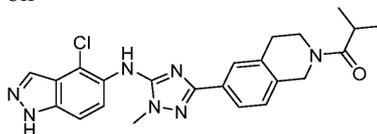
К перемешанному раствору аминокванидина гидрохлорида (1148 мг, 10.38 ммоль) в безводном метаноле (12 мл), охлажденному до 0°C, добавляли метоксид натрия (5.2 мл, 10.38 ммоль). Охлаждающую баню затем удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор метил 4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоата (870 мг, 3.46 ммоль) в безводном MeOH (8 мл), и реакцию нагревали при 65°C на протяжении ночи. Смесь охлаждали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным NaHCO<sub>3</sub>. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты высушивали (фазовый разделитель) и концентрировали под пониженным давлением с получением 2-[4-(5-амино-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамида (398.5 мг, 1.45 ммоль, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.33 мин, m/z 276.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: N-изопропил-2-[4-[5-[(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)амино]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамид



В виалу загружали 2-[4-(5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид (100 мг, 0.36 ммоль), трет-бутоксид натрия (73 мг, 0.76 ммоль), 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[3,4-с]пиридин (133 мг, 0.47 ммоль) и трет-бутанол (4 мл) и дегазировали в атмосфере азота. Затем добавляли палладий (II) хлорид (2-аминоэтил)бензенид - бис(2-метил-2-пропанил)(2',4',6'-триизопропил-2-бифенил)фосфин (1:1:1) (5 мг, 0.01 ммоль) и бис(1,1-диметилэтил)[2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-фосфин (4 мг, 0.01 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакцию нагревали при 90°C на протяжении ночи, охлаждали, фильтровали через фазовый разделитель и концентрировали под пониженным давлением. Сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), элюируя 0-6% MeOH в DCM, с получением N-изопропил-2-[4-[5-[(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)амино]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]ацетамида (9 мг, 0.02 ммоль, 5% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.54 мин, m/z 477.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 245: 1-[6-[5-[(4-хлор-1Н-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-метил-пропан-1-он



4-Хлор-N-[2-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-5-амин (0.82 мл, 0.13 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.05 мл, 0.26 ммоль) с последующим добавлением изобутирилхлорида (0.01 мл, 0.11 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться в течение 15 мин и разбавляли насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Добавляли DCM, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 5-100% (1/10 метанол/этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-[6-[5-[(4-хлор-1Н-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-метил-пропан-1-она (45 мг, 0.1 ммоль, 76% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод Е): 3.42 мин, m/z 450.3 [M+H]<sup>+</sup>.

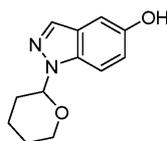
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.71 (s, 0.8H), 4.60 (s, 1.2H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.87 (t, J=5.3 Гц, 1.2H), 2.76 (t, J=5.3 Гц, 0.8H), 1.04-0.97 (m, 6H). ЯМР подтвердила наличие ротамеров 0.8/1.2.

Соединения в табл. 20 ниже получали способом, аналогичным описанному выше.

Таблица 20

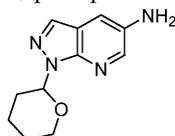
Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
246		Метод В, 3.33 мин, m/z 448.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.90 (s, 0.85H), 4.61 (s, 1.15H), 3.89 (t, J 5.4 Гц, 1.15H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (t, J 5.4 Гц, 0.8H), 2.91 (t, J 5.3 Гц, 1.2H), 2.76 (t, J 5.3 Гц, 0.8H), 2.10-2.01 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 4H).
247		Метод В, 3.13 мин, m/z 519.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.53 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.88 (t, J 5.6 Гц, 1H), 2.79 (t, J 5.6 Гц, 1H). 1 NH способный к обмену не наблюдался.

Промежуточное соединение 66: 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



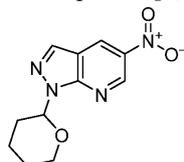
Метансульфоновую кислоту (0.02 мл, 0.37 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 1H-индазол-5-ола (0.5 г, 3.7 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (0.34 мл, 3.73 ммоль), DCM (20 мл) и THF (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток разделяли между водой (100 мл) и DCM (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (442 мг, 2.03 ммоль, 54% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.34 мин, m/z 219.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 67: 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-амин



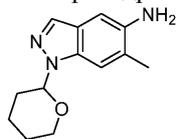
Суспензию 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[3,4-b]пиридина (1.2 г, 4.83 ммоль) в EtOAc (12 мл) и 10% палладия на углеродном носителе (сухой, 0.03 г, 0.3 ммоль) энергично перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре под давлением 1 атмосфера H<sub>2</sub>. Смесь фильтровали через Целит™, и фильтрат выпаривали с получением 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-амина (1.05 г, 4.8 ммоль, 99% выход) в виде бесцветной пены. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.04 мин, m/z 219.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 1: 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[3,4-b]пиридин



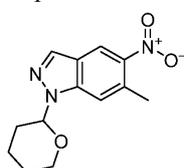
К суспензии 5-нитро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1 г, 6.1 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли p-толуолсульфоновую кислоту, моногидрат (0.12 г, 0.61 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре. Затем медленно добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1.7 мл, 18.3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь частично выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[3,4-b]пиридина (1.2 г, 4.8 ммоль, 79% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.60 мин, m/z 249.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 68: 6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



Суспензию 6-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (1250 мг, 4.78 ммоль) в EtOAc (12 мл) и 10% палладия на углеродном носителе (сухой, 0.03 г, 0.3 ммоль) энергично перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре под давлением 1 атмосфера H<sub>2</sub>. Смесь фильтровали через Целит™. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-70% EtOAc в петролейном эфире, с получением коричневого масла, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением 6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (833 мг, 3.6 ммоль, 75% выход) в виде бежевого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.07 мин, m/z 232.2 [M+H]<sup>+</sup>.

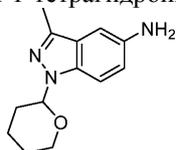
Стадия 1: 6-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



К кремовой суспензии 5-нитро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1.00 г, 6.1 ммоль) в DCM (12 мл) до-

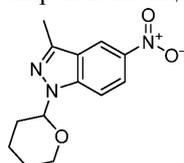
бавляли р-толуолсульфовую кислоту, моногидрат (0.12 г, 0.61 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре. Затем медленно добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (1.7 мл, 18.3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Смесь частично выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[3,4-б]пиридина (1.2 г, 4.8 ммоль, 79% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.79 мин, m/z 262.1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 69: 3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



Суспензию 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (620 мг, 2.4 ммоль) в EtOAc (40 мл) и 10% палладия на углеродном носителе (65% влажность, 400 мг) энергично перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре под давлением 1 атмосфера  $H_2$ . Смесь фильтровали через Целит™. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (540 мг, 2.3 ммоль, 98% выход) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод F), 1.50 мин, m/z 232.1  $[M+H]^+$ .

Стадия 1: 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



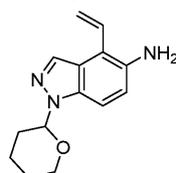
Раствор 3-метил-5-нитро-1Н-индазола (500 мг, 2.82 ммоль) обрабатывали р-толуолсульфонамидом (48 мг, 0.28 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пираном (0.39 мл, 4.23 ммоль) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным  $NaHCO_3$  (100 мл) и затем экстрагировали DCM (50 мл×3), объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$  и выпаривали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (640 мг, 2.45 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод F), 3.74 мин, m/z 262.1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 16: 4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



Суспензию 1-тетрагидропиран-2-ил-4-винилиндазол-5-амина (17 г, 70 ммоль), растворенную в MeOH (150 мл), и 10% палладия на углеродном носителе (сухой, 0.7 г, 7 ммоль) энергично перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре под давлением 1 атмосфера  $H_2$ . Смесь фильтровали через Целит™. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (7.9 г, 32.2 ммоль, 46% выход) в виде масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.06 мин, m/z 246.5  $[M+H]^+$ .

Стадия 1: 1-тетрагидропиран-2-ил-4-винилиндазол-5-амин



4-Бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (30 г, 101 ммоль), трифтор(винил)борат (1-) калия (20.35 г, 151.96 ммоль) и карбонат цезия (99 г, 304 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (750 мл) и воде (250 мл) и полностью дегазировали, барботируя азотом. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (2.1 г, 2.5 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и реакцию нагревали до 100°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали, затем добавляли 500 мл EtOAc и 250 мл насыщенным рассолом. Реакционную смесь фильтровали, разделяли, и органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом с

получением коричневого масла, которое подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-тетрагидропиран-2-ил-4-винилиндазол-5-амина (19.3 г, 75.4 ммоль, 74% выход) в виде масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.21 мин, m/z 244.4 [M+H]<sup>+</sup>.

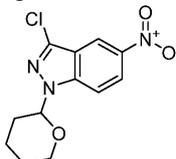
Промежуточное соединение 70: 3-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



Суспензию 3-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (2.5 г, 8.9 ммоль) в EtOAc (50 мл) и 10% палладия на углеродном носителе (65% влажность, 1 г) энергично перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре под давлением 1 атмосфера H<sub>2</sub>. Смесь фильтровали через Целит™. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15-25% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (1.4 г, 63% выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47 (d, J=8.9 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.61 (d, J=2.0 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=9.7, 2.5 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.54 (m, 2H).

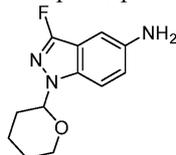
Стадия 1: 3-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



Раствор 3-хлор-5-нитро-1H-индазола (5 г, 25.3 ммоль) обрабатывали p-толуолсульфоновой кислотой (435 мг, 2.5 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пираном (3.5 мл, 38 ммоль) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и затем экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (5 г, 17.8 ммоль, 70% выход).

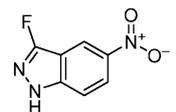
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 (dd, J=9.3, 2.2 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.00 (dd, J=9.5, 2.2 Гц, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H).

Промежуточное соединение 71: 3-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К суспензии 3-фтор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (800 мг, 3.02 ммоль) в EtOH (30 мл) и воде (5 мл) добавляли железо (842 мг, 15.1 ммоль) и хлорид аммония (484 мг, 9.0 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, добавляли EtOAc (50 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через слой Целита™. Объединенный фильтрат промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (560 мг, 2.4 ммоль, 79% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F), 2.21 мин, m/z 236.1 [M+H]<sup>+</sup>.

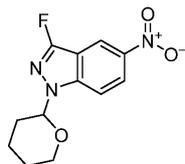
Стадия 1: 3-фтор-5-нитро-1H-индазол



К раствору 5-нитроиндазола (6 г, 5.63 ммоль) в ацетонитрил (8 мл) добавляли Selectfluor (13.03 г, 36.8 ммоль) и уксусную кислоту (8 мл). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволн при 150°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, выпаривали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-фтор-5-нитро-1H-индазола (1020 мг, 5.6 ммоль, 15% выход) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.29 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 2.0 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=9.2, 2.0 Гц, 1H).

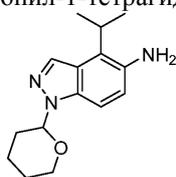
## Стадия 2: 3-фтор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



Раствор 3-фтор-5-нитро-1H-индазола (500 мг, 2,8 ммоль) обрабатывали р-толуолсульфонамидом (47 мг, 0,28 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пираном (0,4 мл, 4,2 ммоль) при 15°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и затем экстрагировали DCM (3×100 мл), объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-фтор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (370 мг, 0,91 ммоль, 33% выход) в виде желтого масла.

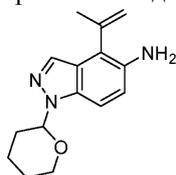
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (dd, J=9.4, 2.2 Гц, 1H), 7.99 (dd, J=9.4, 2.0 Гц, 1H), 5.93 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 2H).

## Промежуточное соединение 72: 4-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



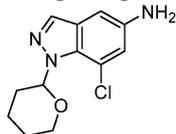
4-Изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (190 мг, 0,74 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и продували азотом. Затем добавляли 10% палладий на углеродном носителе (сухой, 8 мг, 0,07 ммоль), и реакцию помещали в атмосферу водорода и энергично перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 4-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (180 мг, 0,7 ммоль, 94% выход) в виде масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.14 мин, m/z 260.4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 1: 4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



4-Бром-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (250 мг, 0,84 ммоль), изопропенилтрифторборат калия (137 мг, 0,93 ммоль) и карбонат цезия (1100 мг, 3,4 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) и полностью дегазировали, барботируя азотом. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (69 мг, 0,08 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и реакцию нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали, затем разбавляли 100 мл EtOAc и 25 мл насыщенного рассола, разделяли, и органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением коричневого масла. Дополнительной очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-75% EtOAc в петролейном эфире, получали 4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (200 мг, 0,78 ммоль, 92% выход) в виде масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.22 мин, m/z 258.4 [M+H]<sup>+</sup>.

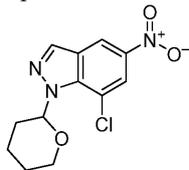
## Промежуточное соединение 73: 7-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К суспензии 7-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (450 мг, 1,6 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли порошок железа (446 мг, 8,0 ммоль) и хлорид аммония (256 мг, 4,8 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (30 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через слой Целита™.

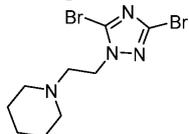
Объединенный фильтрат промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 7-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (400 мг, 1,59 ммоль, 99% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F): 2.67 мин, m/z 252.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 1: 7-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол



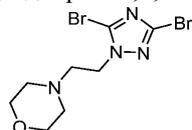
Раствор 7-хлор-5-нитро-1Н-индазола (1200 мг, 6.07 ммоль) обрабатывали р-толуолсульфоновой кислотой (117 мг, 0.61 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пираном (0.8 мл, 9.1 ммоль) при 15°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и затем экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом с получением сырого вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 7-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (450 мг, 1.6 ммоль, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F): 3.98 мин, m/z масс-ион не наблюдался [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 74: 1-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]пиперидин



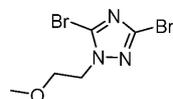
1-(2-Хлорэтил)пиперидин гидрохлорид (243 мг, 1.32 ммоль), 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазол (250 мг, 1.1 ммоль) и карбонат калия (640 мг, 4.6 ммоль) добавляли к DMF (5 мл) в 25 мл круглодонной колбе. Реакцию затем перемешивали в течение 18 ч при 50°C в атмосфере азота. Растворитель удаляли под вакуумом, добавляли воду, и продукт экстрагировали DCM (3 раза). Органическую фазу высушивали с помощью фазового разделителя, и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением [1-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]пиперидина (224 мг, 0.66 ммоль, 60% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 0.87 мин, m/z 339.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 75: 4-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]морфолин



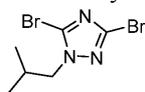
N-Хлорэтилморфолин гидрохлорид (197 мг, 1.32 ммоль), 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазол (250 мг, 1.1 ммоль) и карбонат калия (456 мг, 3.3 ммоль) добавляли к DMF (5 мл) в 25 мл круглодонной колбе. Реакцию затем перемешивали при 50°C в атмосфере азота. Растворитель удаляли под вакуумом, добавляли воду, и продукт экстрагировали DCM (3×). Органическую фазу высушивали с помощью фазового разделителя, и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением [4-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]морфолина (374 мг, 1.1 ммоль, 99% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 0.65 мин, m/z 341.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 76: 3,5-дибром-1-(2-метоксиэтил)-1,2,4-триазол



Раствор 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (250 мг, 1.1 ммоль), 2-бромэтилметилового эфира (0.17 мл, 2.2 ммоль) и триэтиламина (0.46 мл, 3.3 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-1-(2-метоксиэтил)-1,2,4-триазола (260 мг, 0.91 ммоль, 83% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.34 мин, m/z 285.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 77: 3,5-дибром-1-изобутил-1,2,4-триазол

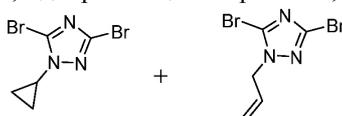


трет-Бутоксид натрия (372 мг, 3.9 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (800 мг, 3.53 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 1-бром-2-метилпропан (531 мг, 3.9 ммоль) по каплям, и реакцию нагревали до 50°C в течение 2 ч и затем до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом и высушивали

над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 3,5-дибром-1-изобутил-1,2,4-триазола (276 мг, 0.97 ммоль, 27% выход) в виде бесцветного масла.

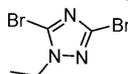
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (dd,  $J=7.3$ , 1.0 Гц, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 0.96 (dd,  $J=6.8$ , 0.9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 78: 3,5-дибром-1-циклопропил-1,2,4-триазол



Смесь 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазола (700 мг, 3.1 ммоль), 2,2'-бипиридила (60 мг, 0.39 ммоль), ацетата меди (II) (140 мг, 0.77 ммоль), карбоната калия (852 мг, 6.2 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (795 мг, 9.3 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и воде (1.5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, останавливали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщенным водным), и продукты экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Сырую смесь растворяли в DCM и в сухом виде загружали на силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% EtOAc в петролейном эфире, получали 5-дибром-1-циклопропил-1,2,4-триазол и 1-аллил-3,5-дибром-1,2,4-триазол (123 мг, 0.46 ммоль, 15% выход) в виде неразделяемой смеси. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.52 мин,  $m/z$  267.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

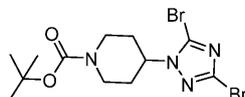
Промежуточное соединение 79: 3,5-дибром-1-этил-1,2,4-триазол



трет-Бутоксид натрия (372 мг, 3.9 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазола (800 мг, 3.53 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли бромэтан (422 мг, 3.9 ммоль) по каплям, и реакцию нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органические вещества промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом с получением 3,5-дибром-1-этил-1,2,4-триазола (663 мг, 2.6 ммоль, 74% выход) в виде бесцветного масла.

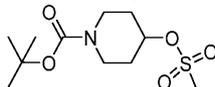
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.19 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.47 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 80: трет-Бутил 4-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (34 мг, 0.86 ммоль) медленно добавляли к раствору 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазола (150 мг, 0.66 ммоль) и DMF (3.9 мл) при комнатной температуре, и раствор перемешивали при 45°C в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил 4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (0.15 мл, 0.79 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 дней. Реакцию останавливали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Сырой остаток растворяли в DCM, выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 10-90% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил 4-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0.34 ммоль, 52% выход) в виде бледно-желтого масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.82 мин,  $m/z$  411.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

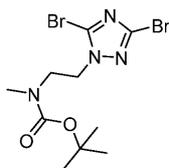
Стадия 1: трет-бутил 4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат



Метансульфонил хлорид (0.23 мл, 3.0 ммоль) медленно добавляли к раствору N-Вос-4-гидроксипиперидина (0.49 мл, 2.5 ммоль), триэтиламина (0.69 мл, 4.9 ммоль) и DCM (4 мл) в атмосфере азота в высушенной колбе. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь останавливали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции промывали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водным насыщенным), высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом с получением трет-бутил 4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (625 мг, 2.2 ммоль, 90% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

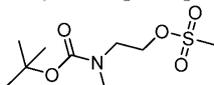
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Промежуточное соединение 81: трет-бутил N-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]-N-метилкарбамат



В 100-мл круглодонную колбу загружали 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)-N-метилэтанамин (644 мг, 2.27 ммоль) и DCM (35 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (505 мг, 2.3 ммоль) и триэтиламин (0.47 мл, 3.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь останавливали рассолом и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом с получением трет-бутил N-[2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)этил]-N-метилкарбамата (81 мг, 0.21 ммоль, 9% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.64 мин, m/z 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 1: 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этилэтилметансульфонат

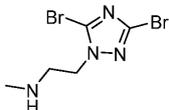


Метансульфонилхлорид (0.6 мл, 7.7 ммоль) медленно добавляли к раствору трет-бутил (2-гидроксиэтил)метилкарбамата (1120 мг, 6.4 ммоль), триэтиламина (1.8 мл, 12.8 ммоль) и DCM (11 мл) в атмосфере азота.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь останавливали NH<sub>4</sub>Cl (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции промывали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водным насыщенным), высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом с получением 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этилметансульфоната (1.33 г, 5.24 ммоль, 82% выход) в виде желтого масла.

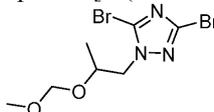
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 2: 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)-N-метилэтанамин



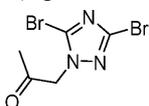
Триэтиламин (2.0 мл, 14.5 ммоль) медленно добавляли к раствору 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (1.1 г, 4.83 ммоль), 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этилметансульфоната (1467 мг, 5.8 ммоль) в DMF (22 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь останавливали NH<sub>4</sub>Cl (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM. Очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в DCM, получали 2-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)-N-метилэтанамин (644 мг, 2.27 ммоль, 47% выход) в виде оранжевой жидкости. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.70 мин, m/z 283.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 82: 3,5-дибром-1-[2-(метоксиметокси)пропил]-1,2,4-триазол



Хлорметилметиловый эфир (0.12 мл, 1.35 ммоль) добавляли к раствору 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола (257 мг, 0.9 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.3 мл, 1.8 ммоль) и DCM (4.5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь останавливали рассолом и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-90% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3,5-дибром-1-[2-(метоксиметокси)пропил]-1,2,4-триазола (173 мг, 0.53 ммоль, 59% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии до белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.50 мин, m/z 330.0 [M+H]<sup>+</sup>.

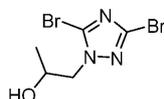
Стадия 1: 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-он



Хлорацетон (0.7 мл, 8.8 ммоль) медленно добавляли к раствору 3,5-дибром-1Н-1,2,4-триазола (1000 мг, 4.4 ммоль), триэтиламина (1.84 мл, 13 ммоль) и DMF (20 мл) при комнатной температуре, и реакци-

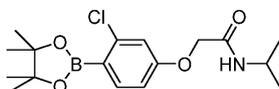
онную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь останавливали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-90% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-она (1102 мг, 3,9 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.19 мин,  $m/z$  283.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол



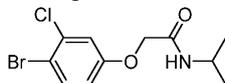
Борогидрид натрия (67 мг, 1.8 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-она (250 мг, 0.88 ммоль) и MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водным насыщенным) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом с получением 1-(3,5-дибром-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола (257 мг, 0.9 ммоль, 100% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.16 мин,  $m/z$  286.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 83: 2-[3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-N-изопропилацетамид



К раствору 2-(4-бром-3-хлор-фенокси)-N-изопропилацетамида (1 г, 3.26 ммоль), ацетата калия (960 мг, 9.8 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (1240 мг, 4.9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (238 мг, 0.33 ммоль), и реакцию нагревали при 85°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый разделитель, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток перенесли в DCM, промывали водой, насыщенным рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 2-[3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-N-изопропилацетамида (1.5 г, 3.18 ммоль, 98% выход). ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод F): 3.79 мин,  $m/z$  354.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 1: 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-N-изопропилацетамид



Смесь 4-бром-3-хлорфенола (5 г, 24.1 ммоль), 2-хлор-N-изопропилацетамида (4.25 г, 31.3 ммоль), карбоната калия (33.3 г, 241 ммоль) в ацетоне (100 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником на протяжении ночи.

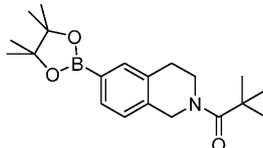
Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-N-изопропилацетамида (6.9 г, 21.4 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод F): 2.31 мин,  $m/z$  306.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие боронатные промежуточные соединения в табл. 21 получали, используя способ, аналогичный представленному для промежуточного соединения 83.

Таблица 21

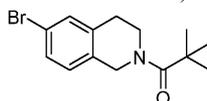
Промежуточное соединение No	Структура	Анализ
Промежуточное соединение 84		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (h, <i>J</i> = 6.7 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Гц, 6H).
Промежуточное соединение 85		Метод F, 4.26 мин, m/z 388.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 86		Метод F, 3.91 мин, m/z 388.1 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 87		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.5 Гц, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.5 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (h, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 1.30 (s, 12H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.7 Гц, 6H).
Промежуточное соединение 88		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 11.2, 5.4 Гц, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.6 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (dq, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Гц, 1H), 1.28 (s, 12H), 1.08 (d, <i>J</i> = 5.9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 89: 2,2-диметил-1-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пропан-1-он



К раствору 1-(6-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (500 мг, 1.69 ммоль), ацетата калия (497 мг, 5 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (514 мг, 2.0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (247 мг, 0.34 ммоль), и реакцию нагревали при 85°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый разделитель, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество растворяли в DCM и промывали водой, насыщенным раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного 2,2-диметил-1-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пропан-1-она (расчетный количественный выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F), 3.22 мин, m/z 344.2 [M+H]<sup>+</sup>.

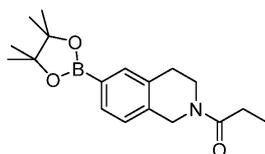
Стадия 1: 1-(6-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-он



К перемешанному раствору 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1000 мг, 4.7 ммоль) и триэтиламина (1.0 мл, 7.0 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триметилацетилхлорид (0.64 мл, 5.2 ммоль) при 0°C, и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×3), объединенные органические вещества промывали раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-(6-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (1390 мг, 4.7 ммоль, 99% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F), 4.02 мин, m/z 298.0 [M+H]<sup>+</sup>.

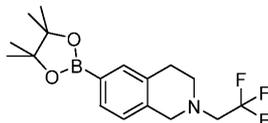
Следующее соединение получали аналогичным способом.

Промежуточное соединение 90: 1-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пропан-1-он



СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А), 1.79 мин,  $m/z$  316.3  $[M+H]^+$ .

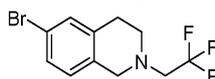
Промежуточное соединение 91: 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин



К раствору 6-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолина (200 мг, 0.68 ммоль), ацетата калия (200 мг, 2.0 ммоль) и бис(пинаколато)диборана (259 мг, 1.0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50 мг, 0.07 ммоль), и реакцию нагревали при 85°C в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый разделитель, и фильтрат выпаривали под вакуумом. Сырые вещества растворяли в DCM и промывали водой, насыщенным рассолом и высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолина (расчетный количественный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=52.6$  Гц, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 2.93 (m, 2H), 2.75 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 0.92 (s, 12H).

Стадия 1: 6-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин

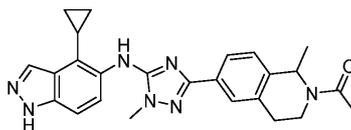


Смесь 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (800 мг, 3.8 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (1051 мг, 4.5 ммоль) и карбоната калия (1043 мг, 7.5 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 ч.

Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2% EtOAc в петролейном эфире, с получением 6-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолина (800 мг, 2.72 ммоль, 72% выход) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.82 (m, 2H).

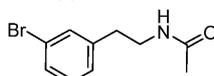
Пример 248: 1-[6-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон



Хлороводород (0.38 мл, 1.52 ммоль) добавляли к раствору 1-[6-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона (32 мг, 0.06 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в MeOH (1 мл) и очищали с помощью анионообменной хроматографии (SCX-2 картридж), элюируя 3 M  $NH_3$  в MeOH, с получением 1-[6-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона (19 мг, 0.04 ммоль, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод В): 3.04 мин,  $m/z$  442.6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 13.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.37 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.45 (q,  $J=6.8$  Гц, 0.6H), 5.05 (q,  $J=6.8$  Гц, 0.4H), 4.43 (m, 0.3H), 3.82 (m, 0.7H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (m, 0.5H), 2.94 (m, 0.5H), 2.87 (m, 0.5H), 2.80 (m, 0.5H), 2.71 (m, 1.0H), 2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 1.2 H), 2.07 (s, 1.8H), 1.45 (d,  $J=6.8$  Гц, 1.1 H), 1.33 (d,  $J=6.8$  Гц, 1.9H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H).

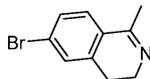
Стадия 1: N-[2-(3-бромфенил)этил]ацетамид



Смесь 2-(3-бромфенил)этанамин (0.7 мл, 4.9 ммоль), уксусного ангидрида (1 мл, 10.6 ммоль), три-

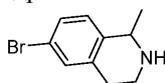
этиламина (1.4 мл, 10.0 ммоль) и DCM (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли DCM (50 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (водным насыщенным) (50 мл). Органическую фазу разделяли и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-[2-(3-бромфенил)этил]ацетамида (1.19 г, 4.92 ммоль, 99% выход). СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.41 мин,  $m/z$  243.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: 6-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин



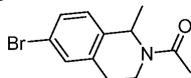
N-[2-(3-Бромфенил)этил]ацетамид (1 г, 4.1 ммоль) смешивали с 83% полифосфорной кислотой (3.4 г, 41 ммоль) и нагревали до  $200^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь выливали в перемешиваемую ледяную воду (80 мл), и pH доводили до 10 с помощью 28% водного  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Водный слой экстрагировали DCM ( $3 \times 80$  мл). Объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 6-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина (840 мг, 3.75 ммоль, 91% выход) в виде коричневого масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 0.97 мин,  $m/z$  223.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3: 6-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



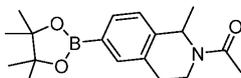
6-Бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин (520 мг, 2.3 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли борогидрид натрия (175 мг, 4.6 ммоль), и реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч добавляли дополнительный борогидрид натрия (175.0 мг, 4.63 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь останавливали водой (0.1 мл) и добавлением по каплям 4 н. HCl в 1,4-диоксане (3 мл), пока pH смеси не достиг 3-4. Реакцию выпаривали под вакуумом, и полученное в результате твердое вещество растворяли в воде (30 мл). Смесь подщелачивали до pH 11-12 с помощью 5 M NaOH. Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $3 \times 40$  мл), и объединенные органические фракции высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали под вакуумом с получением 6-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (522 мг, 2.3 ммоль, 99% выход) в виде янтарного масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.04 мин,  $m/z$  228.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4: 1-(6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанон



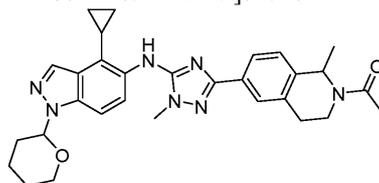
Смесь 6-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (519 мг, 2.3 ммоль) в DCM (15 мл), триэтиламина (0.65 мл, 4.66 ммоль) и уксусного ангидрида (0.33 мл, 3.5 ммоль) перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, разбавляли DCM (30 мл) и промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органическую фазу разделяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-(6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанона (380 мг, 1.42 ммоль, 62% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.60 мин,  $m/z$  269.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5: 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон



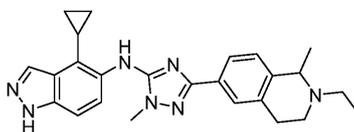
бис(пинаколато)диборон (306 мг, 1.2 ммоль), 1-(6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанон (162 мг, 0.6 ммоль), ацетат калия (178 мг, 1.8 ммоль) и 1,4-диоксан (6 мл) перемешивали и дегазировали в течение 5 мин барботированием  $\text{N}_2$ . Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (49 мг, 0.06 ммоль), и смесь дегазировали в течение 5 мин барботированием  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при  $90^\circ\text{C}$ . Реакцию выпаривали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 60-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона (126 мг, 0.4 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.74 мин,  $m/z$  316.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 6: 1-[6-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон



N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (182 мг, 0.44 ммоль), 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон (125 мг, 0.40 ммоль), карбонат калия (137 мг, 0.99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воду (0.4000 мл) перемешивали и дегазировали в течение 5 мин барботированием  $N_2$ . Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (32 мг, 0.04 ммоль), и смесь дегазировали в течение 5 мин барботированием  $N_2$ . Реакцию подвергали облучению в течение 3 ч при 100°C в условиях микроволнового реактора. Летучие вещества выпаривали, сырой остаток растворяли в DCM и адсорбировали на силикаты. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, получали 1-[6-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон (32 мг, 0.06 ммоль, 15% выход). СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.64 мин,  $m/z$  526.7  $[M+H]^+$ .

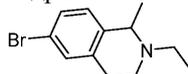
Пример 249: 4-циклопропил-N-[5-(2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин



4-Циклопропил-N-[5-(2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-5-амин (21 мг, 0.05 ммоль, 88% выход) синтезировали, следуя способу в примере XX, из 4-циклопропил-N-[5-(2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (29 мг, 0.06 ммоль). СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод В): 2.43 мин,  $m/z$  428.4  $[M+H]^+$ .

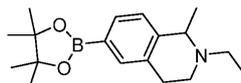
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 13.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (br. d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.21 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.05 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H).

Стадия 1: 6-бром-2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин



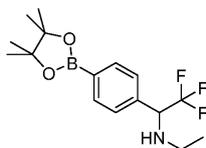
Диметилсульфид боран (2.07 мл, 4.13 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанона (213 мг, 0.79 ммоль) в безводном THF (8 мл) и охлаждали до 0°C. Смесь затем нагревали до 70°C. После завершения реакцию медленно останавливали MeOH (2 мл) при комнатной температуре и нагревали до 70°C в течение 1 ч, охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали  $NaHCO_3$  (водным насыщенным) (20 мл). Слои разделяли, и органическую фазу высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырой материал растворяли в MeOH (2 мл) и очищали с помощью анионообменной хроматографии (SCX-2 картридж), элюируя 3.5 M  $NH_3$  в MeOH, с получением 6-бром-2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолина (173 мг, 0.68 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.07 мин,  $m/z$  255.9  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: 2-этил-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин



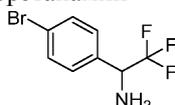
Промежуточное соединение из примера 248, стадия 5, 6-бром-2-этил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин (75 мг, 0.3 ммоль), бис(пинаколато)дифторборан (150 мг, 0.59 ммоль), ацетат калия (87 мг, 0.89 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл) получали после очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-этил-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолина (36 мг, 0.12 ммоль, 40% выход) в виде желтого масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.26 мин,  $m/z$  302.1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 92: N-этил-2,2,2-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин



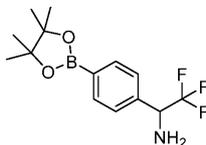
В 50 мл колбу загружали 2,2,2-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин (150 мг, 0.5 ммоль), MeOH (5 мл) и ацетальдегид (0.03 мл, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и медленно добавляли борогидрид натрия (28 мг, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакцию останавливали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водным насыщенным) и экстрагировали DCM и EtOAc. Органические фракции выпаривали под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Нерастворившиеся вещества отфильтровывали, и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением N-этил-2,2,2-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамина (108 мг, 0.33 ммоль, 66% выход) в виде прозрачного масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.68 мин,  $m/z$  330.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 1: 1-(4-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанамин



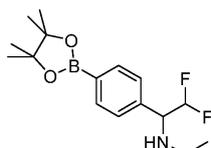
В 250-мл круглодонную колбу загружали 4-бром-2,2,2-трифторацетофенон (1.5 г, 5.9 ммоль) и толуол (30 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям литий бис(триметилсилил)амид (6.5 мл, 6.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и медленно добавляли диметилсульфид боран (5.9 мл, 11.8 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли 2 н. NaOH (9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и рассолом, высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя от 0% до 70% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-(4-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанамина (1339 мг, 5.27 ммоль, 88.9% выход) в виде бесцветной жидкости. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.27 мин,  $m/z$  256.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 93: 1-2,2,2-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин



В 100-мл круглодонную колбу загружали 1-(4-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанамин (1.34 г, 5.27 ммоль), бис(пинаколато)диборон (1605 мг, 6.32 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладий (II) хлорид дихлорметан (430 мг, 0.53 ммоль) и ацетат калия (1550 мг, 15.8 ммоль) и продували азотом. 1,4-Диоксан (24 мл) дегазировали барботированием  $\text{N}_2$  и затем добавляли к смеси, и суспензию перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой, насыщенным рассолом и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM, адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя от 0% до 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2,2,2-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамина (917 мг, 3.05 ммоль, 58% выход) в виде прозрачного масла. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.48 мин,  $m/z$  302.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

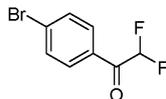
Промежуточное соединение 94: N-этил-2,2-дифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин



В 100-мл колбу загружали 1-(4-бромфенил)-N-этил-2,2-дифторэтанамин (185 мг, 0.7 ммоль), бис(пинаколато)диборон (214 мг, 0.84 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (57 мг, 0.07 ммоль) и ацетат калия (207 мг, 2.1 ммоль) и продували  $\text{N}_2$ . Дегазированный 1,4-диоксан (3 мл) добавляли к смеси, и суспензию перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между DCM и водой. Органический слой промывали водой, насыщенным рассолом и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM и выпаривали под вакуумом на силикагеле. Продукт очищали с помощью колоночной хроматогра-

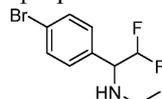
фии на силикагеле, элюируя от 10% до 100% EtOAc в петролейном эфире, затем от 0% до 5% MeOH в DCM, с получением N-этил-2,2-дифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин (115 мг, 0.37 ммоль, 53% выход) в виде прозрачного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.30 мин, m/z 312.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 1: 1-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтанон



В сухую 100-мл колбу загружали 4-иодобромбензол (2 г, 7.0 ммоль) и THF (20 мл). Раствор охлаждали до -78°C и медленно добавляли раствор n-бутиллития (3.1 мл, 7.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям этилдифторацетат (0.8 мл, 7.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч, затем при 0°C в течение 1 ч. Реакцию затем останавливали 1 н. HCl (3 мл) и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали с помощью фазового разделителя и выпаривали под вакуумом. Сырой остаток растворяли в DCM, выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя от 0% до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтанона (1123 мг, 4.78 ммоль, 68% выход) в виде желтой жидкости. СВЭЖХ-МС (ES<sup>-</sup>, Метод А): 2.05 мин, m/z 233.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Стадия 2: 1-(4-бромфенил)-N-этил-2,2-дифторэтанамин



В сухую 100-мл колбу загружали 1-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтанон (287 мг, 1.2 ммоль), MeOH (5 мл), этиламин (1.8 мл, 3.66 ммоль) и изопропоксид титана (IV) (0.7 мл, 2.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Полученную в результате суспензию охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (92 мг, 2.44 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Реакционную смесь останавливали с помощью гидроксида аммония (33% в воде), и растворители удаляли под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOAc, и нерастворившиеся вещества (TiO<sub>2</sub>) отфильтровывали через слой Целита<sup>TM</sup>. Фильтрат выпаривали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя от 10% до 100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-(4-бромфенил)-N-этил-2,2-дифторэтанамин (185 мг, 0.70 ммоль, 58% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.11 мин, m/z 264.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие боронатные промежуточные соединения в табл. 22 были получены с использованием способа, аналогичного представленному на стадии 1 и стадии 2 для примера 343.

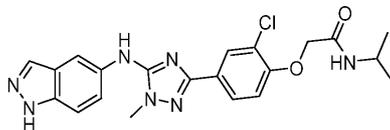
Таблица 22

Метод С	Структура	Анализ
Промежуточное соединение 95		Метод А, 1.99 мин, m/z 334.3 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 96		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.72 – 7.41 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 12H), 1.14 – 1.09 (m, 3H).
Промежуточное соединение 97		Метод F, 3.28 мин, m/z 290.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 98		Метод F, 3.02 мин, m/z 306.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 99		Метод F, 2.07 мин, m/z 294.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 100		Метод F, 3.79 мин, m/z 344.1 [M+H] <sup>+</sup>

Промежуточное соединение 101		Метод F, 1.80 мин, m/z 230.1 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 102		Метод F, 3.53 мин, m/z 312.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 103		Метод А, 1.81 мин, m/z 429.1 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 104		Метод А, 2.10 мин, m/z 483.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 105		Метод А, 1.86 мин, m/z 344.1 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 106		Метод F, 1.50 мин, m/z 219.1 [М-пинакол+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 107		Метод F, 1.70 мин, m/z 195.1 [М-пинакол+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 108		Метод А, 1.67 мин, m/z 288.1 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 109		Метод А, 1.22 мин, m/z 249.0 [М-пинакол+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 110		Метод F, 4.10 мин, m/z 327.10 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 111		Метод А, 0.90 мин, m/z 236.9 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 112		Метод А, 1.78 мин, m/z 306.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 113		Метод А, 1.72 мин, m/z 318.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 114		Метод А, 1.62 мин, m/z 276.2 [M+H] <sup>+</sup>
Промежуточное соединение 115		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.10 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
Промежуточное соединение 116		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 7.77 – 7.45 (m, 2H), 3.29 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 15H).
Промежуточное соединение 117		Метод F, 4.07 мин, m/z 366.10 [M+H] <sup>+</sup>

Общий способ J: способ получения соединения по изобретению представлен ниже. Дополнительные соединения, которые могут быть получены аналогичным способом, применяя общий способ J, представлены в табл. 23.

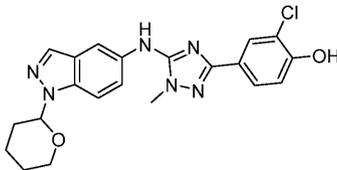
Пример 250: 2-[2-хлор-4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамид



К перемешанному раствору HCl-MeOH (1.6 M, 3 мл, 4.8 ммоль) добавляли 2-[2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамид (100 мг, 0.19 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колонки с обращенной фазой (40 г, C 18, 50% MeCN в воде) с получением целевого продукта 2-[2-хлор-4-[5-(1H-индазол-5-иламино)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамид (50 мг, 0.11 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F): 2.82 мин, m/z 440.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.5 (dd, J=8.8 Гц, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.11 (d, J=2.4 Гц, 6H).

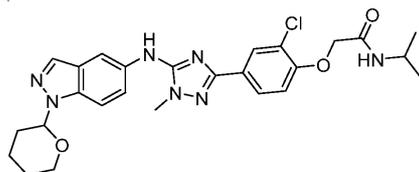
Стадия 1: 2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенол



Смесь N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (250 мг, 0.66 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (337 мг, 1.33 ммоль), карбоната калия (275 мг, 2.0 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (49 мг, 0.07 ммоль) перемешивали при 110°C в воде (4 мл) и 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенола (200 мг, 0.47 ммоль, 71% выход).

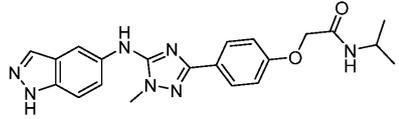
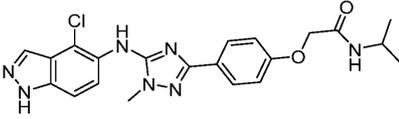
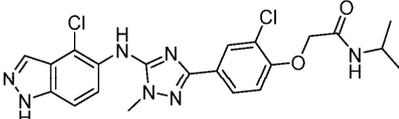
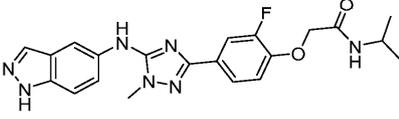
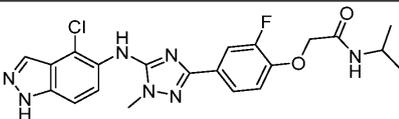
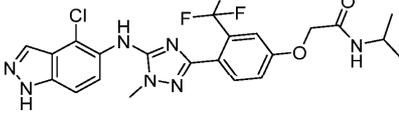
ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F): 3.10 мин, m/z 425.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-[2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамид

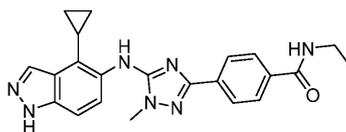


Смесь 2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенола (200 мг, 0.47 ммоль), 2-хлор-N-изопропилацетамида (96 мг, 0.71 ммоль) и карбоната калия (520 мг, 3.8 ммоль) в ацетоне (15 мл) перемешивали при 65°C в течение 36 ч. Затем фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-[2-хлор-4-[1-метил-5-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]-1,2,4-триазол-3-ил]фенокси]-N-изопропилацетамида (108 мг, 0.20 ммоль, 44% выход). ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод F): 3.76 мин, m/z 524.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Таблица 23

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
470		Метод F, 2.35 мин, m/z 406.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Гц, 3H), 7.56 (d, J=8 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.09 (d, J=7.2 Гц, 6H)
471		Метод F, 2.65 мин, m/z 440.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.61 – 7.52 (dd, J = 8.8 Гц, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Гц, 6H).
472		Метод F, 3.0 мин, m/z 474.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 1.8 Гц, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
473		Метод F, 2.62 мин, m/z 424.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.57 – 7.49 (dd, J = 8.8 Гц, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H) 1.10 (d, J = 6.8 Гц, 6H).
474		Метод F, 2.82 мин, m/z 458.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Гц, 4H), 7.05 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 (m, J = 6.8 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
475		Метод F, 2.91 мин, m/z 508.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 13.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.09-1.08 (d, J = 6.8 Гц, 6H)

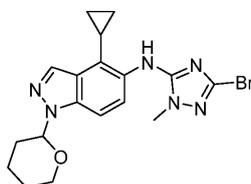
Пример 251: 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилбензамид



Хлороводород (1.65 мл, 6.6 ммоль) добавляли к раствору 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилбензамида (64 мг, 0.13 ммоль) в MeOH (2 мл). Реакцию затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и сырое вещество очищали на картридже SCX SPE. Полученный в результате продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 60-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилбензамида (14 мг, 0.035 ммоль, 26% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.91 мин, m/z 402.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 8.48 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (q, J=8.5 Гц, 4H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (q, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

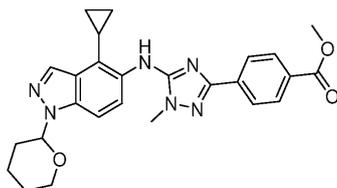
Стадия 1: N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин



К перемешанному раствору 3,5-дибром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (7.96 г, 33 ммоль) и 4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (8.5 г, 33 ммоль) в сухом THF (300 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия (1.0 М в THF) (72.7 мл, 72.7 ммоль). Реакцию затем перемешивали и оставляли нагреваться до 0°C в течение 30 мин. Смесь останавливали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (250 мл). Объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (11.05 г, 26.5 ммоль, 80% выход) в виде кремового твердого вещества.

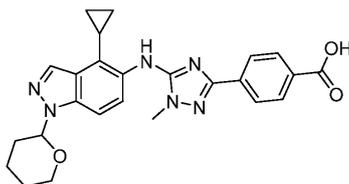
СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.65 мин, m/z 417.3/419.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоат



К перемешиваемому раствору N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (9 г, 21.6 ммоль) и 4-(метоксикарбонил)бензолбороновой кислоты (4.7 г, 25.9 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (40 мл) добавляли карбонат калия (9 г, 65 ммоль). Смесь тщательно дегазировали азотом, затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (0.88 г, 1.08 ммоль). Суспензию дегазировали в течение 5 мин и затем перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 100 мл воды и 250 мл EtOAc. Органические вещества сначала промывали 100 мл насыщенного рассола, затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением коричневого полутвердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (9.65 г, 20.4 ммоль, 95% выход) в виде кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.85 мин, m/z 473.6 [M+H]<sup>+</sup>.

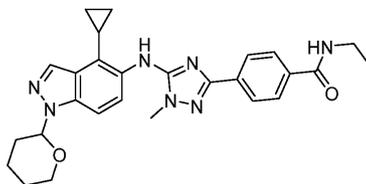
Стадия 3: 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойная кислота



Водный раствор 2 М гидроксида натрия (51 мл, 102 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии метил 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (9.65 г, 20.4 ммоль) в THF (150 мл) и MeOH (150 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

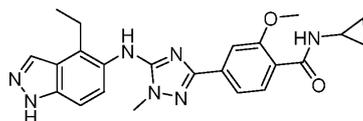
Органический растворитель удаляли под вакуумом, и водные слои разбавляли 350 мл воды, довели до pH 4 добавлением 4 М HCl и экстрагировали 500 мл DCM. Органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением кремового твердого вещества. Твердое вещество суспендировали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (8.7 г, 19 ммоль, 93% выход) в виде бледно-кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.60 мин, m/z 459.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилбензамид



Пропилфосфоновый ангидрид (0.1 мл, 0.33 ммоль) добавляли к перемешанному раствору N-диизопропилэтиламина (0.11 мл, 0.65 ммоль), этиламина в THF (2 М) (0.07 мл, 1.09 ммоль) и 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (100 мг, 0.22 ммоль) в DCM (5 мл), и реакцию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию промывали водным насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом, и высушивали с помощью фазового разделителя. Полученный в результате раствор адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 50-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилбензамида (64 мг, 0.13 ммоль, 60% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.59 мин, m/z 486.6 [M+H]<sup>+</sup>.

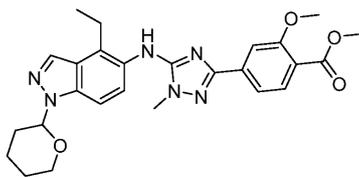
Пример 252: N-циклопропил-4-[5-[(4-этил-1Н-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензамид



Хлороводород (4.0 М в диоксане) (2.24 мл, 9.0 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору N-циклопропил-4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензамида (85 мг, 0.16 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Бледно-желтый раствор выпаривали под вакуумом и очищали с помощью картриджа SCX SPE. Полученный в результате продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, и выпаривали под вакуумом с получением N-циклопропил-4-[5-[(4-этил-1Н-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензамида (10 мг, 0.023 ммоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.19 мин, m/z 432.3 [M+H]<sup>+</sup>.

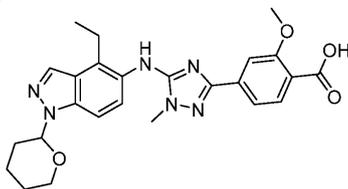
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8.7 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.5 Гц, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.49 (m, 2H).

Стадия 1: метил 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоат



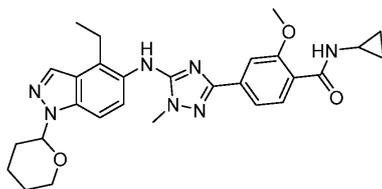
[3-Метокси-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (435 мг, 2.07 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (800 мг, 1.97 ммоль) и карбонат калия (573 мг, 4.15 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали барботированием азота. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (161 мг, 0.2 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 25-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением метил 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоата (755 мг, 1.54 ммоль, 78% выход) в виде бледно-желтой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.73 мин, m/z 491.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойная кислота, гидрохлорид



Гидроксид натрия 2.0 М (6.0 мл, 12 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии этил 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензоата (755 мг, 1.5 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом и затем растворяли в воде. pH затем доводили до 2 добавлением 2.0 М HCl, и полученное в результате твердое вещество экстрагировали EtOAc (×2). Органические вещества промывали насыщенным рассолом и высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли под вакуумом, и полученное в результате твердое вещество растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и промывали дополнительным диэтиловым эфиром с получением 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты, гидрохлорида (505 мг, 0.98 ммоль, 66% выход) в виде бежевого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.56 мин, m/z 477.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: N-циклопропил-4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензамид



К перемешанному раствору 4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (80 мг, 0.17 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.09 мл, 0.5 ммоль) и циклопропиламина (0.02 мл, 0.34 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (0.08 мл, 0.25 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч. Бледно-желтый раствор выпаривали под вакуумом на силикагеле, и сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-циклопропил-4-[5-[(4-этил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метоксибензамида (85 мг, 0.16 ммоль, 97% выход) в виде бесцветной смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.65 мин, m/z 516.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие примеры (250), описанные в табл. 24, были получены способом, аналогичным представленному в примерах 251, 252. Могут быть использованы различные реагенты сочетания, отличные от описанных на стадии 1 примера 251, такие как BOP, PyBOP, EDC/НoBT, HATU или ацилхлорид.

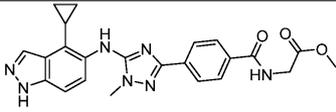
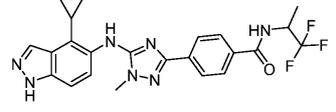
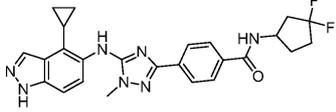
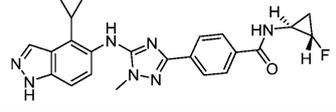
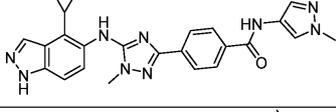
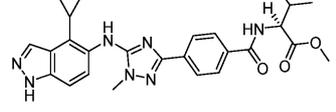
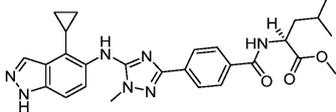
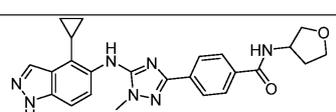
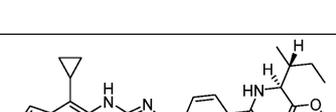
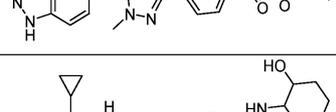
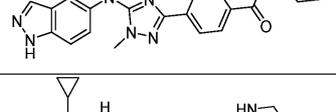
Таблица 24

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
253		Метод F, 2.39 мин, m/z 396.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.12 (t, J=6.8 Гц, 3H)
254		Метод F, 2.57 мин, m/z 430.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.2 (m, 2H), 1.1 (t, J=7.2 Гц, 3H)
255		Метод F, 2.81 мин, m/z 456.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.62 (d, J=7.2 Гц, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.73-0.7 (m, 2H), 0.6-0.57 (m, 2H)
256		Метод F, 3.07 мин, m/z 458.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)
257		Метод F, 2.90 мин, m/z 424.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)
258		Метод F, 2.60 мин, m/z 422.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.74-0.71 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H)
259		Метод F, 1.95 мин, m/z 471.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.89 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.82-7.8 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.4-4.35 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (t, J=6 Гц, 2H), 2.95 (t, J=6 Гц, 2H), 2.24 (s, 3H)
260		Метод F, 2.12 мин, m/z 445.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.0 (q, J1=8 Гц, J2=14 Гц, 4H), 7.58 (q, J1=8.4 Гц, J2=16.4 Гц, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)
261		Метод F, 3.06 мин, m/z 444.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.190 (s, 1H), 7.98 (t, 8.8 Гц, 4H), 7.77 (d, J=8 Гц, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.4 Гц, 2H), 7.1 (t, J=7.2 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H)
262		Метод F, 2.56 мин, m/z 410.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (t, J=5.6 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J=8 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Гц, 3H)
263		Метод F, 1.85 мин, m/z 437.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 9.07-9.05 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 4H), 7.59-7.54 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.4 Гц, 2H) 3.81 (m, 5H), 2.68 (s, 3H)

264		Метод F, 2.87 мин, m/z 452.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 – 7.70 (m, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.46 – 7.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.71 – 0.72 (m, 2H), 0.59 – 0.60 (m, 2H).
265		Метод F, 2.59 мин, m/z 430.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.2Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.32-3.27(m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Гц, 3H)
266		Метод F, 2.53 мин, m/z 445.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.59 (q, J1=8.8 Гц, J2=21.2 Гц, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)
267		Метод F, 1.93 мин, m/z 467.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.44 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.93 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.24 (s, 3H).
268		Метод В, 3.35 мин, m/z 450.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 9.20 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.59 – 8.54 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).
269		Метод В, 3.03 мин, m/z 408.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.1 Гц, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.58 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 0.68 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H).
270		Метод В, 3.18 мин, m/z 410.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.29 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
271		Метод F, 2.95 мин, m/z 440.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.94 (d, J=8 Гц, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 6H)
272		Метод В, 3.23 мин, m/z 432.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.06 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).
273		Метод В, 3.46 мин, m/z 446.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 4.14 – 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).
274		Метод В, 3.17 мин, m/z 476.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.77 (m, 2H)
275		Метод В, 2.51 мин, m/z 473.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.4 Гц, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.61 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)

			3H), 2.14 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 2H), 0.96 – 0.81 (m, 2H) 3 NH не наблюдались
276		Метод В, 3.38 мин, m/z 470.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.95 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.76 (m, 2H)
277		Метод В, 3.00 мин, m/z 416.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.78 (m, 2H).
278		Метод В, 3.04 мин, m/z 486.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 – 12.96 (m, 1H), 9.13 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.87 – 0.78 (m, 2H).
279		Метод В, 2.72 мин, m/z 432.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 – 12.96 (m, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 1.7 Гц, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.86 – 0.77 (m, 2H).
280		Метод В, 3.54 мин, m/z 486.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).
281		Метод В, 3.38 мин, m/z 482.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 4H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.86 – 0.79 (m, 2H).
282		Метод В, 3.28 мин, m/z 430.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 3.91 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.60 – 1.41 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 5H).
283		Метод В, 3.18 мин, m/z 428.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 4H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (t, J = 6.2 Гц, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.46 – 0.39 (m, 2H), 0.25 – 0.19 (m, 2H).
284		Метод В, 2.88 мин, m/z 468.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.1 Гц, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 5.49 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.90 – 0.78 (m, 2H).
285		Метод В, 3.31 мин, m/z 470.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.05 – 13.00 (m, 1H), 8.70 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)

286		Метод В, 2.80 мин, m/z 446.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.05 – 12.99 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.87 – 0.78 (m, 2H).
287		Метод В, 2.88 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.41 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
288		Метод В, 2.70 мин, m/z 444.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 9.1, 7.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 30.2, 5.4 Гц, 1H), 4.37 (dq, J = 43.1, 5.8 Гц, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
289		Метод В, 3.52 мин, m/z 444.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.42 – 8.26 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (q, J = 8.5 Гц, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (m, 2H).
290		Метод В, 3.07 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (q, J = 8.5 Гц, 4H), 7.49 – 7.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
251		Метод В, 2.91 мин, m/z 402.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (q, J = 8.5 Гц, 4H), 7.49 – 7.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (q, 2H под пиком воды), 2.13 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
291		Метод В, 2.41 мин, m/z 445.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.03 (br s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (d, J = 6.12 Гц, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.04 (s, 6H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
292		Метод В, 3.32 мин, m/z 430.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.80 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (q, J = 8.45 Гц, 4H), 7.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.42 Гц, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.85 Гц, 6H), 0.83 (m, 2H).
293		Метод В, 2.75 мин, m/z 444.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.40 (m, 2H), 4.75 (t, J = 5.78 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (d, J = 5.87 Гц, 2H), 2.14 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).
294		Метод В, 3.10 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).
295		Метод В, 3.10 мин, m/z 416.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 4H), 7.47 – 7.28 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H).

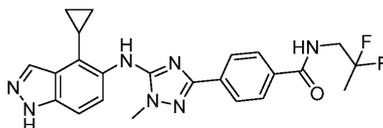
296		Метод В, 2.88 мин, m/z 446.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (q, J = 8.6 Гц, 4H), 7.42 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.01 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
297		Метод В, 3.43 мин, m/z 470.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.72 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.01 Гц, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
298		Метод В, 3.37 мин, m/z 478.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (q, J = 8.42 Гц, 4H), 7.40 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
299		Метод В, 2.93 мин, m/z 432.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.57 (d, J = 3.84 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (q, J = 7.70 Гц, 4H), 7.40 (q, J = 7.51 Гц, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).
300		Метод В, 2.91 мин, m/z 454.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (q, J = 7.63 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).
301		Метод В, 3.43 мин, m/z 488.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.90 (s, 4H), 7.43 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H).
302		Метод В, 3.64 мин, m/z 502.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.93-7.87 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H).
303		Метод В, 2.84 мин, m/z 444.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H).
304		Метод В, 3.64 мин, m/z 502.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.93-7.87 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.80 Гц, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.85-0.81 (m, 2H).
305		Метод В, 3.02 мин, m/z 472.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.90-7.85 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.60 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 4H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H).
306		Метод В, 2.56 мин, m/z 431.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 4H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 3.81 (d, J = 5.0 Гц, 5H), 2.14 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 0.98 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 0.83 (d, J = 4.5 Гц, 2H).

307		Метод В, 2.87 мин, m/z 511.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.40 (q, J = 10.1, 9.4 Гц, 4H), 7.32 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.17 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 4.50 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 4.10 (q, J = 5.2 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H).
308		Метод В, 3.14 мин, m/z 472.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.06 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H). 3 NH не наблюдались.
309		Метод В, 3.23 мин, m/z 474.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 10.7, 6.0 Гц, 1H), 3.32 (dd, J = 10.7, 6.0 Гц, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.80-0.74 (m, 2H). 3 NH не наблюдались.
310		Метод В, 2.86 мин, m/z 446.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 10.8, 6.0 Гц, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8, 6.0 Гц, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.82-0.77 (m, 2H) 3 NH не наблюдались
311		Метод В, 3.07 мин, m/z 486.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.92 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.41 (m, 2H), 5.17 (t, J = 6.02 Гц, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).
312		Метод В, 3.17 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.28 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.04 Гц, 3H), 0.95 (m, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.48 (m, 1H)
313		Метод В, 3.14 мин, m/z 420.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
314		Метод В, 3.37 мин, m/z 434.6 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
252		Метод В, 3.19 мин, m/z 432.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.74 – 0.64 (m, 2H), 0.58 – 0.49 (m, 2H).
315		Метод В, 2.46 мин, m/z 461.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 1.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 5H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3H). 3 NH не наблюдались

316		Метод В, 3.45 мин, m/z 474.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
317		Метод В, 2.96 мин, m/z 426.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.37 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.28 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 6.12 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.93 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
318		Метод В, 3.00 мин, m/z 404.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.20 (d, J = 40.7 Гц, 2H), 7.84 (s, 4H), 7.38 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
319		Метод В, 3.29 мин, m/z 466.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.34 – 8.07 (m, 2H), 7.95 – 7.76 (m, 4H), 7.47 – 7.18 (m, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.5 Гц, 3H). 2H не наблюдались
320		Метод В, 3.23 мин, m/z 418.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.45 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Гц, 4H), 7.37 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.93 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
321		Метод В, 3.43 мин, m/z 432.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.08 – 12.97 (m, 1H), 8.34 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.1 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.93 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.89 (s, 9H).
322		Метод В, 3.35 мин, m/z 458.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.89 (s, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.93 – 4.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
323		Метод В, 2.81 мин, m/z 390.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.92 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.20 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
324		Метод F, 2.22 мин, m/z 362.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8 Гц, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
325		Метод F, 2.39 мин, m/z 396.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
326		Метод F, 2.41 мин, m/z 380.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
327		Метод F, 2.44 мин, m/z 396.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.4, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Гц, 3H)

328		Метод В, 2.32 мин, m/z 447.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
329		Метод В, 2.34 мин, m/z 449.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04 – 12.99 (m, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 2H), 8.13 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 5H), 2.24 (s, 6H)
330		Метод В, 3.19 мин, m/z 447.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.51 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.71 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 4.13 (m, 6.4 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).
331		Метод В, 3.05 мин, m/z 407.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.51 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
332		Метод В, 2.87 мин, m/z 405.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.51 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 4.1 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 0.76 – 0.64 (m, 2H), 0.61 – 0.52 (m, 2H).
333		Метод В, 3.01 мин, m/z 418.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.74 – 0.64 (m, 2H), 0.59 – 0.50 (m, 2H)
334		Метод В, 3.18 мин, m/z 420.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Гц, 6H)
335		Метод В, 3.33 мин, m/z 460.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
336		Метод В, 3.53 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.8, 1.1 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).
337		Метод В, 3.66 мин, m/z 514.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 – 12.98 (m, 1H), 8.97 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.12 – 0.97 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).
338		Метод В, 3.19 мин, m/z 452.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.84 (t, J = 6.32 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.41 (q, J = 7.58 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
339		Метод В, 2.98 мин, m/z 454.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.60 Гц, 2H), 7.91 (d, J = 8.60 Гц, 2H), 7.60 (d, J = 2.20 Гц, 1H), 7.42 (q, J = 9.39 Гц, 2H), 6.59 (d, J = 2.20 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

Пример 338: 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2-дифторпропил)бензамид

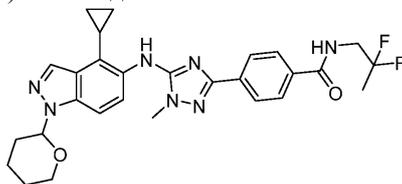


В 100-мл круглодонную колбу загружали 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2-дифторпропил)бензамид (37 мг, 0.07 ммоль) и MeOH (2 мл). К раствору добавляли хлороводород 4 н. в диоксане (0.87 мл, 3.5 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и затем очищали с помощью картриджа SCX SPE. Полученный в результате продукт выпаривали под вакуумом, в DCM и MeOH, промывали рассолом и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и ацетонитриле (9:1) и высушивали сублимацией на протяжении ночи с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2-дифторпропил)бензамида (23.9 мг, 0.05

ммоль, 76% выход) в виде белого порошка. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод В): 3.19 мин,  $m/z$  452.4  $[M+H]^+$ .

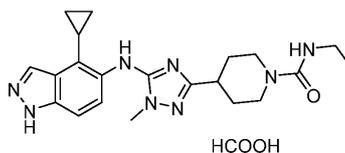
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 8.84 (t,  $J=6.32$  Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.41 (q,  $J=7.58$  Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.62 (t,  $J=19.01$  Гц, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

Стадия 1: 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2-дифторпропил)бензамид



В 50-мл круглодонную колбу загружали 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойную кислоту (300 мг, 0.65 ммоль), DCM (6 мл) и DMF (0.03 мл). Медленно добавляли оксалилхлорид (0.08 мл, 0.98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Раствор затем добавляли пробирку в карусельном штативе с 2,2-дифтор-1-пропанамин гидрохлоридом (30 мг, 0.23 ммоль), DCM (2 мл) и триэтиламино (0.15 мл, 1.09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM и выпаривали на силикагеле. Соединение затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2-дифторпропил)бензамида (37 мг, 0.07 ммоль, 31% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.69 мин,  $m/z$  536.5  $[M+H]^+$ .

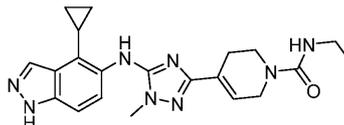
Пример 340: 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилпиперидин-1-карбоксамид



Палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухой (2.4 мг, 0.02 ммоль) добавляли к 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамиду (90 мг, 0.22 ммоль) в EtOH (5 мл) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Добавляли дополнительный палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухой (2.4 мг, 0.02 ммоль), с 6 каплями 1 М HCl в MeOH, и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Добавляли дополнительный палладий, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухой (2.4 мг, 0.02 ммоль) с 6 каплями 4 н. HCl в 1,4-диоксане, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой Целита<sup>TM</sup> и промывали MeOH. Растворители выпаривали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 10% MeOH в EtOAc с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этилпиперидин-1-карбоксамид (53 мг, 0.12 ммоль, 53% выход) в виде кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод В): 2.32 мин,  $m/z$  409.3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12.95 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.99 (m, 5H), 0.77 (m, 2H).

Пример 341 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид

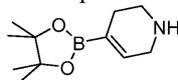


4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (1.25 мл, 4.99 ммоль) добавляли к раствору 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид (245.0 мг, 0.5000 ммоль) в MeOH (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, концентрировали под пониженным давлением. Дополнительной очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 10% MeOH в EtOAc получали 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид (129 мг, 0.31 ммоль, 61% выход) в виде кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод В): 2.59 мин,  $m/z$  407.3  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1), 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.73 (t,  $J=5.3$  Гц, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.87 (d,  $J=3.1$  Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (t,  $J=5.6$  Гц, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.01 (t,  $J=7.1$  Гц, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

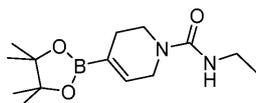
Стадия 1: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин



К N-Вос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты пинаколовому эфиру (0.5 г, 1.6 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1.2 мл, 16.2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч.

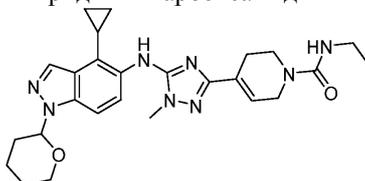
Растворитель удаляли под вакуумом. Дополнительный DCM добавляли, и реакцию снова выпаривали под вакуумом с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин 2,2,2-трифторуксусной кислоты, соли (637 мг, 1.46 ммоль, 90% выход). СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.03 мин,  $m/z$  210.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Стадия 2: N-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид



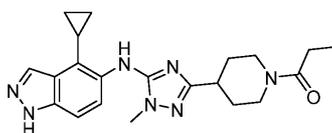
Раствор этилизоцианата (0.11 мл, 1.43 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям в течение 15 мин к энергично перемешиваемому раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-ди-трифторуксусной кислоты, соль (627 мг, 1.43 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1.25 мл, 7.2 ммоль) в воде (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Хлорид натрия (7.0 г) добавляли к реакционной смеси, и органическую фазу разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали DCM (3x75 мл). Сырое вещество затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-6% MeOH в EtOAc, с получением N-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид (251 мг, 0.78 ммоль, 54% выход). СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.48 мин,  $m/z$  281 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Стадия 3: 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид



Смесь N-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид (219 мг, 0.7800 ммоль), N-(5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (стадия 1 в примере 251) (217 мг, 0.52 ммоль) и карбоната калия (144 мг, 1.04 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (3:1, 8 мл) дегазировали барботированием азотом в течение 15 мин. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (11) дихлорид дихлорметан (42 мг, 0.05 ммоль), и смесь снова дегазировали барботированием азотом в течение 15 мин. Смесь затем нагревали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 90 мин. Смесь фильтровали через слой Целита®. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Добавляли воду к фильтрату, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали водой, расолом, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и затем концентрировали под пониженным давлением. Дополнительной очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии получали 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-этил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксамид (256 мг, 0.50 ммоль, 96% выход). СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод А): 1.45 мин,  $m/z$  491 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (96%).

Пример 342: 1-[4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-1-пиперидил]пропан-1-он



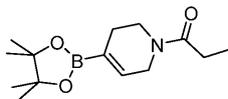
НСООН

Следуя экспериментальному способу, описанному для примера 340, пример 342 синтезировали аналогичным способом. СВЭЖХ-МС ( $\text{ES}^+$ , Метод В): 2.42 мин,  $m/z$  394.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.29 (d,  $J=13.4$  Гц,

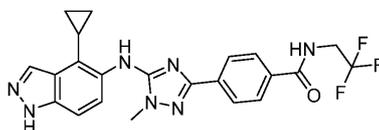
1H), 3.80 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.29 (q, J=7.4 Гц, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

Промежуточное соединение 88: 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]пропан-1-он



Пропилфосфоновый ангидрид (0.21 мл, 0.72 ммоль) добавляли к 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропирдину; 2,2,2-трифторуксусной кислоте (209 мг, 0.48 ммоль), N,N-диизопропилэтиламину (0.42 мл, 2.4 ммоль) и пропионовой кислоте (пропановой кислоте) (0.04 мл, 0.48 ммоль) в THF (1.6 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом, остаток переносили в EtOAc (20 мл), и органические вещества промывали 20 мл воды и 10 мл насыщенного раствора рассола. Органические вещества затем разделяли, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали под вакуумом. Сырое вещество затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]пропан-1-она (152 мг, 0.41 ммоль, 86% выход). СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.57 мин, m/z 266 [M+H]<sup>+</sup>.

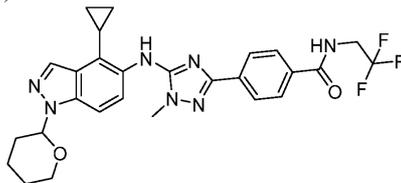
Пример 343: 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Хлороводород (4.0 М в диоксане) (2.6 мл, 10.4 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (104 мг, 0.19 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Бледно-желтый раствор концентрировали под пониженным давлением, и сырой остаток очищали с помощью картриджа SCX SPE. Полученный в результате продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире. Продукт затем высушивали лиофилизацией на протяжении ночи из ацетонитрила/воды с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (57 мг, 0.124 ммоль, 66% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.31 мин, m/z 456.4 [M+H]<sup>+</sup>.

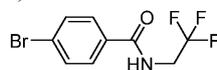
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 2H).

Стадия 1: 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Карбонат калия (56 мг, 0.4 ммоль), N-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (80 мг, 0.19 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (69 мг, 0.21 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали барботированием азота. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (16 мг, 0.02 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакцию выпаривали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (104 мг, 0.19 ммоль, 99% выход) в виде бледно-желтой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.76 мин, m/z 540.5 [M+H]<sup>+</sup>.

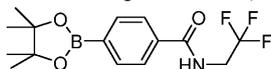
Стадия 2: 4-бром-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



К перемешанному раствору трифторэтиламина (1.5 мл, 18.7 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (4.9 мл, 28 ммоль) и 4-бромбензойной кислоты (1.88 г, 9.35 ммоль) в THF (50 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (8.35 мл, 14 ммоль), и раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Бледно-желтый раствор выпаривали под вакуумом и растворяли в EtOAc. Органические вещества

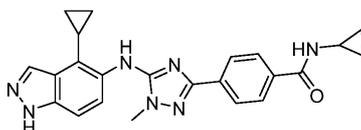
промывали водой (×2), насыщенным раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 4-бром-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (2.62 г, 9.3 ммоль, 99% выход) в виде кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.65 мин,  $m/z$  283.9  $[M+H]^+$ .

Стадия 3: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



4-Бром-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (2610 мг, 9.25 ммоль) добавляли к перемешанной смеси бис(пинаколато)диборона (2.82 г, 11.1 ммоль), ацетата калия (2.72 г, 27.8 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) при комнатной температуре. Реакцию дегазировали, продували азотом и добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (755 мг, 0.93 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией. Реакцию закрывали и перемешивали при  $85^\circ C$  в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc (50 мл), полученную в результате суспензию загружали на силикагель, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 10-50% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (2.68 г, 8.14 ммоль, 88% выход) в виде бледно-желтого/кремового твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А), 1.82 мин,  $m/z$  330  $[M+H]^+$ .

Пример 344: N-циклопропил-4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамид



Хлороводород (4.0 М в диоксане) (2.1 мл, 8.5 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору N-циклопропил-4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамида (78 мг, 0.16 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Бледно-желтый раствор концентрировали под пониженным давлением, и сырой остаток очищали с помощью картриджа SCX SPE. Полученный в результате раствор выпаривали под вакуумом на силикагеле, и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире. Продукт высушивали лиофилизацией из ацетонитрила/воды на протяжении ночи с получением N-циклопропил-4-[5-[(4-циклопропил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамида (40 мг, 0.096 ммоль, 61% выход) в виде белого твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 2.95 мин,  $m/z$  414.3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=4.2$  Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).

Стадия 1: N-циклопропил-4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамид



Карбонат калия (83 мг, 0.6 ммоль), N-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (56 мг, 0.19 ммоль) и N-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин (82 мг, 0.19 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь полностью дегазировали барботированием азота. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (23 мг, 0.03 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и затем реакцию нагревали до  $90^\circ C$  в течение 18 ч. Реакцию выпаривали на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением N-циклопропил-4-[5-[(4-циклопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамида (78 мг, 0.16 ммоль, 80% выход) в виде бледно-желтой сухой пленки. ЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.60 мин,  $m/z$  498.6  $[M+H]^+$ .

Соединения, полученные способом, аналогичным описанному выше, приведены ниже в табл. 25.

Таблица 25

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
345		Метод F, 2.76 мин, m/z 464.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.5 (t, J=5.6 Гц, 1H), 8.1-8.08 (m, 3H), 7.6-7.5 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.27-3.2 (m, 2H), 1.09 (t, J=7.2 Гц, 3H)
346		Метод F, 2.44 мин, m/z 410.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.60-7.54 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 7.31-7.29 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
347		Метод F, 2.21 мин, m/z 426.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.6, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
348		Метод F, 3.24 мин, m/z 508.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.18-7.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.09-1.07 (d, J=6.8 Гц, 6H)
349		Метод F, 2.80 мин, m/z 465.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.93 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.6 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.1 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.07 (d, J=6.4 Гц, 6H)
350		Метод F, 2.83 мин, m/z 454.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Гц, 6H)
351		Метод F, 2.74 мин, m/z 465.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.5 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.31 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.98-3.9 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Гц, 6H)
352		Метод F, 2.77 мин, m/z 474.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7, 2.4 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
353		Метод F, 2.39 мин, m/z 470.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.34 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.54-6.52 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.10-1.083 (d, J = 6.8 Гц, 6H)
354		Метод F, 2.80 мин, m/z 454.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.34 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, J=8.0, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.4, 1H), 7.62-7.59 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53-7.50 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79-6.76 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.07 (s, 6H)
355		Метод F, 2.64 мин, m/z 458.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.72 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.87 (d, J=14.0 Гц, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.8 Гц, 6H)

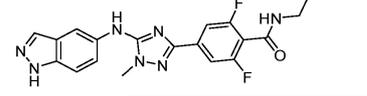
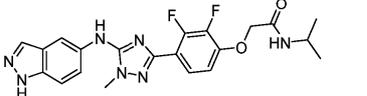
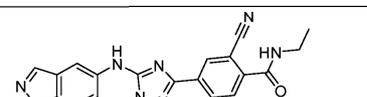
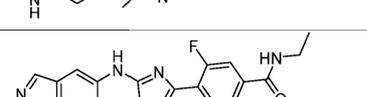
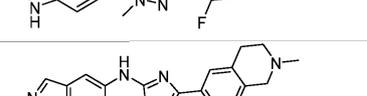
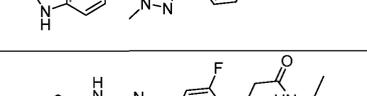
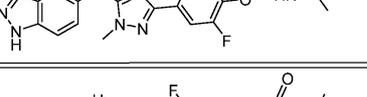
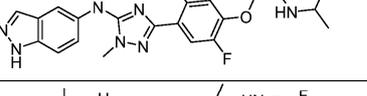
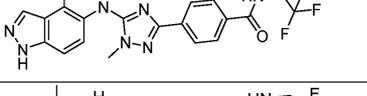
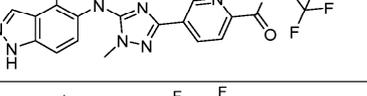
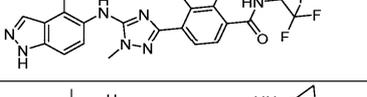
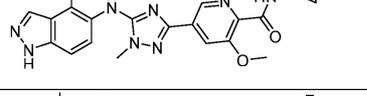
356		Метод F, 2.45 мин, m/z 414.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Гц, 3H)
357		Метод F, 2.77 мин, m/z 464.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (bs, 1H), 8.78 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H) 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 1.14 (t, 3H)
358		Метод F, 2.48 мин, m/z 421.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Гц, 2H), 8.15 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J=8 Гц, 1H), 7.58 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.2 Гц, 3H).
359		Метод F, 2.65 мин, m/z 432.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.91 (d, J=8 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H)
360		Метод F, 2.85 мин, m/z 432.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.53 (dd, J=10.4 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H)
361		Метод F, 2.81 мин, m/z 432.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.70 (t, J=5.6 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (q, J=20.0 Гц, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2 Гц, 3H)
362		Метод F, 2.97 мин, m/z 476.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.89 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Гц, 6H)
363		Метод В, 3.21 мин, m/z 549.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J=8 Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H).
364		Метод В, 2.82 мин, m/z 394.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.84 (d, J=8.16 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.48 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (q, J=8.07 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.91 (m, 2H).
365		Метод В, 2.66 мин, m/z 503.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 4.68-4.50 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.06 (q, J=14.3 Гц, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1 NH не наблюдался
366		Метод В, 3.34 мин, m/z 464.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.97 (t, J=6.4Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.4Гц, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
367		Метод F, 1.88 мин, m/z 394.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.04 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.81 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.58 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.32 (s, 3H)

368		Метод F, 3.09 мин, m/z 476.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.57 (q, J = 19.6 Гц, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
369		Метод F, 2.85 мин, m/z 476 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.07 (d, J=6.4 Гц, 6H)
370		Метод F, 2.70 мин, m/z 397.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (s, 1H), 9.03 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.3 (dd, J=8.0 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.58 (q, J1=7.2 Гц, J2=14.0 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 2H), 1.1 (t, J=7.2 Гц, 3H)
371		Метод F, 3.25 мин, m/z 464.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.21 (d, J=8 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.78-3.75 (m, 5H), 1.22 (s, 9H), 2.82 (m, 2H)
372		Метод F, 3.50 мин, m/z 462.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.06 (d, J=8 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.82 (t, J = 5.6 Гц, 2H).
373		Метод F, 2.94 мин, m/z 447.0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 10.78 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 9.74 (m, 1H), 9.05 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
374		Метод A, 1.66 мин, m/z 528.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39-8.29 (bs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.18-7.01 (bs, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)
375		Метод B, 3.35 мин, m/z 419.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 2H).
376		Метод B, 3.26 мин, m/z 555.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.43-7.22 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H).
377		Метод B, 2.87 мин, m/z 400.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 8.08 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8.08 Гц, 1.46 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (q, J = 7.21 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.72 Гц, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
343		Метод B, 3.31 мин, m/z 456.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 2H)
378		Метод B, 3.50 мин, m/z 457.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 9.34 (t, J = 6.7 Гц, 1H), 9.07 (dd, J = 0.9, 2.1 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 2.1, 8.0 Гц, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).

379		Метод В, 2.86 мин, m/z 445.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.55 – 0.49 (m, 2H).
380		Метод В, 3.15 мин, m/z 432.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), 0.68 (td, J = 7.1, 4.7 Гц, 2H), 0.56 – 0.50 (m, 2H).
381		Метод В, 3.09 мин, m/z 387.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, J = 14.7 Гц, 3H), 7.83 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.99 – 0.91 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
344		Метод В, 2.95 мин, m/z 414.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).
382		Метод В, 2.08 мин, m/z 350.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (s, 1H), 8.17 – 8.00 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.83 – 0.73 (m, 2H).
383		Метод В, 3.15 мин, m/z 444.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 0.59 – 0.50 (m, 2H).
384		Метод В, 2.67 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.20 Гц, 2H), 7.40 (q, J = 8.91 Гц, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). 2 Н не наблюдались
385		Метод В, 2.85 мин, m/z 438.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10 (br. d., J = 0.6 Гц, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 4.17 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H). 2 NH не наблюдались.
386		Метод В, 2.85 мин, m/z 456.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.32 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.20 Гц, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.24 Гц, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.81 (m, 2H). 1 NH не наблюдался
387		Метод В, 3.12 мин, m/z 420.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.06, 1.42 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 7.72 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 11.58, 1.30 Гц, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.18 Гц, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
388		Метод В, 2.50 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.42 Гц, 2H), 7.40 (m, 4H), 6.06 (t, J = 55.75 Гц, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.98 (m, 5H), 0.81 (m, 2H) 1 NH не наблюдался
389		Метод В, 2.32 мин, m/z 386.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0 Гц, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (t,

			$J = 5.9$ Гц, 2H), 2.70 (t, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.11 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H). 1 NH не наблюдался
390		Метод В, 2.90 мин, m/z 408.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 3H), 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.9$ Гц, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).
391		Метод В, 3.10 мин, m/z 442.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.63 (s, 0.87H), 4.59 (s, 1.13H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 5.7$ Гц, 1.16H), 2.75 (t, $J = 5.7$ Гц, 0.84H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H). рогамеры
392		Метод В, 2.24 мин, m/z 332.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 6.04, 1.50$ Гц, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 6.04, 1.50$ Гц, 2H), 7.40 (dd, $J = 11.0, 8.86$ Гц, 2H), 3.82 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).
341		Метод В, 2.59 мин, m/z 407.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 5.3$ Гц, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 3.1$ Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).
393		Метод В, 2.69 мин, m/z 392.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.33 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dt, $J = 19.6, 5.5$ Гц, 2H), 2.33 (m, 5H), 0.97 (m, 5H), 0.77 (m, 2H).
394		Метод F, 2.24 мин, m/z 376.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H)
395		Метод F, 2.03 мин, m/z 392.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H)
396		Метод F, 2.63 мин, m/z 420.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Гц, 6H)
397		Метод F, 3.04 мин, m/z 474.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.67-7.65 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.24-7.22 (d, $J = 8.8, 1H$ ), 4.67 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.11-1.09 (d, $J = 6.8$ Гц, 6H)
398		Метод F, 2.56 мин, m/z 430.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H)
399		Метод F, 2.33 мин, m/z 376.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.0-7.99 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.5 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.3-3.26 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H)

400		Метод F, 2.70 мин, m/z 431.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.58 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 6H)
401		Метод F, 2.60 мин, m/z 420.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.0, 1H), 7.85-7.83 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.58-7.56 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.50-7.48 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.87-6.84 (d, J=12.0, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.11-1.09(d, J=6.8, 6H)
402		Метод F, 2.70 мин, m/z 474.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.87 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.11-1.10 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
403		Метод F, 2.55 мин, m/z 431.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.88 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05(d, J=8.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J=2.8 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.0-3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.1 (d, J=6.4 Гц, 6H)
404		Метод F, 2.18 мин, m/z 436.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.12-1.10 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
405		Метод F, 2.52 мин, m/z 424.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.92 (d, J=10.4Гц, 1H), 7.90-7.88(d, J=5.2 Гц, 1H), 7.57-7.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.91-6.90 (d, J=4.4Гц, 1H), 6.88(s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96(s, 1H), 3.79(s, 3H), 1.11-1.09(d, J = 6.4Гц, 6H)
406		Метод F, 2.27 мин, m/z 380.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.6, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (t, J = 8.0, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
407		Метод F, 2.63 мин, m/z 440.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.03 - 7.90(m, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 1.9 Гц, 1H), 4.53(s, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.80(s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
408		Метод F, 2.61 мин, m/z 430.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H) 3.84 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H)
409		Метод F, 2.66 мин, m/z 398.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (t, J=5.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.59 (dd, J=8 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=8.8 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H)

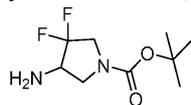
410		Метод F, 2.63 мин, m/z 398.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
411		Метод F, 2.8 мин, m/z 442.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.0-7.96 (m, 2H), 7.72 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 6.98 (t, J=8 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 6H)
412		Метод F, 2.33 мин, m/z 387.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.93 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, J=8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, J=8 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.19 (t, J=6.8 Гц, 3H)
413		Метод F, 2.60 мин, m/z 398.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Гц, 3H)
414		Метод F, 1.70 мин, m/z 360.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 2.35 (s, 3H)
415		Метод F, 2.90 мин, m/z 442.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.63-7.49 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
416		Метод F, 2.74 мин, m/z 442.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.89 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 11.9, 6.9 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.9, 7.1 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.6 Гц, 6H)
417		Метод В, 3.12 мин, m/z 444.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.95 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
418		Метод F, 2.89 мин, m/z 431.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 9.34 (t, J=6.4 Гц, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.3-8.28 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.35 (q, J=8.8 Гц, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
419		Метод F, 3.02 мин, m/z 466.1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 9.15 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
420		Метод В, 2.64 мин, m/z 419.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.50 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.34 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.52 (m, 2H). 1 NH не наблюдался
421		Метод В, 3.03 мин, m/z 430.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.36 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

422		Метод В, 2.46 мин, m/z 402.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.24 Гц, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). 2 NH не наблюдались
423		Метод В, 3.18 мин, m/z 444.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 4H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
424		Метод В, 3.22 мин, m/z 458.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 6.13 – 6.02 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.04 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3H).
425		Метод В, 3.33 мин, m/z 458.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1H), 9.08 (t, J = 6.29 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 17.84 Гц, 2H), 7.87 (s, 4H), 7.37 (d, J = 8.56 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 8.68 Гц, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (квинтет, J = 7.03 Гц, 1H), 1.39 (d, J = 7.09 Гц, 6H).
426		Метод В, 2.78 мин, m/z 388.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
427		Метод В, 3.11 мин, m/z 430.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.50 (s, 1H), 9.14 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 0.7 Гц, 1H), 4.11 (m, 6.5 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
428		Метод В, 3.32 мин, m/z 434.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.42 (s, 1H), 9.19 – 9.08 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.1 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 4.12 (m, 6.2 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H).
429		Метод В, 3.61 мин, m/z 480.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.16 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.71 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 3H), 7.56 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).
430		Метод В, 3.39 мин, m/z 450.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.17 (s, 1H), 9.15 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 8.16 (dd, J = 2.1, 0.8 Гц, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 9.1, 2.1 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 0.7 Гц, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).
431		Метод В, 2.98 мин, m/z 450.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 1.5 Гц, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H)
432		Метод В, 3.64 мин, m/z 438.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.46 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).
433		Метод В, 2.89 мин, m/z 437.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.53 (dt, J = 3.9, 1.8 Гц, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

434		Метод В, 2.60 мин, m/z 569.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (t, J = 4.4 Гц, 4H), 2.80 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
435		Метод В, 3.98 мин, m/z 506.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.94 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.99 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
436		Метод В, 3.78 мин, m/z 512.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.96 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 0.94 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
437		Метод В, 4.10 мин, m/z 522.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.65 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 4.16-4.05 (m, 2H), 4.01 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
438		Метод В, 3.61 мин, m/z 500.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 9.12 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (q, J = 8.4 Гц, 4H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
439		Метод В, 3.79 мин, m/z 530.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).
440		Метод В, 3.30 мин, m/z 458.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03-12.98 (m, 1H), 8.47 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.36 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.78 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H).
441		Метод В, 3.70 мин, m/z 500.6 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 4.28-4.02 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.82 (td, J = 6.1, 4.2 Гц, 2H).
442		Метод В, 2.61 мин, m/z 525.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.24 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 0.93 (m, 2H), 0.80 (m, 2H). 1 NH не наблюдался
443		Метод В, 2.58 мин, m/z 499.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.10 (t, J = 6.24 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (q, J = 8.60 Гц, 4H), 7.53 (d, J = 9.05 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.83 (m, 2H). 1 NH не наблюдался

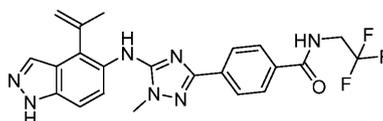
444		Метод В, 3.34 мин, m/z 500.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (s, 1H), 9.12 (t, J = 6.41 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.92 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 3.91 Гц, 1H), 4.15 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.04 Гц, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
445		Метод В, 2.63 мин, m/z 533.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
446		Метод В, 2.54 мин, m/z 535.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 7.00 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.09 (d, 7.6 Гц, 6H).
447		Метод В, 3.19 мин, m/z 480.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
448		Метод В, 3.52 мин, m/z 504.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
449		Метод В, 3.69 мин, m/z 488.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.65 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
450		Метод В, 3.29 мин, m/z 478.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 - 12.97 (m, 1H), 8.13 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.08 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
451		Метод В, 3.73 мин, m/z 486.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 - 13.00 (m, 1H), 8.92 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.29 - 8.08 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.95 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (m, 6.9 Гц, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
452		Метод В, 3.49 мин, m/z 492.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 - 3.96 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 0.95 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
453		Метод В, 3.34 мин, m/z 474.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 9.11 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6, 0.8 Гц, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
454		Метод В, 3.38 мин, m/z 488.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.04 - 12.98 (m, 1H), 8.96 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6, 0.9 Гц, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.34 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
455		Метод В, 3.87 мин, m/z 502.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 - 13.00 (m, 1H), 8.64 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.97 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
456		Метод В, 3.54 мин, m/z 486.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.65 (br t, J = 6.48 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.92 Гц, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).
457		Метод В, 3.47 мин, m/z 474.5 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.65 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 118: трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфониокси)пирролидин-1-карбоксилат (1500 мг, 4.22 ммоль), полученный, следуя примеру 160, WO2017103611, растворяли в DMF (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере N<sub>2</sub>. Тетрабутиламмоний азид (1200 мг, 4.22 ммоль) в DMF (20 мл) медленно добавляли в течение 15 мин через капельную воронку. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане, оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (×2) и рассолом (×2). Органическую фазу высушивали с помощью фазового разделителя и откачивали до вакуума/продували N<sub>2</sub> (3 раза) с последующим добавлением палладия, 10 мас.% на порошкообразном углеродном носителе, сухого (150 мг, 1.4 ммоль). Затем проводили 3 цикла откачивания до вакуума/продувания H<sub>2</sub>, и реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи в атмосфере водорода. Сырое вещество фильтровали через слой Целита™, и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в DCM, с получением трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (934 мг, 4.2 ммоль, 99% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А), 1.04 мин, m/z 167.0 [M-(tBu)+H]<sup>+</sup>.

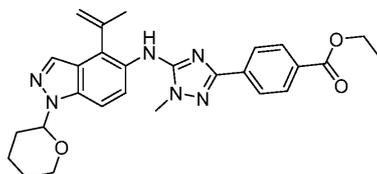
Пример 458: 4-[5-[(4-изопропенил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Хлороводород (4.0 М в диоксане) (2.2 мл, 8.8 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (64 мг, 0.12 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом и очищали с помощью картриджа SCX SPE. Полученный в результате продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-70% EtOAc в петролейном эфире, с получением продукта в виде бледно-желтой смолы. Это вещество растворяли в 1.5 мл CH<sub>3</sub>CN и разбавляли ~5 мл воды. Образец затем высушивали лиофилизацией с получением 4-[5-[(4-изопропенил-1H-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (27 мг, 0.06 ммоль, 47% выход) в виде бледно-желтого порошкообразного твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 3.32 мин, m/z 456.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 9.10 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.33 (q, J=1.7 Гц, 1H), 5.11 (dd, J=2.2, 1.1 Гц, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.10 (d, J=1.2 Гц, 3H).

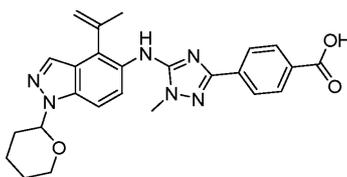
Стадия 1: этил 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоат



Этил 4-[5-[(4-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоат (166 мг, 0.35 ммоль), изопропенилтрифторборат калия (56 мг, 0.38 ммоль) и карбонат цезия (450 мг, 1.38 ммоль) растворяли/суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) и полностью дегазировали, барботируя азотом.

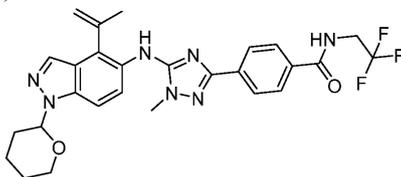
Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (23 мг, 0.03 ммоль) с последующей дополнительной дегазацией, и реакцию нагревали до 100°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали и удаляли воду с помощью пипетки. Органические вещества адсорбировали на силикагеле, и соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 25-80% EtOAc в петролейном эфире, с получением этил 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (149 мг, 0.30 ммоль, 89% выход) в виде желтой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.96 мин, m/z 487.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойная кислота



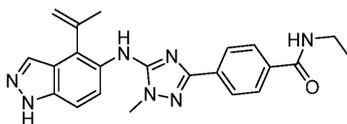
Гидроксид натрия (1.22 мл, 2.45 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии этил 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензоата (149 мг, 0.31 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Реакция приобрела желтый цвет, и твердые вещества растворились. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом и затем суспендировали в воде. pH довели до 2 добавлением 2.0 М HCl, и твердое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество экстрагировали EtOAc (×2). Органические вещества затем промывали насыщенным рассолом и высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (128 мг, 0.28 ммоль, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.63 мин, m/z 459.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



К перемешанному раствору 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензойной кислоты (64 мг, 0.14 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.07 мл, 0.42 ммоль) и трифторэтиламина (21 мг, 0.21 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (0.12 мл, 0.21 ммоль), и раствор перемешивали в течение 16 ч. Бледно-желтый раствор выпаривали под вакуумом на силикагеле, и сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-[5-[(4-изопропенил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (64 мг, 0.12 ммоль, 85% выход) в виде бледно-желтой смолы. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.75 мин, m/z 540.6 [M+H]<sup>+</sup>.

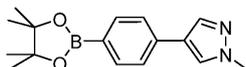
Пример 459: N-этил-4-[5-[(4-изопропенил-1Н-индазол-5-ил)амино]-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]бензамид



СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод В): 2.96 мин, m/z 402.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.15 (bs, 1H), 8.49 (t, J=5.6 Гц, 2H), 7.97 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 4H), 7.50 (dd, J=8.8, 1.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.34 (t, J=1.9 Гц, 1H), 5.12 (dd, J=2.2, 1.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Гц, 3H).

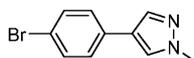
1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол



Ацетат калия (199 мг, 2.0 ммоль), бис(пинаколато)диборон (257 мг, 1.0 ммоль) и 4-(4-бромфенил)-1-метилпиразол (160 мг, 0.67 ммоль) перемешивали в DMF (1 мл) и MeCN (4 мл), и смесь дегазировали N<sub>2</sub>.

Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) хлорид дихлорметан (55 мг, 0.07 ммоль), и смесь нагревали в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразола (163 мг, 0.57 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.79 мин, m/z 285.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 1: 4-(4-бромфенил)-1-метилпиразол



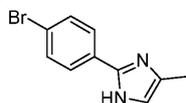
1-Метилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (300 мг, 1.44 ммоль), 1,4-дибромбензол (0.2 мл, 1.6 ммоль) и карбонат калия (399 мг, 2.9 ммоль) перемешивали в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4

мл), и смесь дегазировали  $N_2$ . Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (167 мг, 0.14 ммоль), и пробирку герметично закрывали и нагревали при  $80^\circ C$  в течение 18 ч. Реакционную смесь сразу выпаривали под вакуумом на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-40% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-(4-бромфенил)-1-метилпиразола (160 мг, 0.67 ммоль, 47% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.66 мин,  $m/z$  237.1  $[M+H]^+$ .

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным способом.

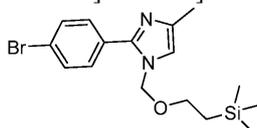
Наименование	Структура	Анализ
1-метил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол		Метод А, 1.85 мин, $m/z$ 285.3 $[M+H]^+$
1-метил-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол		Метод А, 1.85 мин, $m/z$ 285.3 $[M+H]^+$
2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1H-имидазол		Метод А, 1.21 мин, $m/z$ 271.0 $[M+H]^+$
триметил-[2-[[5-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]имидазол-1-ил]метокси]этил]силан		Метод А, 1.69 мин, $m/z$ 415.1 $[M+H]^+$
трет-бутил 5-этил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-1-карбоксилат		Метод А, 2.29 мин, $m/z$ 399.3 $[M+H]^+$
2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазол		Метод А, 1.24 мин, $m/z$ 327.1 $[M+H]^+$
5-этил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин		Метод А, 1.15 мин, $m/z$ 354.2 $[M+H]^+$

2-(4-Бромфенил)-4-метил-1H-имидазол



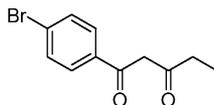
4-Бромбензамидин, соль HCl (2005 мг, 10.07 ммоль) и хлорацетон (1.2 мл, 15.1 ммоль) переносили в DMF (50 мл), затем обрабатывали карбонатом калия (5.57 г, 40.3 ммоль) и нагревали до  $100^\circ C$  в течение 18 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом и затем переносили в DCM (70 мл). Органические вещества промывали водой (70 мл) и затем пропускали через фазовый разделитель. Продукт адсорбировали на силикагеле и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в DCM, с получением 2-(4-бромфенил)-4-метил-1H-имидазола (1206 мг, 5.09 ммоль, 50% выход) в виде кремового/желтого порошкообразного твердого вещества. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.02 мин,  $m/z$  236/238  $[M+H]^+$ .

2-[[2-(4-Бромфенил)-4-метил-имидазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



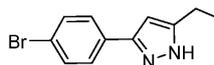
2-(4-Бромфенил)-4-метил-1H-имидазол (474 мг, 2 ммоль) переносили в сухой DMF (10 мл), затем обрабатывали карбонатом калия (553 мг, 4 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлоридом (0.42 мл, 2.4 ммоль) и затем нагревали до  $60^\circ C$  в течение 14 ч. Реакцию выпаривали под вакуумом, и остаток обрабатывали насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$ . Водные слои экстрагировали DCM (25 мл) и затем промывали водой. Органические вещества пропускали через фазовый разделитель и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 25-75% EtOAc в DCM, с получением 2-[[2-(4-бромфенил)-4-метилимидазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (108 мг, 0.29 ммоль, 15% выход) в виде бесцветного масла. СВЭЖХ-МС ( $ES^+$ , Метод А): 1.57 мин,  $m/z$  367.2, 369.2  $[M+H]^+$ .

## 1-(4-Бромфенил)пентан-1,3-дион



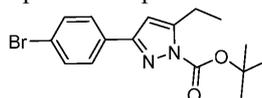
бис(Триметилсилил)амид лития (10.05 мл, 10.05 ммоль) медленно добавляли к 4'-бромацетофенону (1 г, 5.0 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавляли пропионилхлорид (0.66 мл, 7.5 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и добавляли EtOAc (30 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором, высушивали с помощью фазового разделителя и адсорбировали на силикагеле. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, изократически элюируя 10% DCM в петролейном эфире, с получением 1-(4-бромфенил)пентан-1,3-диона (461 мг, 1.8 ммоль, 36% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.05 мин, m/z 256.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 3-(4-Бромфенил)-5-этил-1H-пиразол



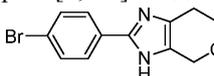
Гидразина гидрат (0.26 мл, 5.3 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(4-бромфенил)пентан-1,3-диона (670 мг, 2.63 ммоль) в MeOH (20 мл), и смесь нагревали в течение 1.5 ч при 80°C. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом, растворяли в EtOAc, и органический раствор промывали насыщенным раствором. Органические вещества высушивали с помощью фазового разделителя и адсорбировали с получением сырого вещества, 3-(4-бромфенил)-5-этил-1H-пиразола (593 мг, 2.4 ммоль, 90% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.73 мин, m/z 251.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## трет-Бутил 3-(4-бромфенил)-5-этилпиразол-1-карбоксилат



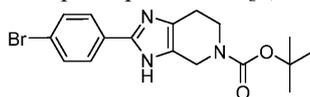
Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (113 мг, 4.7 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-бромфенил)-5-этил-1H-пиразола (593 мг, 2.4 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (618 мг, 2.8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, высушивали с помощью фазового разделителя и адсорбировали на силикагеле. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-10% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(4-бромфенил)-5-этилпиразол-1-карбоксилата (330 мг, 0.94 ммоль, 40% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 2.20 мин, m/z 351.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(4-Бромфенил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазол



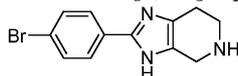
3-Бромтетрагидро-4H-пиран-4-он (0.26 мл, 2.1 ммоль) и карбонат калия (880 мг, 6.4 ммоль) добавляли к раствору 4-бромбензолкарбосимидамида гидрохлорида (1:1) (0.26 мл, 2.1 ммоль) в MeCN (3 мл), и смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакцию затем нагревали в условиях микроволн в течение 8 ч при 140°C. Реакцию охлаждали и разбавляли EtOAc, промывали раствором (×2) и высушивали с помощью фазового разделителя. Растворители выпаривали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 70-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-(4-бромфенил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазола (75 мг, 0.27 ммоль, 13% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.09 мин, m/z 279.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## трет-Бутил 2-(4-бромфенил)-3,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



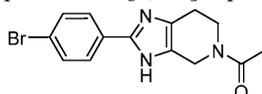
1-трет-Бутоксикарбонил-3-бром-4-оксопиперидин (0.26 мл, 3.6 ммоль) и карбонат калия (1490 мг, 11 ммоль) добавляли к раствору 4-бромбензолкарбосимидамида гидрохлорида (1:1) (0.26 мл, 3.6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), и смесь нагревали до 120°C в течение 4 ч в условиях микроволн. Смесь разбавляли EtOAc, органический слой промывали раствором (×2) и высушивали с помощью фазового разделителя. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил 2-(4-бромфенил)-3,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (929 мг, 2.45 ммоль, 68% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.31 мин, m/z 378.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(4-Бромфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин



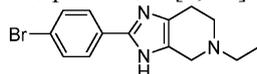
Хлороводород (4.0 М в диоксане) (4.16 мл, 16.63 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-(4-бромфенил)-3,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (629 мг, 1.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом и пропускали через ионообменный картридж (SCX, элюируя 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH). Полученный в результате раствор выпаривали под вакуумом с получением 2-(4-бромфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридина (460 мг, 1.65 ммоль, 99% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 0.91 мин, m/z 278.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 1-[2-(4-Бромфенил)-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]этанон



Уксусную кислоту (ледяную) (0.14 мл, 2.48 ммоль) пропилфосфоновый ангидрид (0.74 мл, 2.48 ммоль) и N-диизопропилэтиламин (1.15 мл, 6.62 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-бромфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (460 мг, 1.65 ммоль) в THF (5 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом, и остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (водным) и рассолом, и высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Органические вещества выпаривали под вакуумом с получением 1-[2-(4-бромфенил)-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]этанона (500 мг, 1.56 ммоль, 94% выход) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 1.04 мин, m/z 320.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(4-Бромфенил)-5-этил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин



Диизобутилалюминий гидрид (1.0 М в THF) (4.26 мл, 4.26 ммоль) добавляли к раствору 1-[2-(4-бромфенил)-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]этанона (682 мг, 2.13 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 40°C. Добавляли воду, и водные слои экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали насыщенным рассолом и высушивали с помощью фазового разделителя, выпаривали под вакуумом на целите и очищали с помощью колонки с обратной фазой (25 г, C-18, 5-95% MeCN в воде) с получением 2-(4-бромфенил)-5-этил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина (204 мг, 0.67 ммоль, 31% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ES<sup>+</sup>, Метод А): 0.98 мин, m/z 306.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример	Структура	ЖХ-МС	<sup>1</sup> H ЯМР
460		Метод В, 3.08 мин, m/z 411.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H).
461		Метод В, 3.34 мин, m/z 411.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.42 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
462		Метод В, 3.24 мин, m/z 411.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.43 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).
463		Метод В, 2.48 мин, m/z 411.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 12.23 (d, J = 23.3 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 4H), 7.41 (t, J = 9.0 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 92.7 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 2H).
464		Метод В, 3.31 мин, m/z 425.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> О, Уксусная кислота) δ 8.06 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H). 3 x NH не наблюдались

465		Метод В, 2.48 мин, m/z 453.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J = 1.8 Гц, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.97 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 0.82 (d, J = 5.5 Гц, 2H).
466		Метод В, 2.38 мин, m/z 397.2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 12.65 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.15 (br. s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H).
REDX11069 467		Метод В, 2.41 мин, m/z 415.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13.01 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 12.4, 1.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.08 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H).
468		Метод В, 2.80 мин, m/z 534.3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ): 8.15 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.44 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.31 (q, 2H), 3.06 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 2.75 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 2.13 (tt, J = 8.5, 5.5 Гц, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 2H), 0.83 (td, J = 6.0, 4.1 Гц, 2H). 3 способных к обмену NH не наблюдались
469		Метод В, 2.43 мин, m/z 428.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.03 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.41 (q, J = 8.8 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 2.56 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.14 (tt, J = 8.6, 5.5 Гц, 1H), 1.08 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.81 (td, J = 6.1, 4.2 Гц, 2H).

#### Активность связывания ROCK2.

Анализ ингибирования ROCK2 был выполнен с использованием белкового конструкта N-концевого 6-His меченого каталитического домена 11-552 ROCK2 (Dundee University, UK). Белок очищали от бакуловирусной системы экспрессии. В качестве субстрата использовали белок S6 с длинной цепью (KEAKEKRQEIQAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK). Киназные реакции проводили в объеме 15 мкл в 96-луночном планшете (черный, с половинным объемом лунок) с использованием 1.25 нМ конститутивно активной киназы ROCK2, 100 мкМ S6-белка с длинной цепью, 20 мкМ АТФ и тестируемого соединения в DMSO (или для контролей только DMSO). Конечная концентрация DMSO составляла ≤1%. Аналитический буфер представлял собой 50 мМ HEPES, pH 7.5, дополненный 0.2 мМ EDTA, 10 мМ ацетата магния, 0.01% Tween-20, 1 мМ DTT и 0.01% BSA. Тестируемые соединения предварительно инкубировали с киназой ROCK2 в течение 1 ч перед добавлением АТФ и S6-белка с длинной цепью. После инкубации в течение дополнительного 1 ч количество доступного ADP измеряли с использованием набора ADP-Glo Kinase Assay (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Люминесценцию измеряли на PHERAstar FS (BMG Labtech). Концентрацию тестируемого соединения, необходимую для ингибирования продукции ADP на 50% (IC<sub>50</sub>), рассчитывали с использованием четырехпараметрической логистической функции с программным обеспечением Dotmatics.

В табл. 26 представлена активность связывания ROCK2, определенная в анализе как описано выше, для некоторых соединений формулы, классифицированная на основе значения ROCK2 IC<sub>50</sub> соединения как "+", "++", "+++" и "++++". Категория "+" обозначает соединения со значением IC<sub>50</sub> для ROCK2 > 10 мкМ. Категория "++" обозначает соединения со значением IC<sub>50</sub> для ROCK2 от 10 до 3 мкМ. Категория "+++" обозначает соединения со значением IC<sub>50</sub> для ROCK2 от 3 до 0.3 мкМ. Категория "++++" обозначает соединения со значением IC<sub>50</sub> для ROCK2 < 0.3 мкМ.

Таблица 26

Пример ID	Категория ROCK2 в анализе киназной активности ADP-Glo	Пример ID	Категория ROCK2 в анализе киназной активности ADP-Glo	Пример ID	Категория ROCK2 в анализе киназной активности ADP-Glo
188	++++	105	++++	52	+++
144	++	104	++++	148	++++
150	ND	103	++++	147	++++
182	++++	102	++++	11	++
181	++++	101	++++	51	++++
184	+++	100	++++	223	++
177	++++	99	++++	50	++++
176	++++	98	+	231	++++
166	++++	219	++++	49	++++
190	ND	47	++++	48	++++
175	++++	97	++++	45	++++
170	++++	96	+++	243	+++
169	++++	95	++++	167	++++
168	++++	94	++++	42	++++
174	++++	93	++	41	++
180	++++	92	+++	40	+++

042028

240	++++	91	++++	39	+++
192	++++	90	++++	38	++++
191	++++	89	++++	222	++++
179	++++	88	+++	37	+++
178	++++	87	++++	225	+++
137	+++	86	++++	230	+++
138	++++	85	++++	36	+++
173	++	84	+	35	+++
184	++++	83	++++	146	++++
183	++++	82	+++	229	+++
172	+++	81	++	228	+++
136	+++	80	+++	227	+++
171	++++	79	++++	34	++++
239	++++	78	++	226	++++
237	+++	77	++++	33	+
240	++++	218	++++	44	++++
238	++++	76	+++	221	+++
236	++++	75	++++	224	++++
43	++++	74	+++	165	++++
235	++++	73	+++	220	+++
135	++++	72	+++	30	++++
134	+++	145	++++	164	++++
133	+++	71	++++	163	+++
132	+++	70	+++	32	++++
131	++++	69	++++	28	++
130	++++	234	+++	158	++++
141	++++	68	++++	157	++++
149	++++	233	++++	22	+++
129	+++	67	+++	29	+++
128	++++	66	++++	26	++++
127	+++	65	++	161	++++
193	++++	64	++++	23	+++
203	++++	217	++++	24	+++
202	++++	216	++++	5	++
201	++++	215	++++	162	++++
200	++++	214	++++	27	+++
199	+++	213	++++	25	+++
198	++++	212	++++	31	+++
197	+++	204	++++	21	+++
196	++++	211	++++	160	++++
195	++++	63	++++	159	+++
194	++++	62	++++	20	+++
126	++++	61	+++	18	+++
125	++++	60	+++	156	++++
124	++++	210	++++	19	+++
123	+++	209	++++	155	+++
122	++++	59	+++	17	++++
121	++	58	++++	154	+++
120	++	208	++++	14	++++

042028

119	++	207	++++	16	+++
118	++++	206	++++	15	+++
117	+++	205	++++	10	++++
116	+++	242	++++	9	+++
115	++++	243	++++	12	++++
114	++++	57	+++	13	+++
113	+	56	++++	8	++++
112	+++	55	++++	7	++++
111	+++	232	+++	4	+
110	+++	46	+	3	+++
109	++	45	++++	1	+++
108	+++	44	+++	6	++++
107	+++	54	++++	2	+++
106	++++	53	+++	293	++++
466	ND	385	++++	292	++++
469	++++	310	++++	291	++
248	++++	309	++++	251	++++
249	++	308	++++	290	++++
459	++++	307	+++	289	++++
458	++++	306	+++	288	++++
426	++++	384	+++	383	++++
340	+	339	++++	287	++++
88	+++	425	+++	286	++++
465	++++	305	++++	285	++++
341		304		444	
392	+++	338	++++	424	++++
464	++++	303	++++	428	++++
463	++++	302	++++	443	++++
391	++++	301	++++	430	++++
390	++++	300	++++	344	++++
389	++	299	++++	429	++++
312	++++	298	++++	284	++++
388	+++	297	++++	423	++++
387	++++	322	++++	427	++++
465	++++	321	++++	381	++++
323	++++	320	++++	283	++++
462	++++	319	++++	282	++++
461	++++	318	++++	281	++++
460	++++	317	++++	442	++++
386	+++	296	+++	421	++++
311	++++	295	++++	380	++++
422	+	294	++++	379	+++
420	+++	364	++++	353	++++
374	++++	280	++++	352	++++
373	+++	316	++++	403	++++
419	++++	268	++++	351	++++
372	++++	464	++++	260	++++
271	++++	335	+	259	++
418	+++	376	++++	275	+++

371	++++	363	++++	315	+++
378	++++	411	++++	336	++++
441	++++	362	++++	375	++++
457	++++	361	+++	274	++++
456	++++	410	+++	402	++++
337	++++	360	++++	326	++++
440	++++	409	++++	350	++++
437	++++	408	+++	349	++++
455	++++	359	+++	258	++++
454	++++	267	++++	257	++++
453	++++	358	++++	256	++++
439	++++	266	++++	255	+++
438	++++	332	++	254	+++
436	++++	331	+++	253	++++
435	++++	330	++++	401	++++
452	++++	279	++++	348	++++
451	++++	278	++++	347	++++
343	++++	277	++++	346	++++
463	++++	276	++++	400	++++
462	++++	433	+++	399	++++
370	++++	447	++++	325	+++
369	++++	434	++++	324	++++
416	++++	327	++++	345	++
368	++++	265	++++	398	++
415	++++	357	++++	397	++++
367	++	407	++++	250	++++
414	++	264	++++	396	++++
413	++++	263	+++	395	++++
412	++++	406	++++	394	+++
450	++++	356	++++	153	++++
449	++++	262	++++	152	++++
417	++++	446	++++	151	+
366	++++	445	++++	432	++
270	++++	329	++	252	++++
269	++++	328	++	314	++++
461	++++	405	++++	313	++++
460	++++	355	++++	273	++++
365	++++	354	++++	272	++++
448	++++	261	++++	201	++++
377	++++	404	++++	470	++++
471	++++	472	++++	473	++++
474	++++	475	++++		

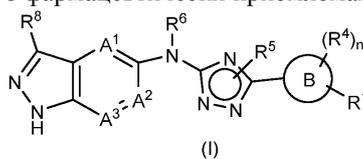
Во всем описании и формуле изобретения данного описания слова "включают" и "содержат" и их варианты означают "включая, но не ограничиваясь ими", и они не предназначены для исключения (и не исключают) других фрагментов, добавок, компонентов, целых чисел или стадий. Во всем описании и формуле изобретения данного описания единственное число охватывает множественное число, если контекст не требует иного.

Отличительные признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в совокупности с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером по изобретению, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в данном документе, если они не противоречат ему. Все отличительные признаки, раскрытые в данном описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любой раскрытой таким образом методики или способа, могут быть объединены в любой комбинации, кроме комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из таких отличительных признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Изобретение не ограничено подробностями любых вышеупомянутых вариантов осуществления. Изобретение распространяется на любой новый отличительный признак или любую новую комбинацию отличительных признаков, раскрытых в этом описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любой методики или способа, раскрытых таким образом.

Внимание читающего направлено на все материалы и документы, которые поданы одновременно или предшествуют этому описанию в связи с настоящей заявкой, и которые открыты для публичного ознакомления с этим описанием, и содержание всех таких материалов и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемая соль



где  $A^1$  и  $A^2$  каждый независимо представляет собой  $CR^7$ ;

$A^3$  независимо выбран из  $CR^7$  или N;

B представляет собой 5-10-членную карбоциклическую кольцевую систему или 5-10-членную гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

$R^1$  представляет собой  $L-R^2$ , где

L представляет собой связь или  $-L^1-L^2-$ , где

$L^1$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$  и  $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$ ; и

$L^2$  выбран из связи,  $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^D-$ ,  $-C(O)NR^D-$ ,  $-NR^D C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2 NR^D-$ ,  $-NR^D S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NR^D)-$ ,  $-NR^D C(O)NR^E-$ ,  $-OC(O)NR^D-$  и  $-C(O)NR^D S(O)_2-$ ; и

$R^2$  выбран из H, CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного  $-NR^F R^G$ ,  $C_{1-4}$ галоалкила, замещенного  $-OR^F$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного OH,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 6-членным гетероариллом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $-(CR^H R^I)_{1-3}OR^F$ ,  $-(CR^H R^I)_{1-3}NR^F R^G$ ,  $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)OR^F$ ,  $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)NR^F R^G$ ,  $C_{3-10}$ карбоциклической кольцевой системы и 3-10-членной гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где карбоциклическая кольцевая или гетероциклическая кольцевая система является незамещенной или замещенной: =O,  $-NR^F R^G$ ,  $-C(O)R^F$ , галогеном,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ галоалкилом или  $C_{1-4}$ алкилом, замещенным  $-OR^F$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $-CN$ ,  $-OR^J$ , =O,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^J$ ,  $-NR^J R^K$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^J R^K$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкилом, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-OR^L$ ,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $-NR^L R^L$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкилом,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2  $R^9$ ;

$R^6$  выбран из H и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^7$  выбран из H, галогена,  $-OR^M$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-4}$ алкенила,  $-CN$  и  $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^8$  выбран из H, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $-CN$  и  $C_{3-8}$ циклоалкила;

$R^9$  выбран из галогена или  $C_{1-4}$ алкила;

n имеет значения 0, 1 или 2;

$R^A$  и  $R^B$  выбраны из H,  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{1-4}$ галоалкила, или  $R^A$  и  $R^B$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

$R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  каждый независимо выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ галоалкила;

$R^H$  и  $R^I$  каждый представляют собой H, за исключением того, что одна пара  $R^H$  и  $R^I$  на одном атоме углерода вместе с этим атомом углерода образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо или 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

$R^J$ ,  $R^K$ ,  $R^L$ ,  $R^M$ ,  $R^N$  и  $R^O$  каждый независимо в каждом случае выбран из H или  $C_{1-4}$ алкила.

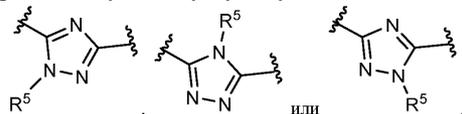
2. Соединение по п.1, где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  каждый независимо выбран из C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-i-Pr, C-циклопропила, C-этилена, C-пропила, C-CN или C-CF<sub>3</sub>.

3. Соединение по п.1, где  $A^3$  представляет собой N.

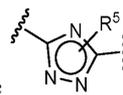
4. Соединение по п.1 или 2, где  $R^8$  представляет собой H, Cl, F, CN или Me.

5. Соединение по любому предшествующему пункту, где  $R^6$  выбран из H или метила.

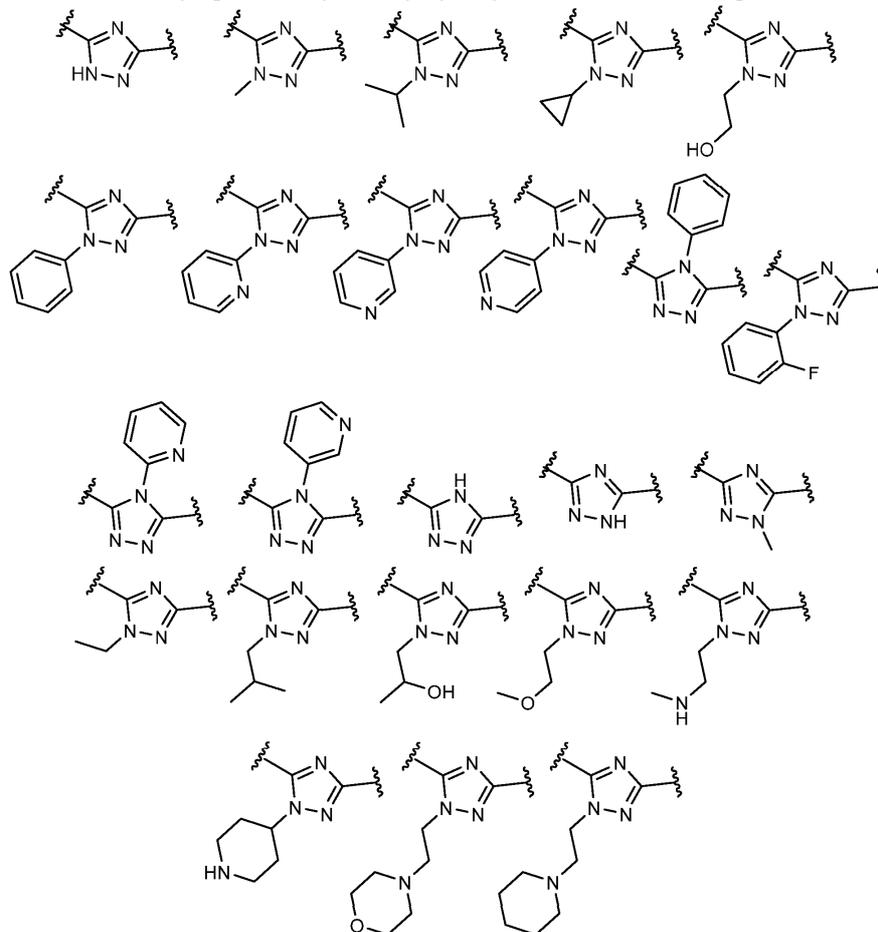
6. Соединение по любому предшествующему пункту, где представляет собой:



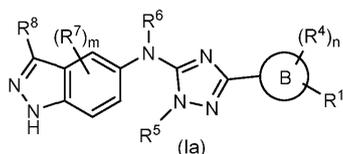
7. Соединение по любому предшествующему пункту, где



выбран из:

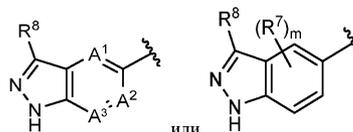


8. Соединение по любому из пп.1, 2 или 4, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



где m имеет значение 1 или 2.

9. Соединение по любому из пп.1-6 или 8, где R<sup>5</sup> выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -OR<sup>L</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного -NR<sup>L</sup>R<sup>L</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где фенильная или гетероарильная группа может быть замещена 1 или 2 R<sup>9</sup>.

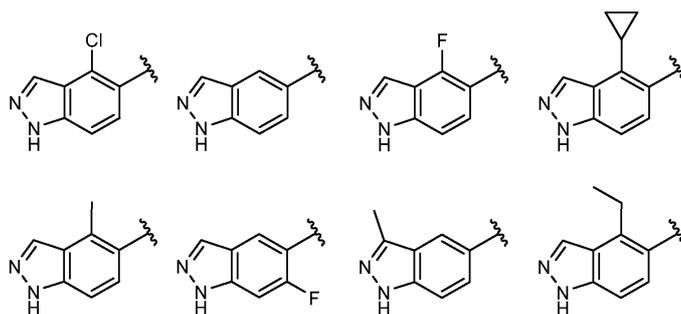


10. Соединение по любому предшествующему пункту, где

или

выбран

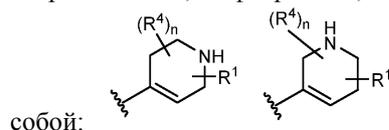
из:



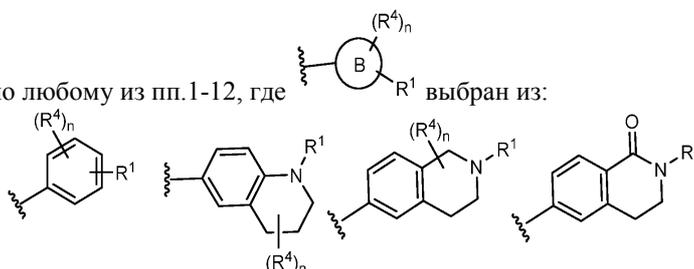
11. Соединение по любому предшествующему пункту, где В выбран из 5- или 6-членного карбоциклического кольца, которое является ароматическим или ненасыщенным, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которое является ароматическим или ненасыщенным, 9- или 10-членной карбоциклической бициклической кольцевой системы, или 9- или 10-членной гетероциклической бициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где бициклическая кольцевая система является либо ароматической, либо одно из колец в бициклической кольцевой системе является ароматическим или ненасыщенным, а другое кольцо является насыщенным.

12. Соединение по любому предшествующему пункту, где В выбран из 6-членного карбоциклического кольца и 10-членной гетероциклической конденсированной бициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.

13. Соединение по любому из пп.1-11, где В выбран из фенила, пиразола, пиридила, пиперидила, азаиндола, изоиндолина, тетрагидроизохинолина, тетрагидроизохинолона, фурана, индазола, бензипиразола, пиримидина, пиридола, тетрагидропиридина, дигидропирана, циклопентена, циклогексенила, хромана, хроманона, бензодиоксана, тетрагидронафталина, дигидробензоксазина, бензоморфолина, тетрагидрохинолина, нафтиридина, хинолина, изохинолина и дигидроизобензофурана, или В представляет



14. Соединение по любому из пп.1-12, где  $\text{B} \begin{matrix} \text{(R}^4\text{)}_n \\ \text{R}^1 \end{matrix}$  выбран из:

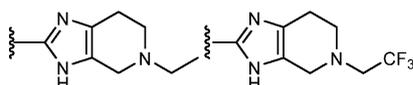
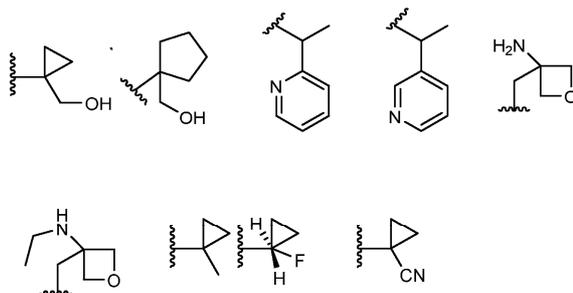


15. Соединение по любому предшествующему пункту, где  $L^1$  выбран из связи,  $-(\text{CR}^A\text{R}^B)_{1-3}$ - и  $-\text{O}(\text{CR}^A\text{R}^B)_{1-3}$ -.

16. Соединение по любому предшествующему пункту, где  $L^2$  может быть выбран из связи,  $-\text{NR}^D$ -,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^D$ -,  $-\text{NR}^D\text{C}(\text{O})$ -,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -,  $-\text{C}(\text{O})$ -,  $-\text{NR}^D\text{C}(\text{O})\text{NR}^E$ - и  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^D$ -.

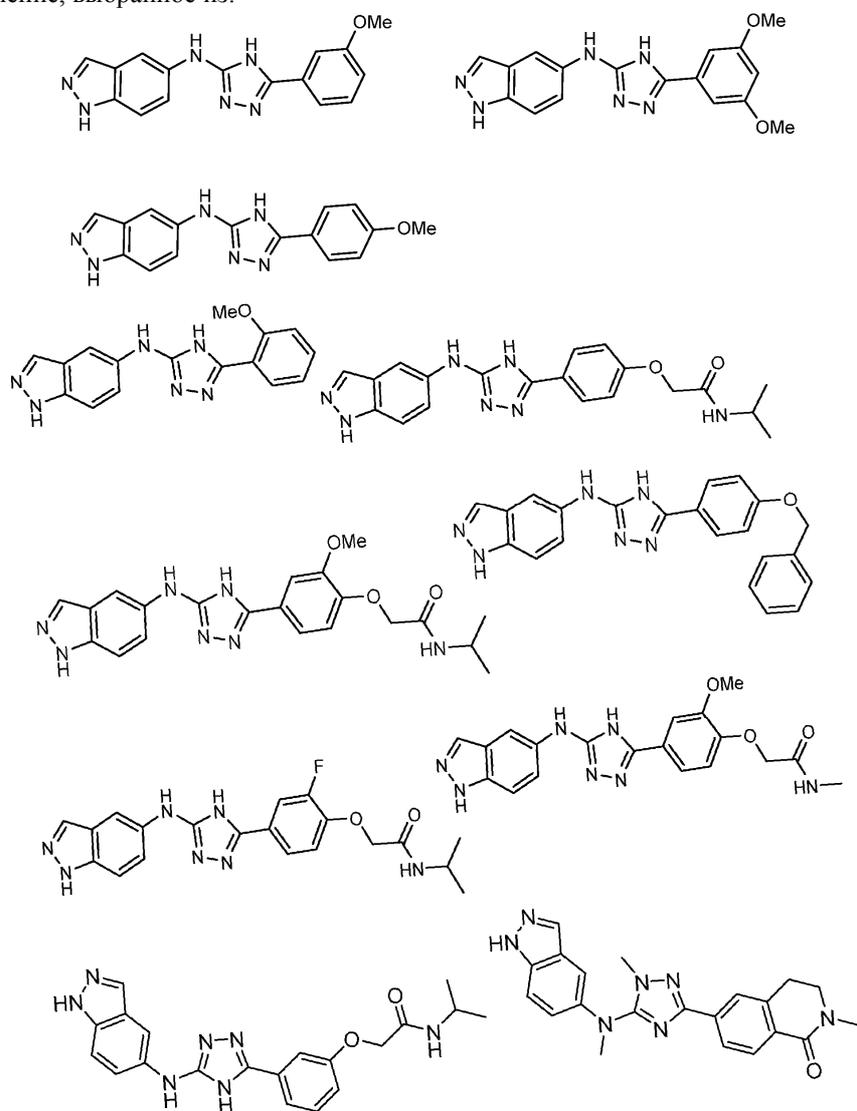
17. Соединение по любому предшествующему пункту, где  $R^A$  и  $R^B$  независимо выбраны из H,  $\text{C}_{1-4}$ алкила и  $\text{C}_{1-4}$ галоалкила, и/или  $R^C$  и  $R^D$  независимо выбраны из H и метила.

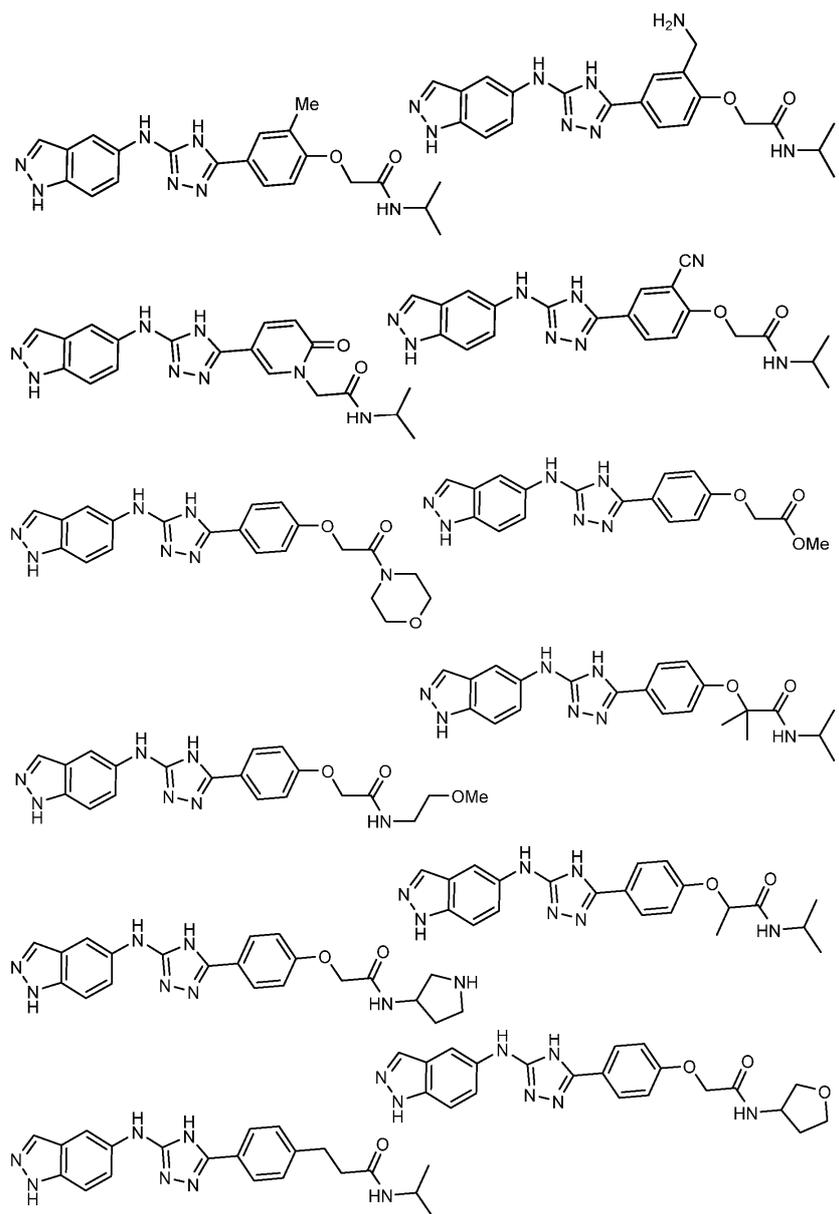
18. Соединение по любому предшествующему пункту, где  $R^2$  выбран из H, CN, метила, этила, n-пропила, i-пропила, n-бутила, i-бутила, трет-бутила, втор-бутила, трет-пентила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила, трифторпропила, трифторизопропила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксибутила, 2-гидроксибутила, гидроксипропила, 2-метил-2-гидроксипропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, гидроксциклопропила, гидроксциклобутила, гидроксциклопентила, гидроксциклогексила, гидроксциклогептила, азиридила, N-ацетилазиридила, N-алкилазиридила, азетидинила, N-ацетилазетидинила, N-алкилазетидинила, 2-метилпропан-2-амина, фенила, хлорфенила, пирролидинила, дифторпирролидинила, трифторэтилпирролидинила, N-метилпирролидинила, тетрагидрофуранила, сульфоланила, дигидропирана, тетрагидропиранила, тетрагидропираноимидазолила, морфолинила, имидазолила, этилтетрагидроимидазопиридина, метилимидазолила, пиперазинила, N-метилпиперазинила, трифторметилпиперазинила, оксадиазолила, диметилдигидрооксазолила, пиразолила, N-метилпиразолила, этилпиразолила, 4-гидроксипиридила, 2-гидроксипиридила, пиридила, метила, замещенного тетрагидрофураном, этила, замещенного пиридином, этила, замещенного  $-\text{NMe}_2$ , этила, замещенного OMe, этила, замещенного OH; или выбран из:

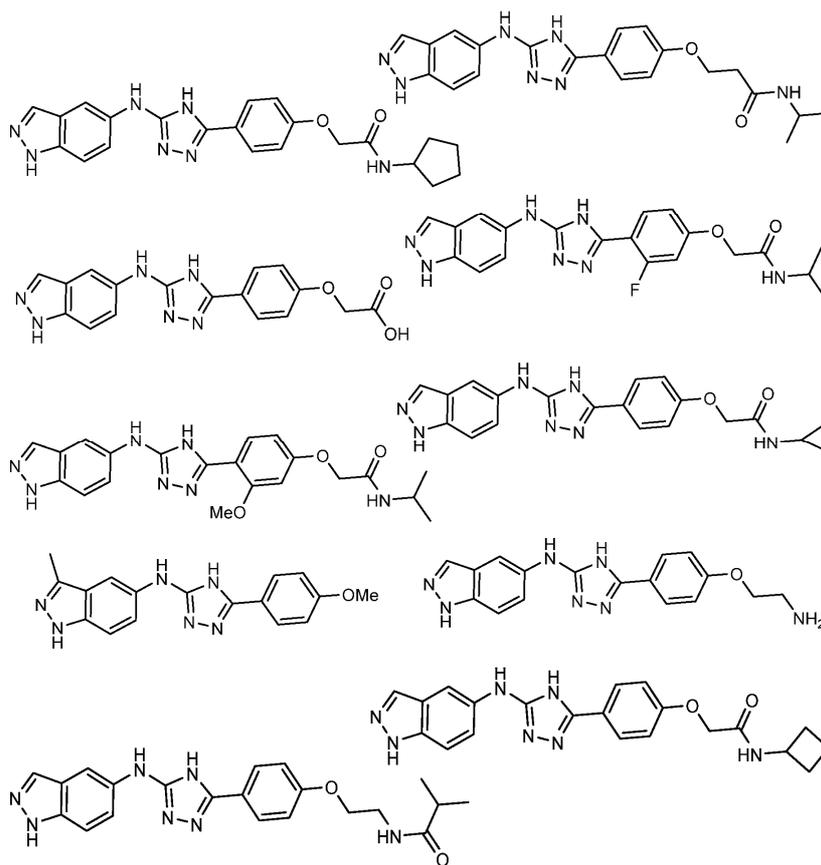


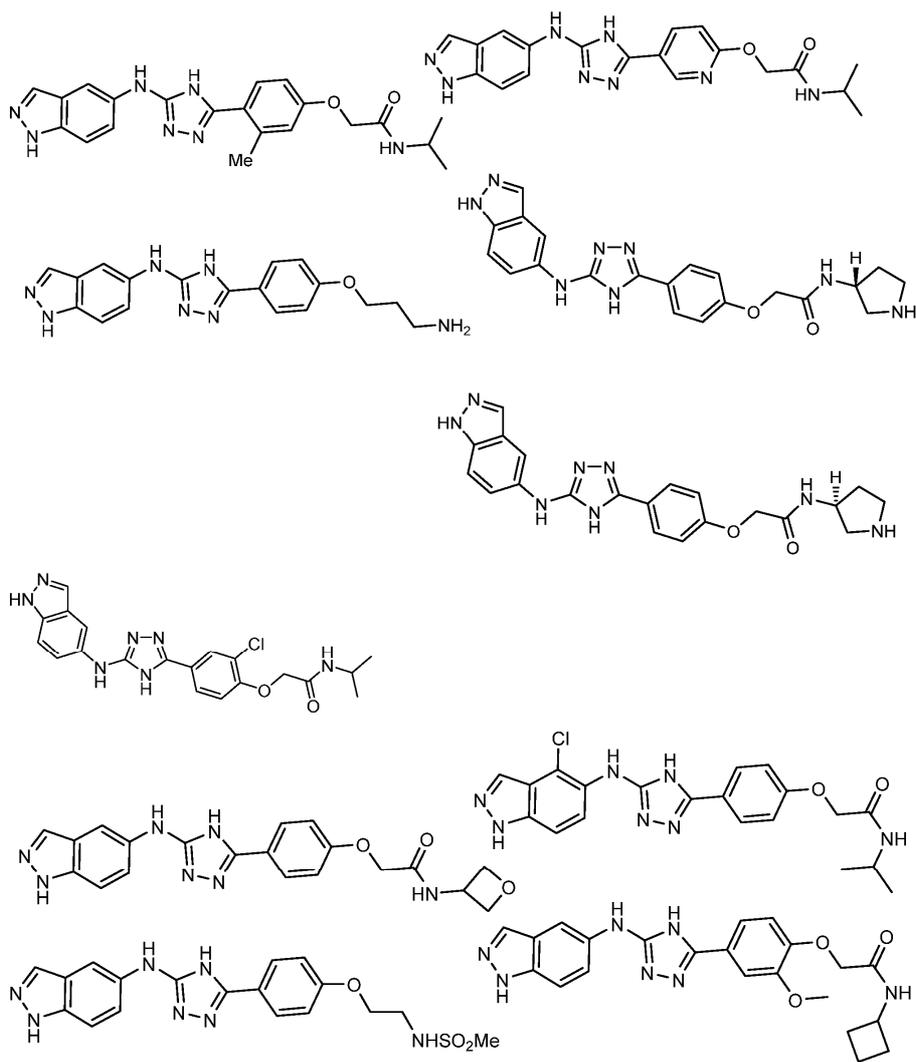
19. Соединение по п.1, в котором  $R^4$  представляет собой F, Cl, метил,  $CF_3$ , Et, iPr, CN, OH, OMe, Oi-Pr, =O,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OMe$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NMe_2$  или морфолинил.

20. Соединение, выбранное из:

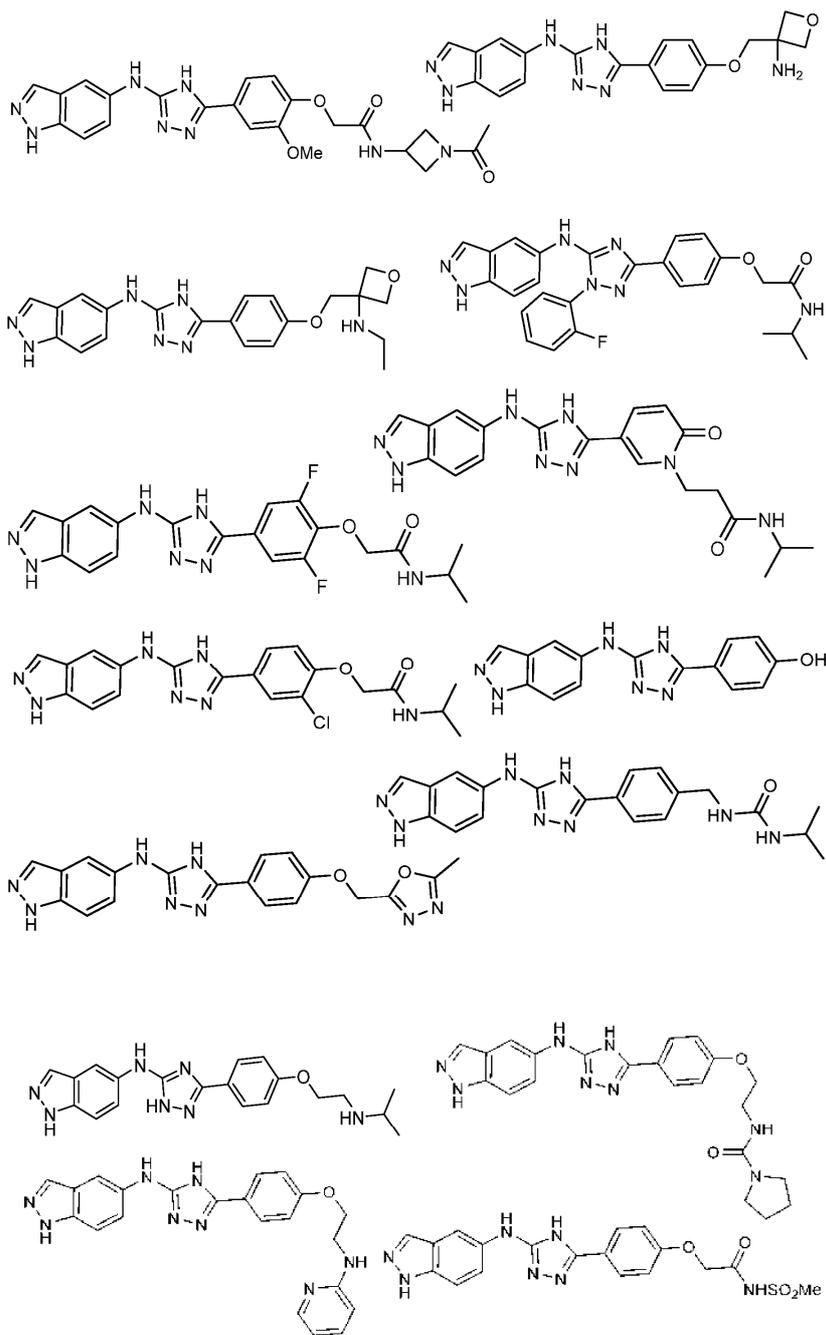


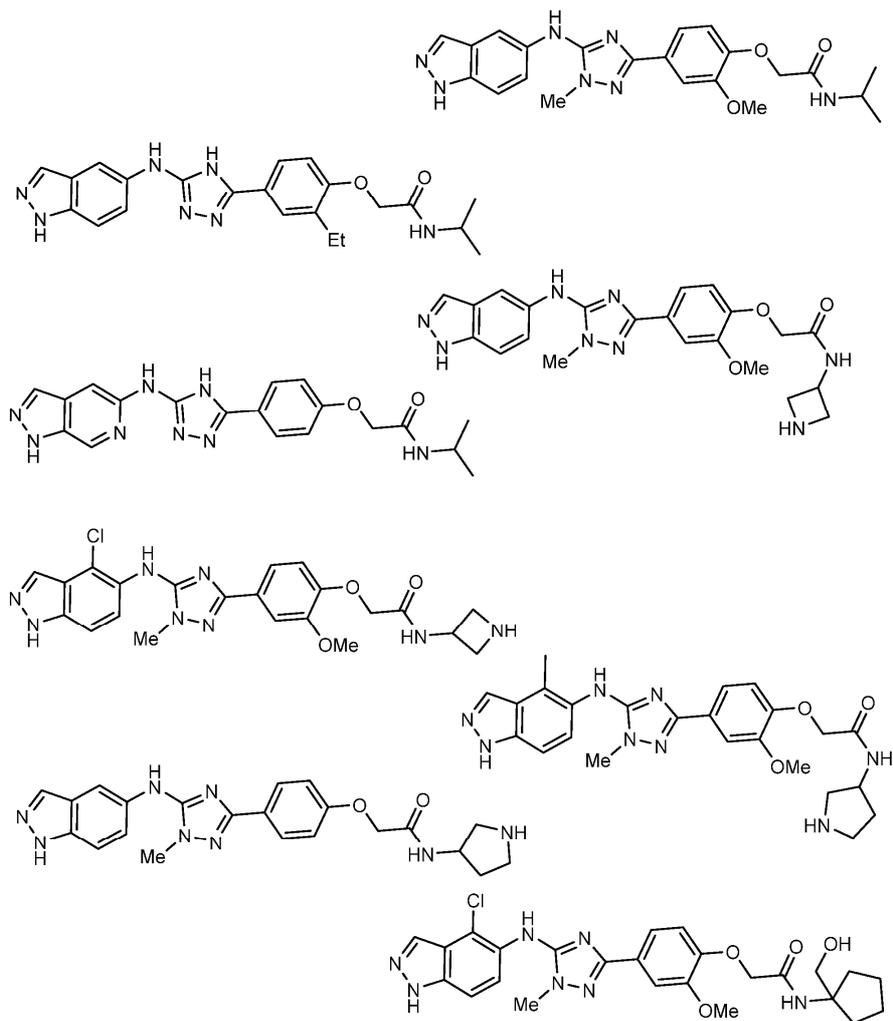


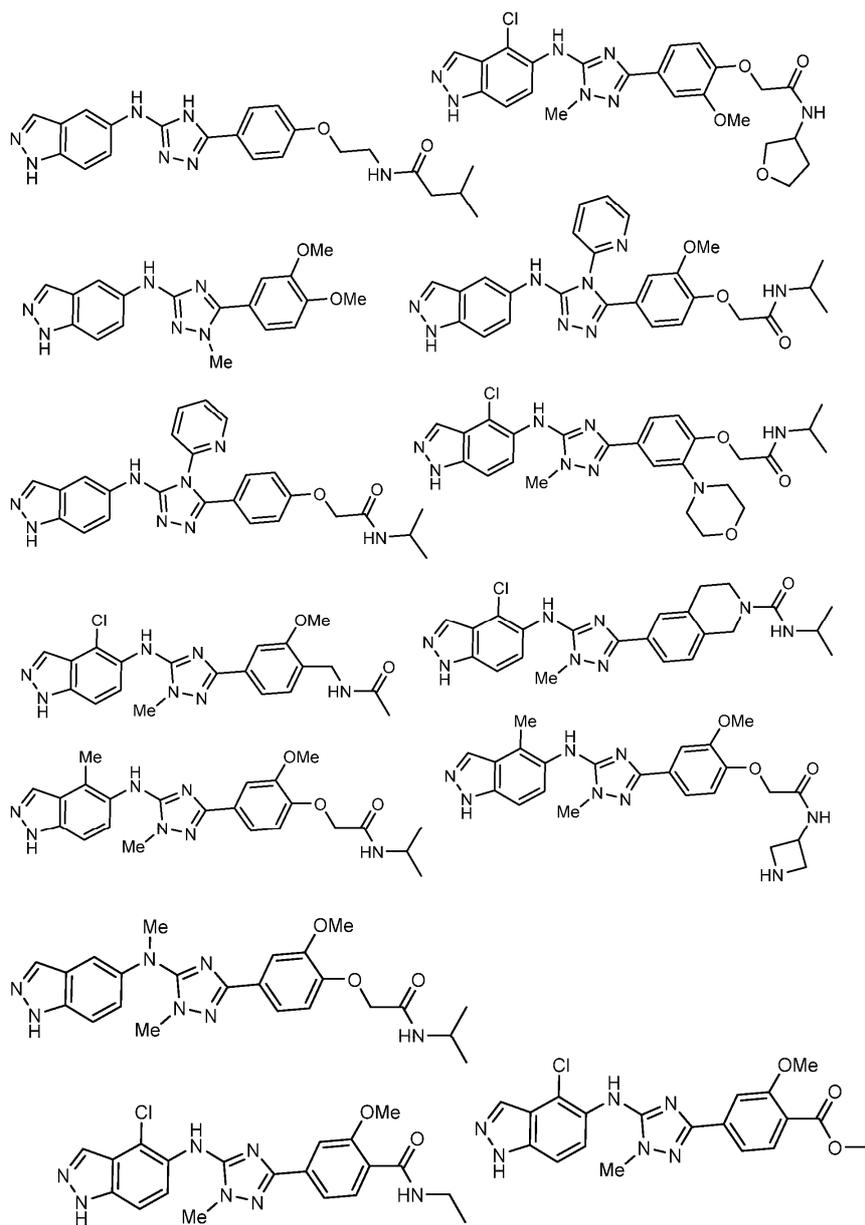


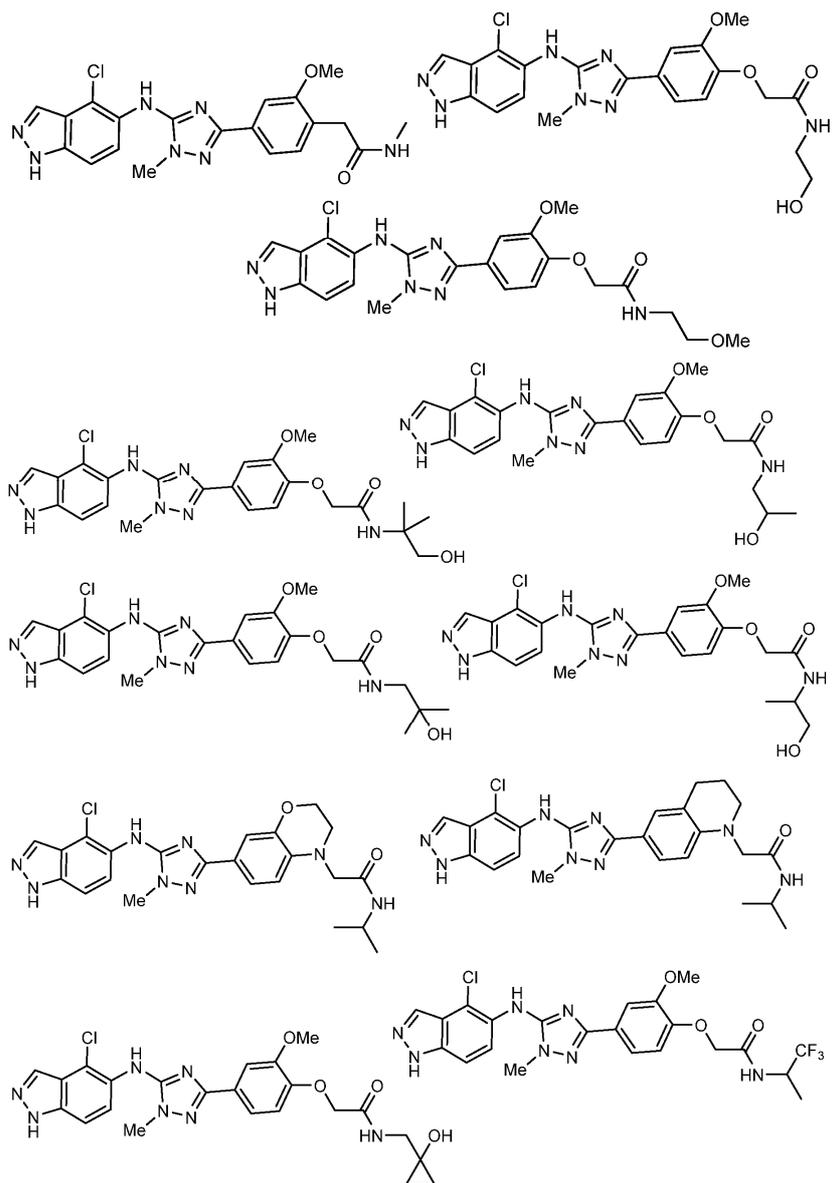


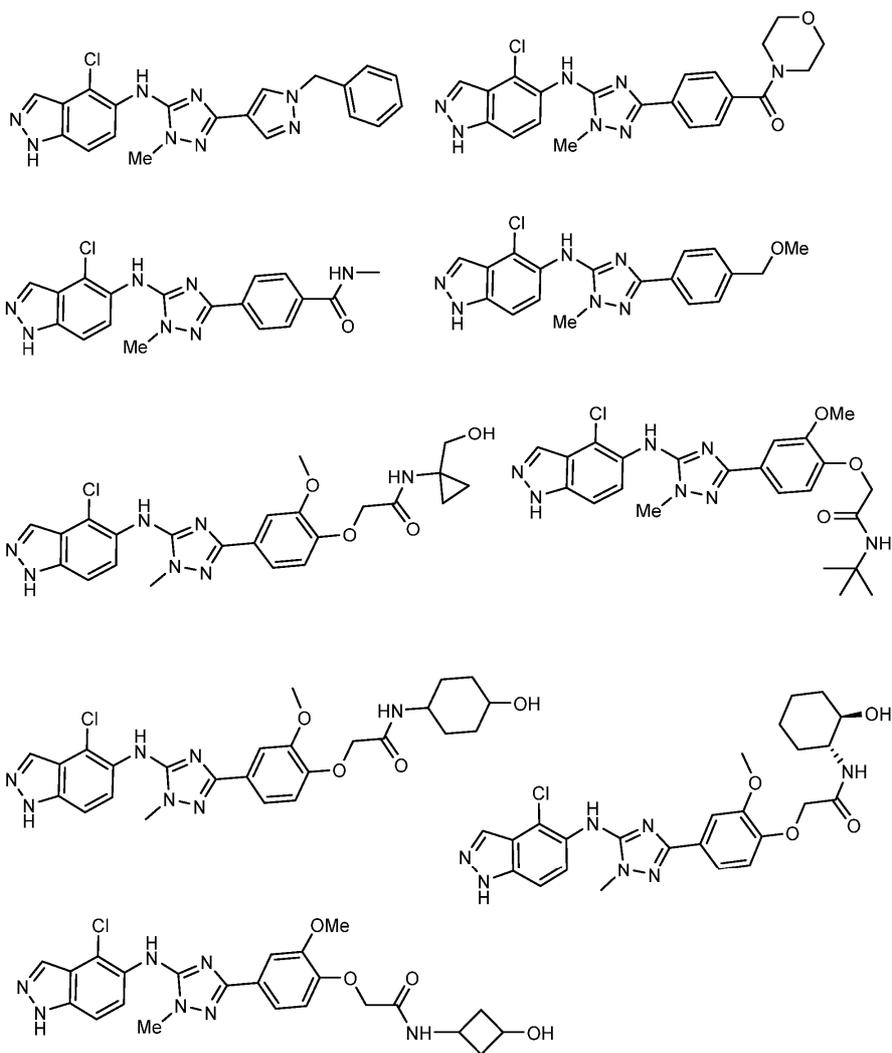


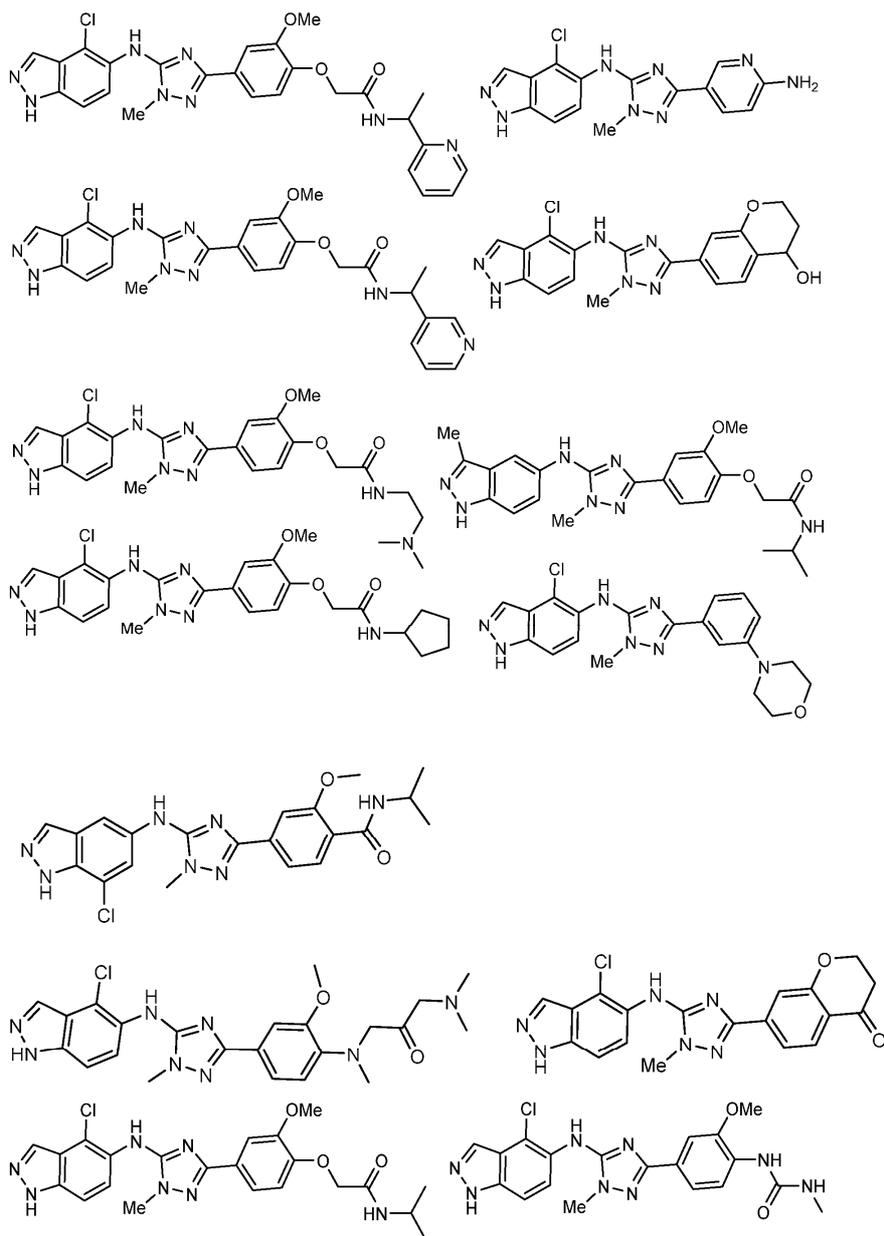


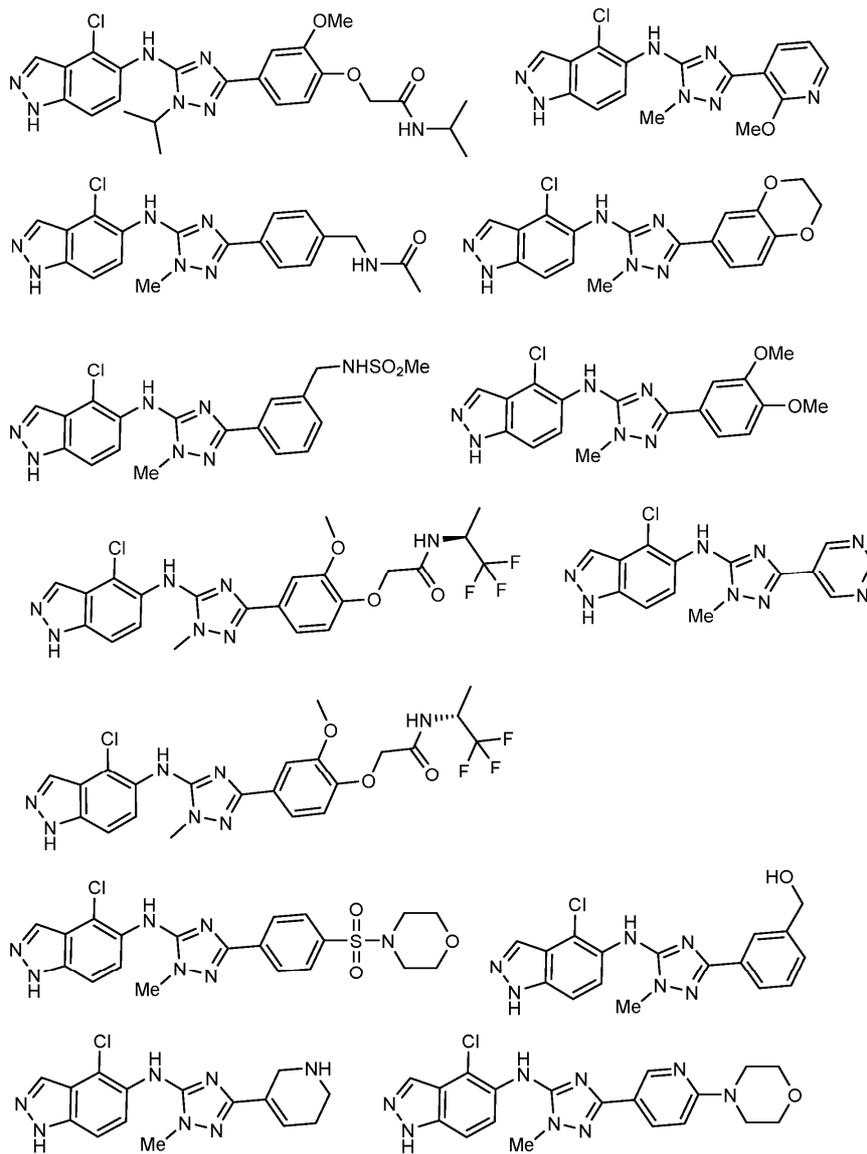


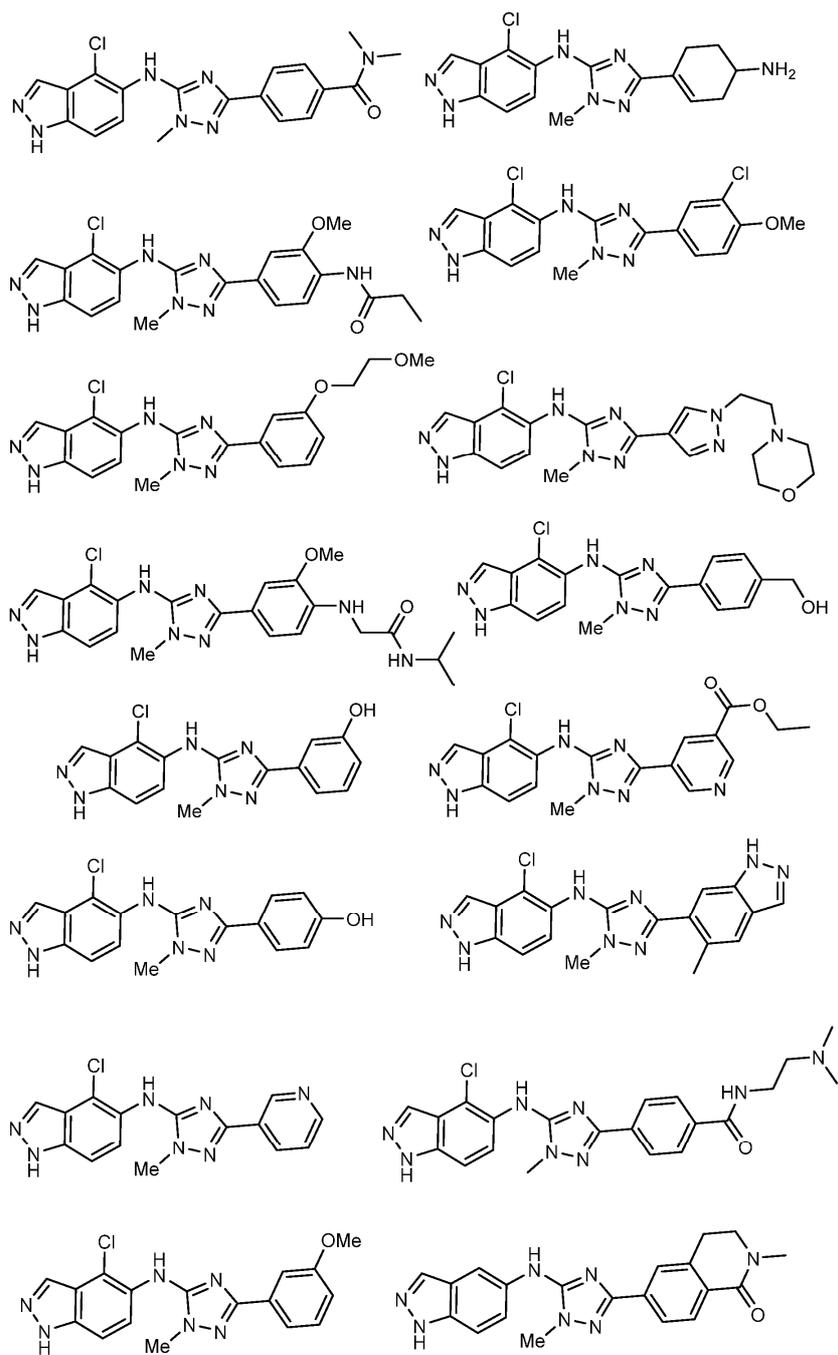


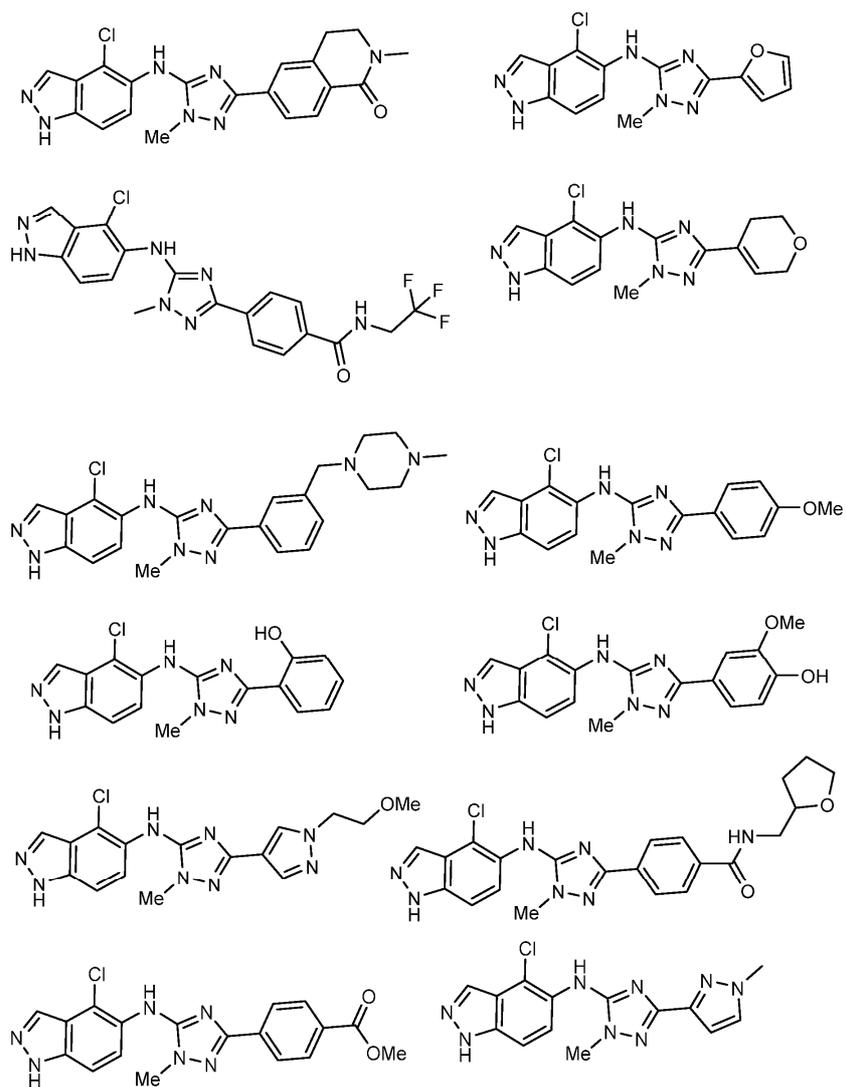


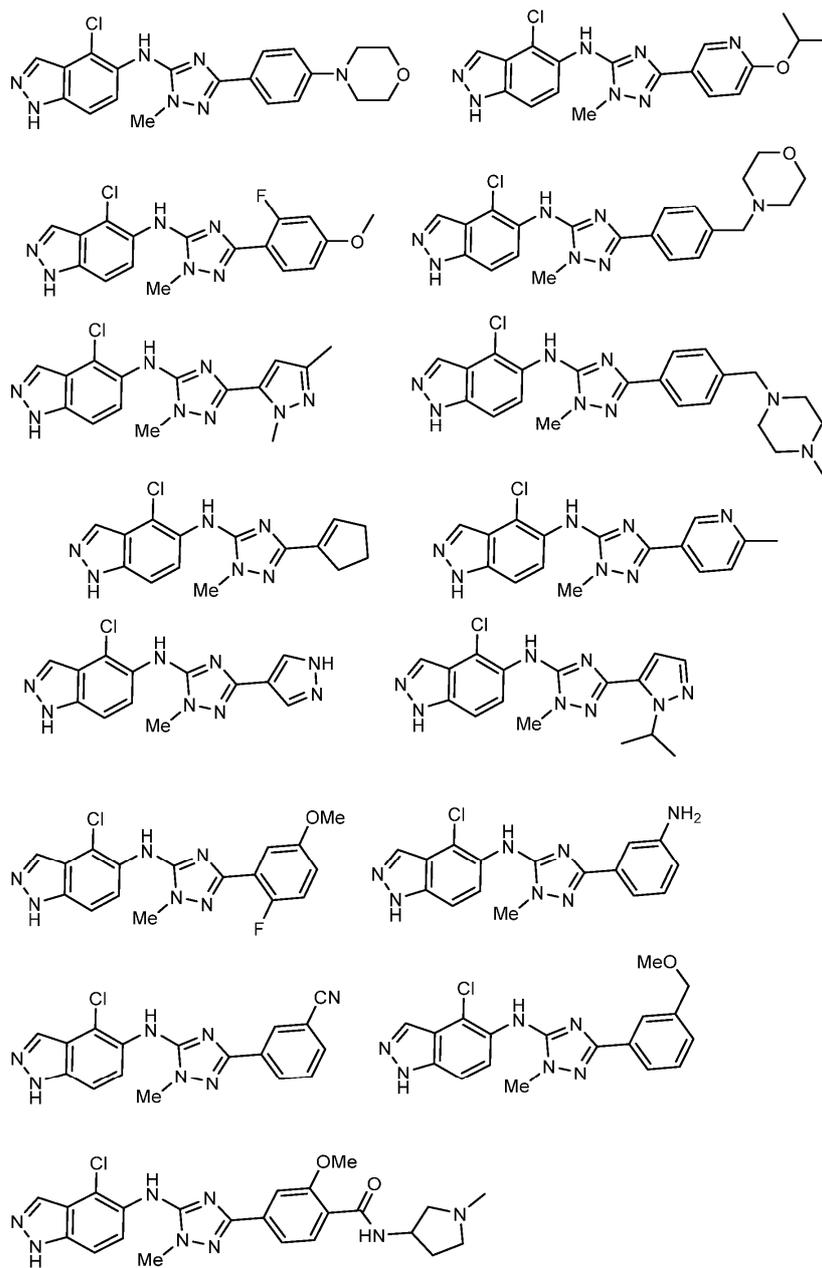


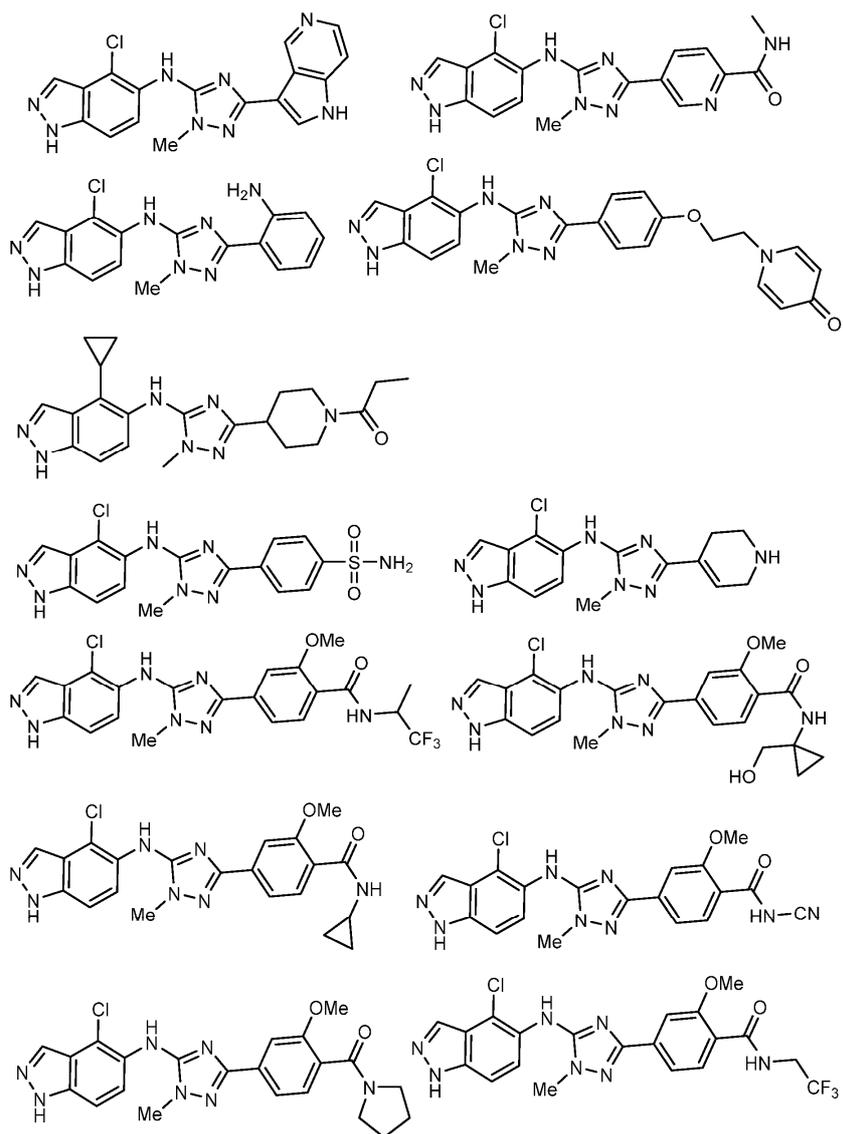




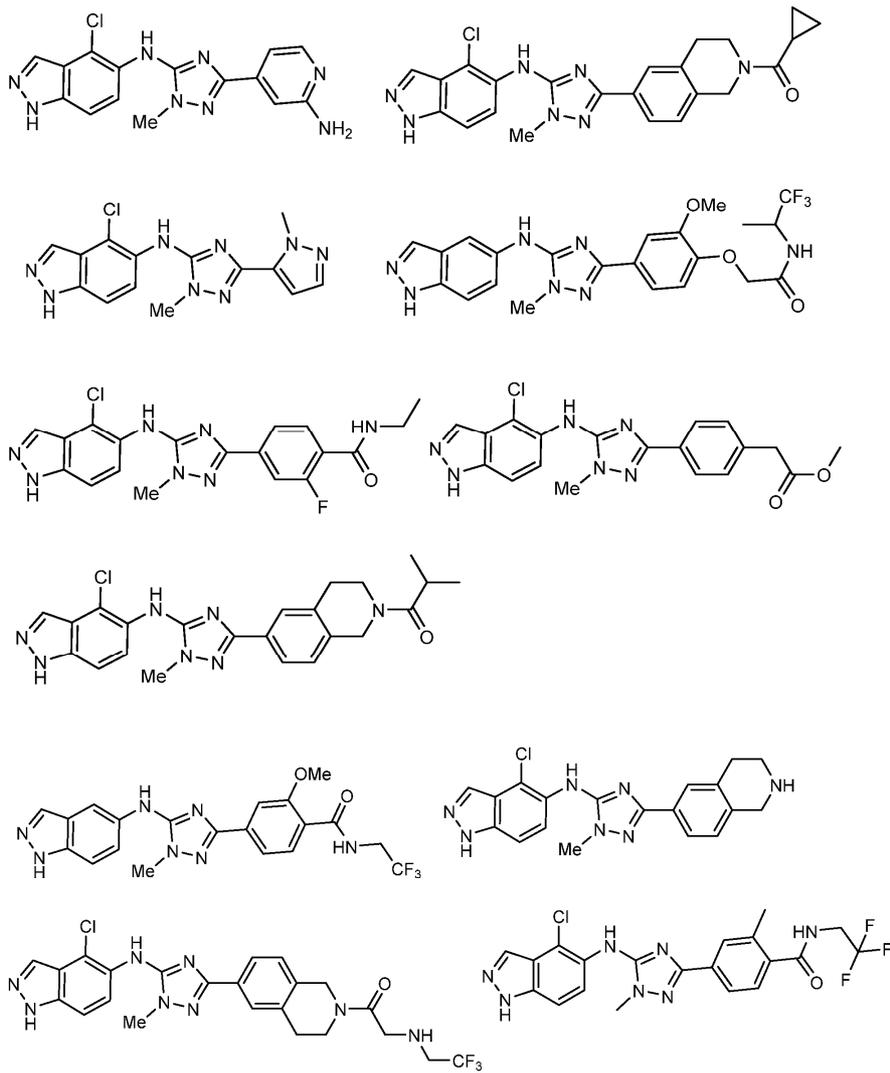


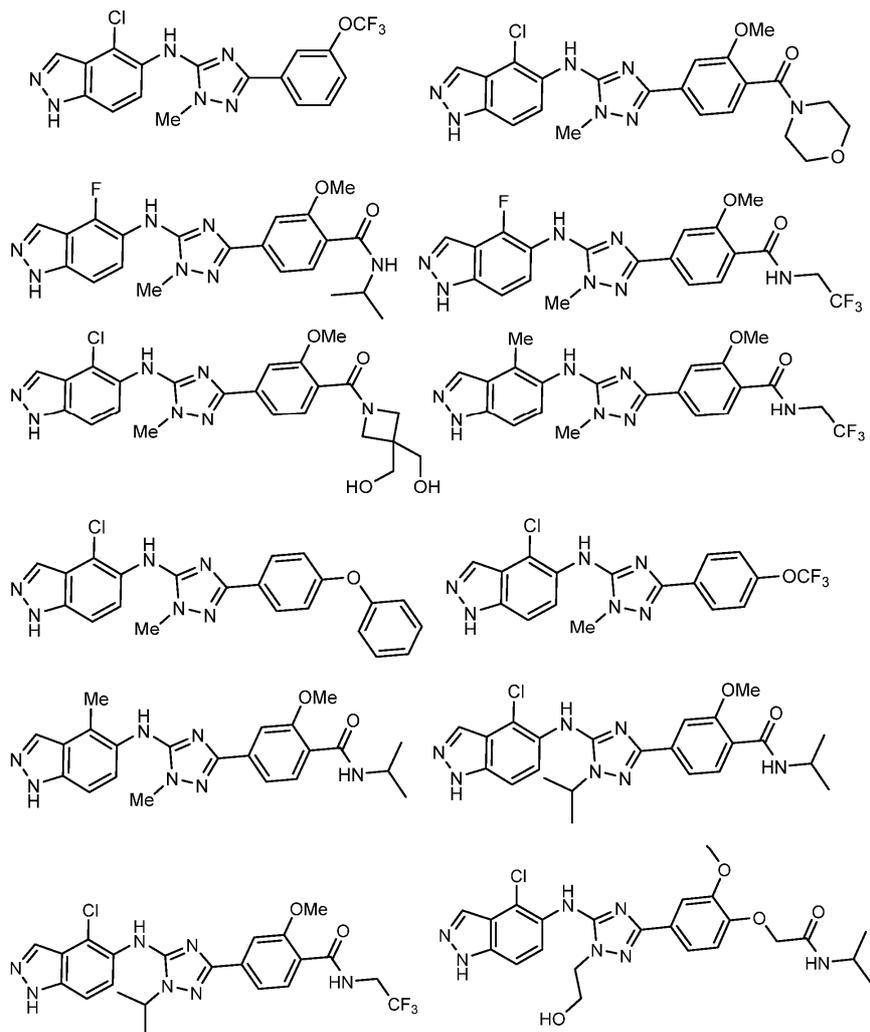


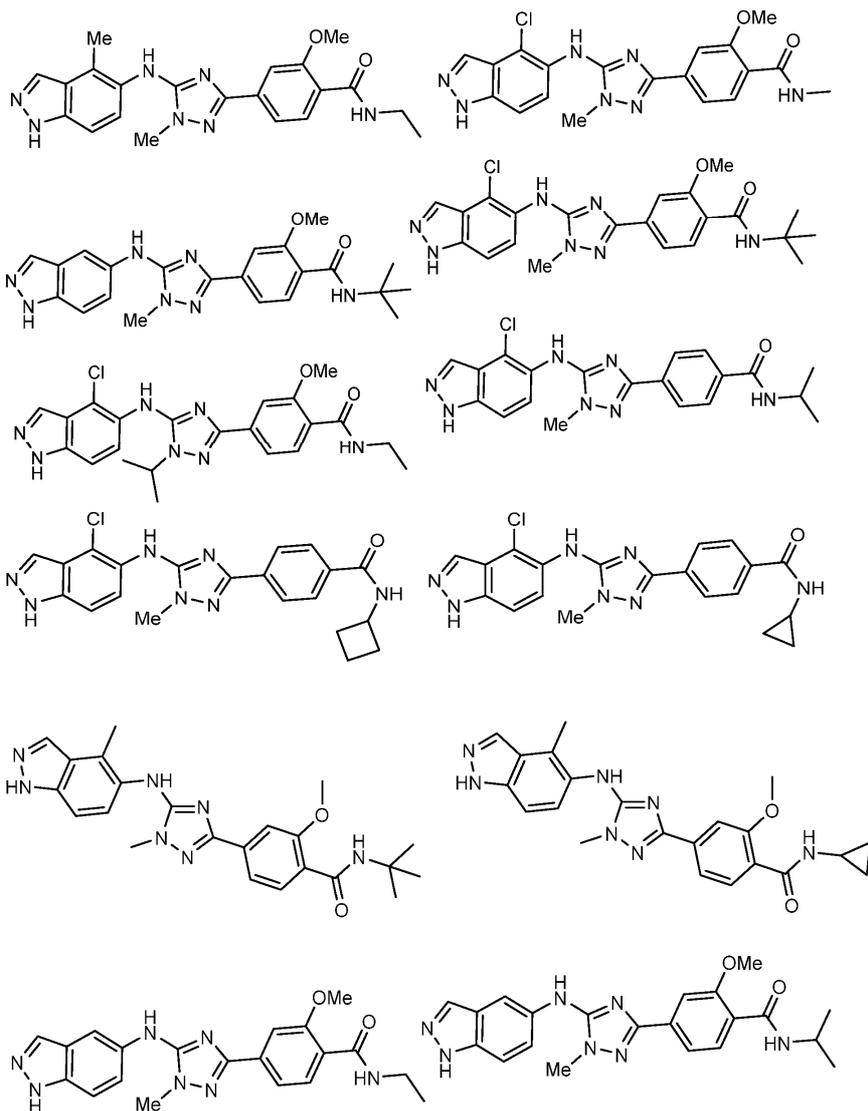


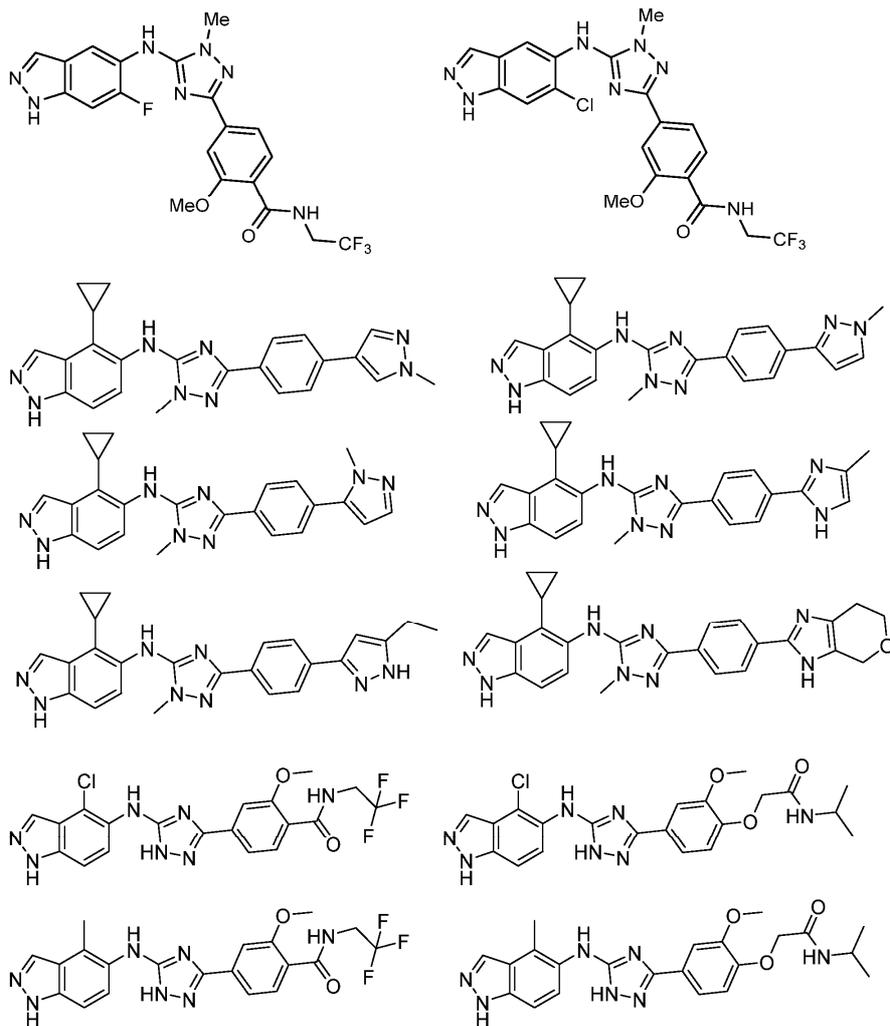






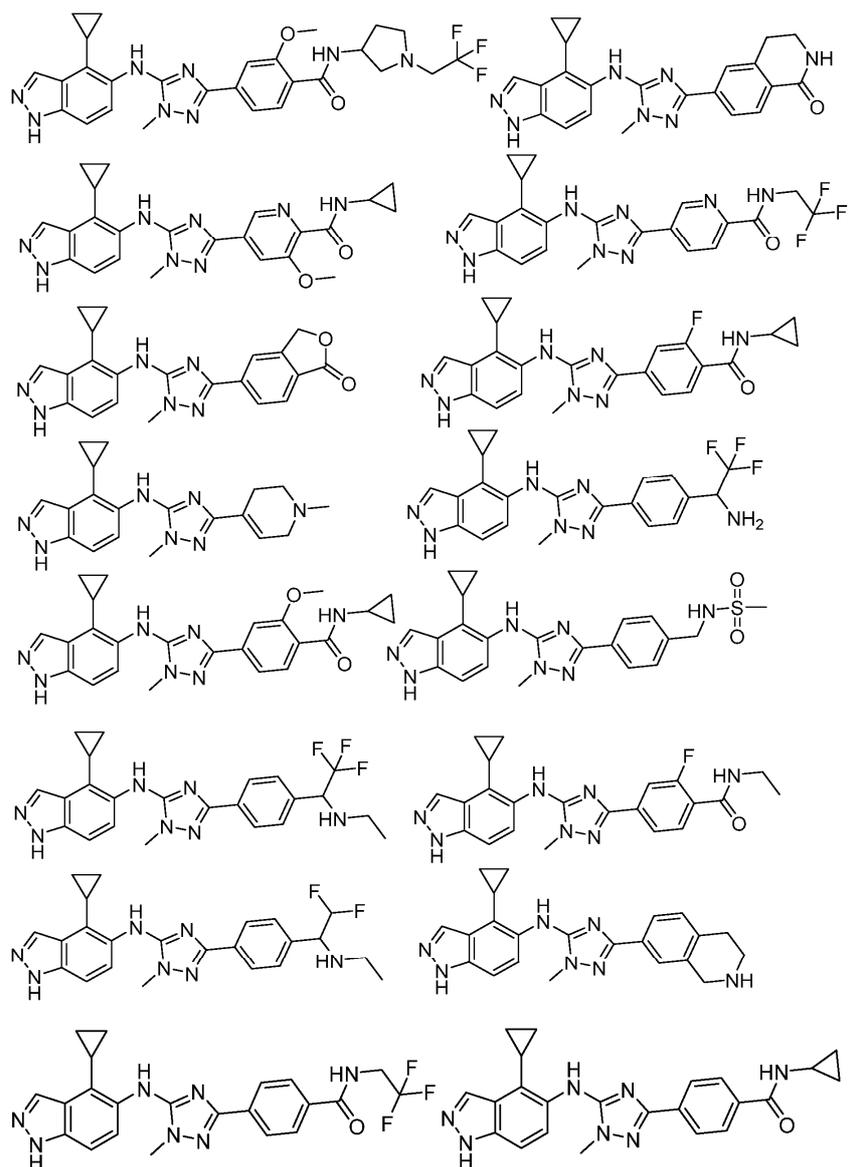


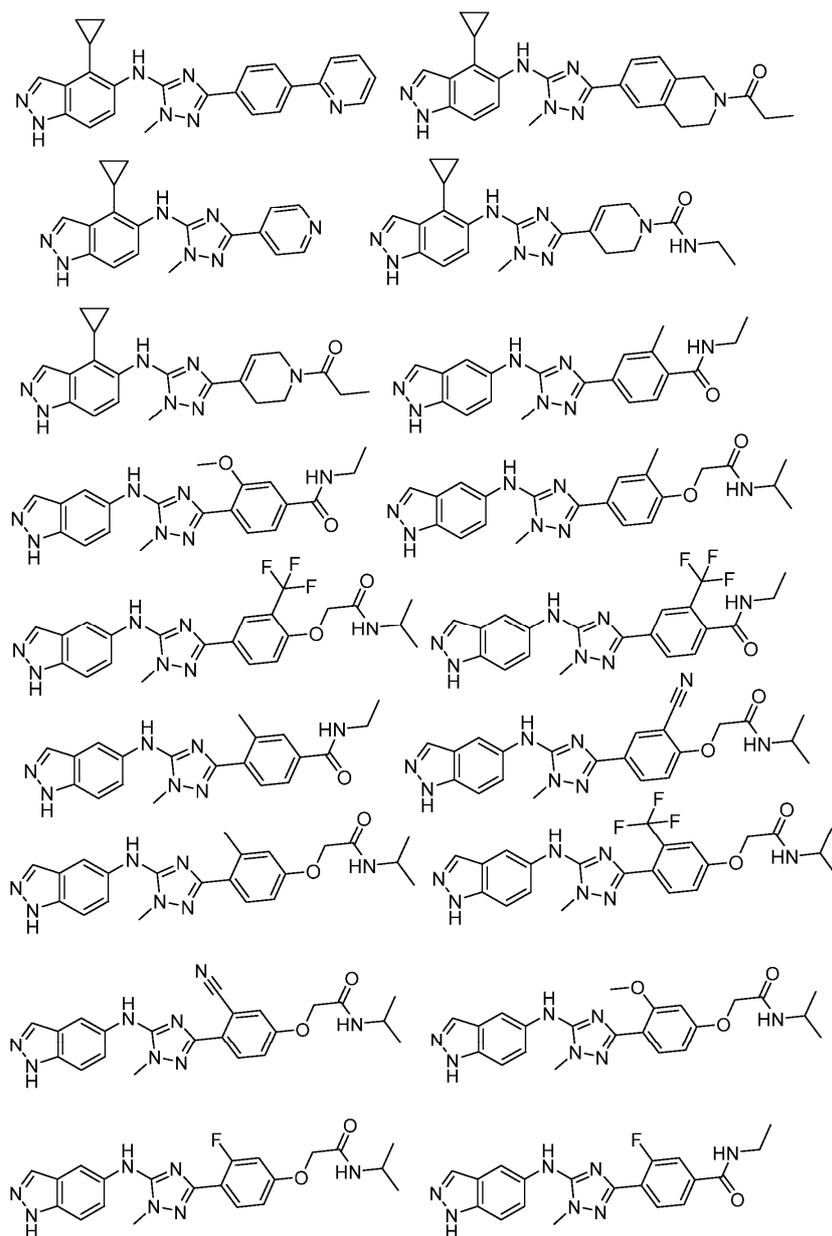


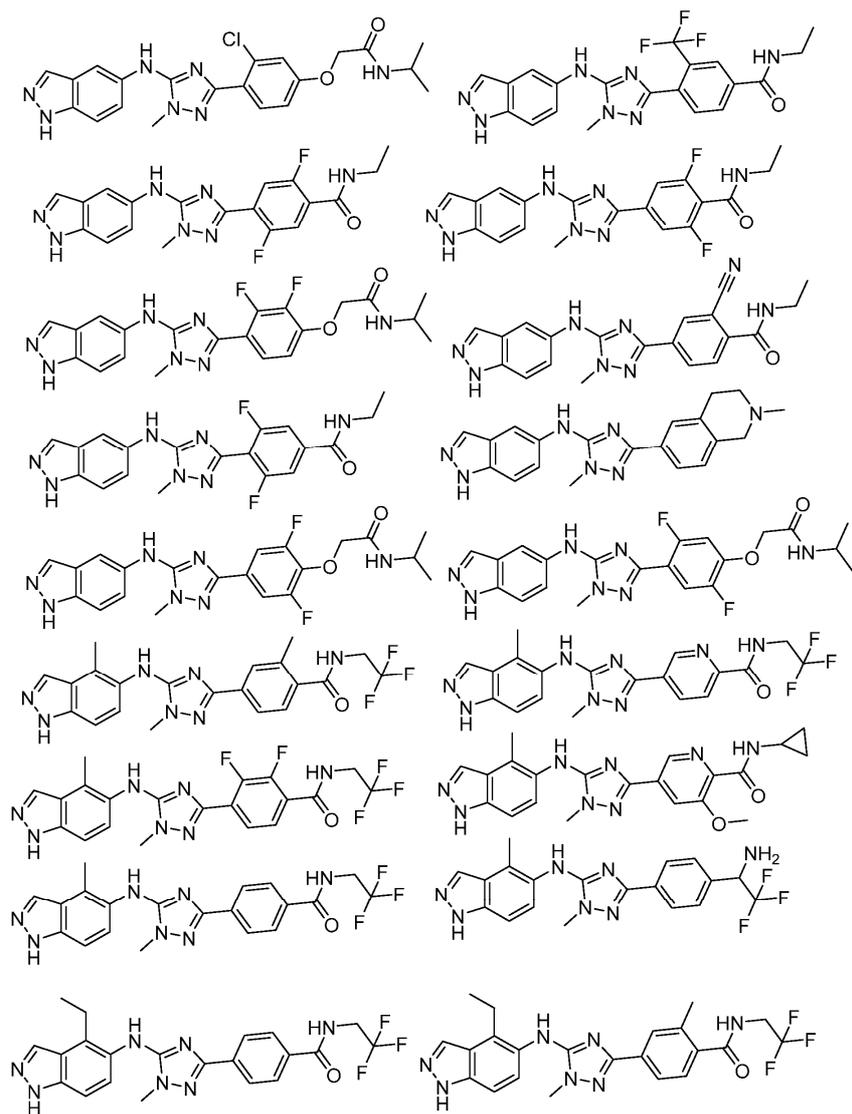


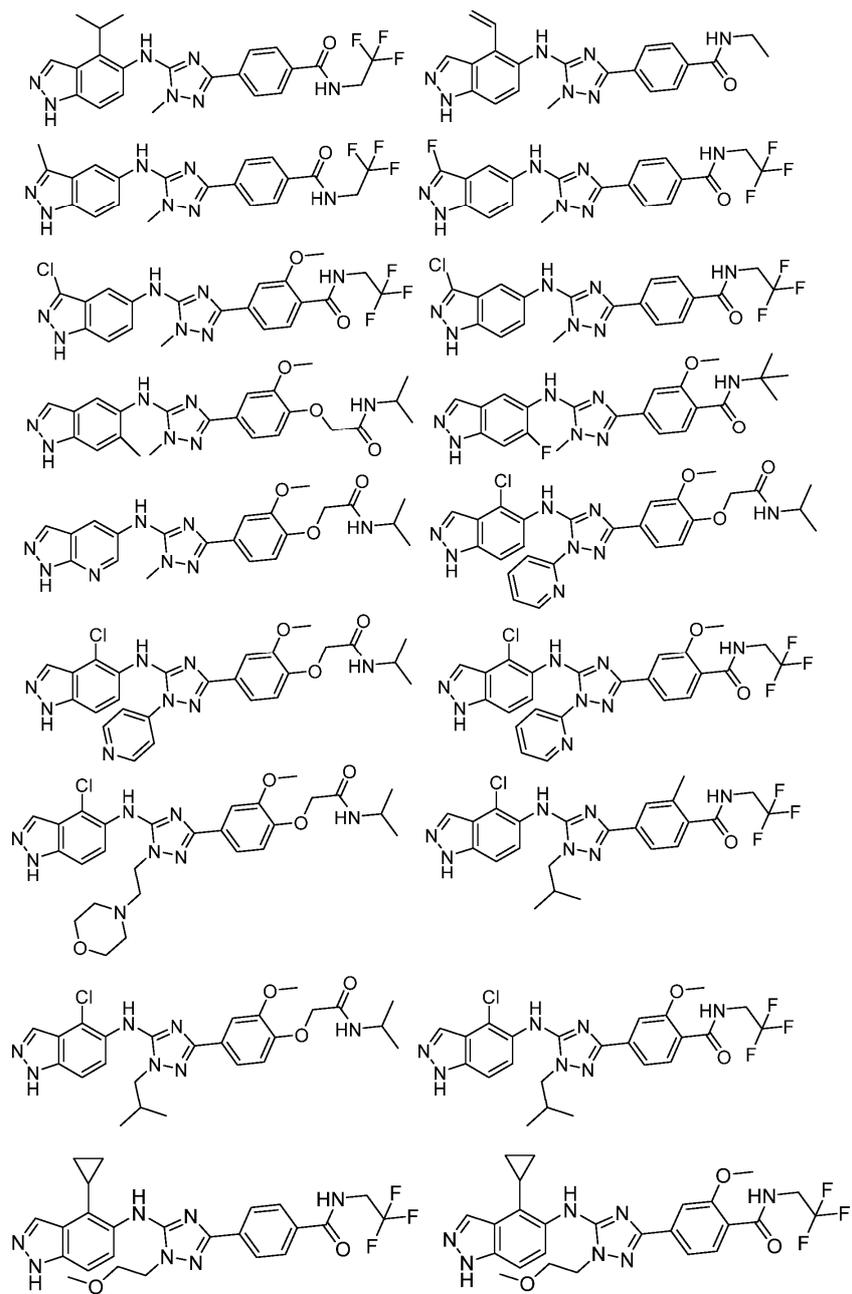


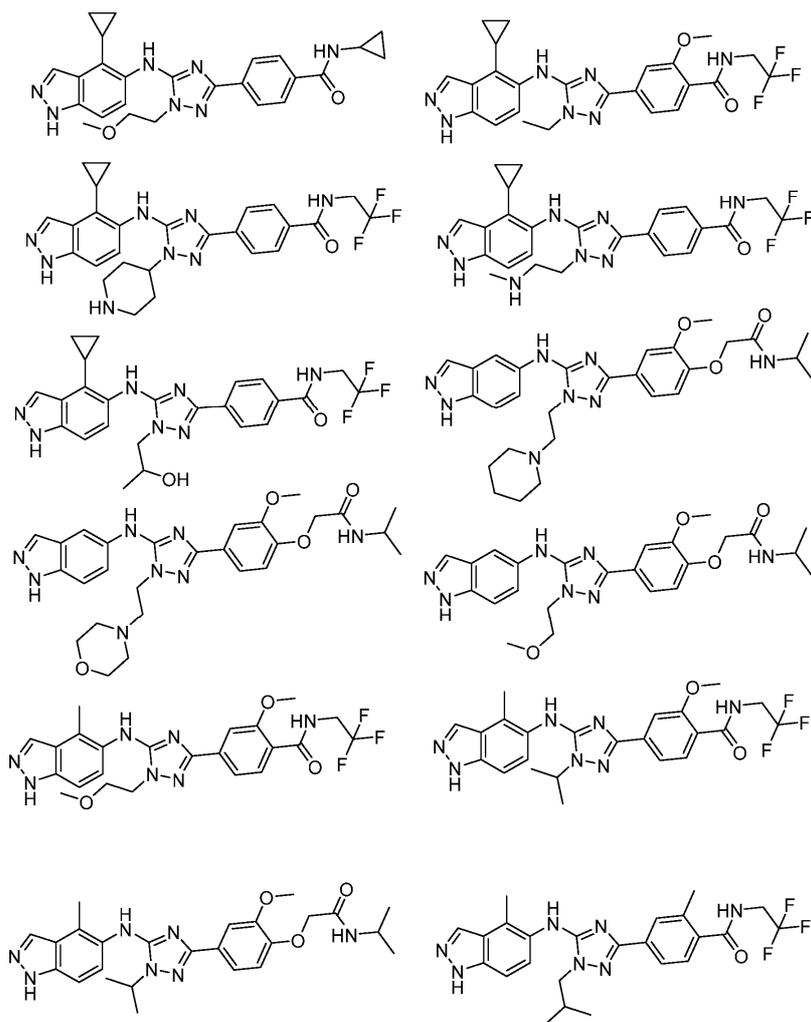


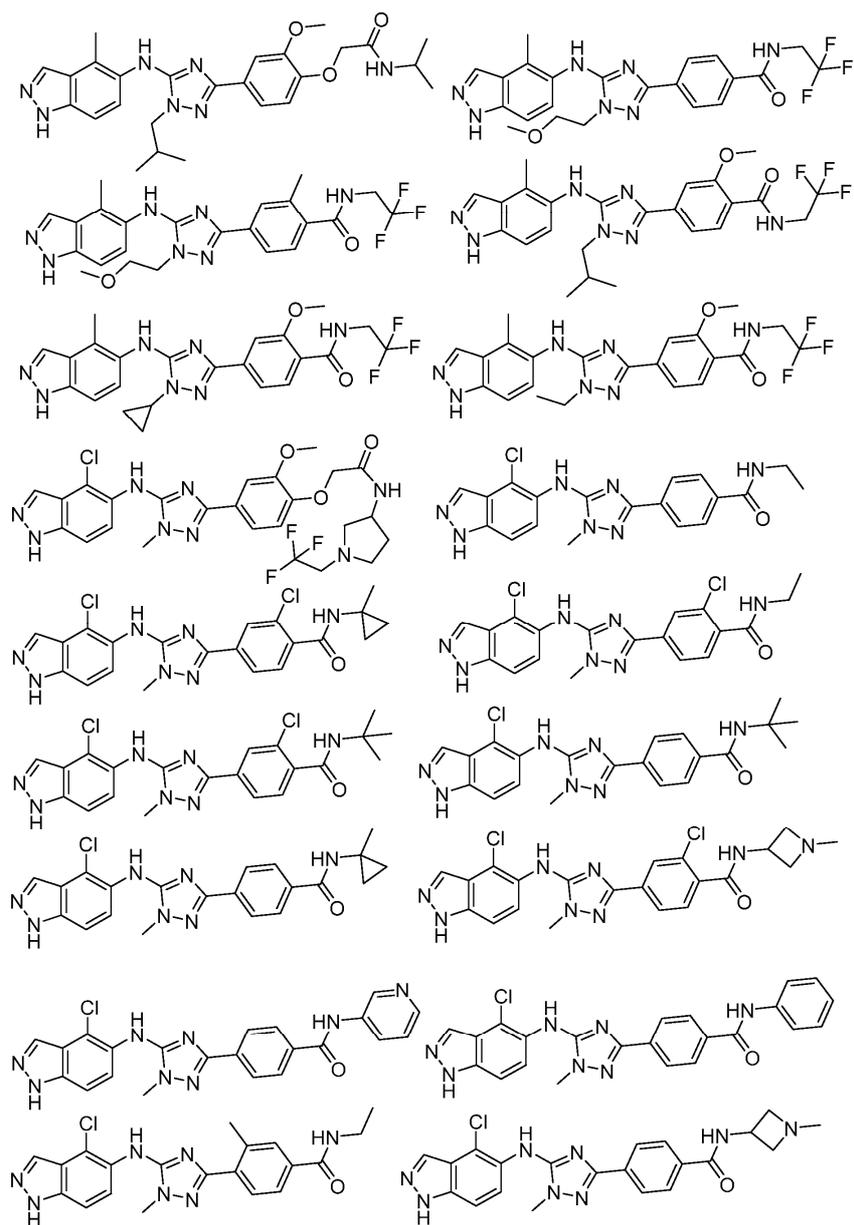


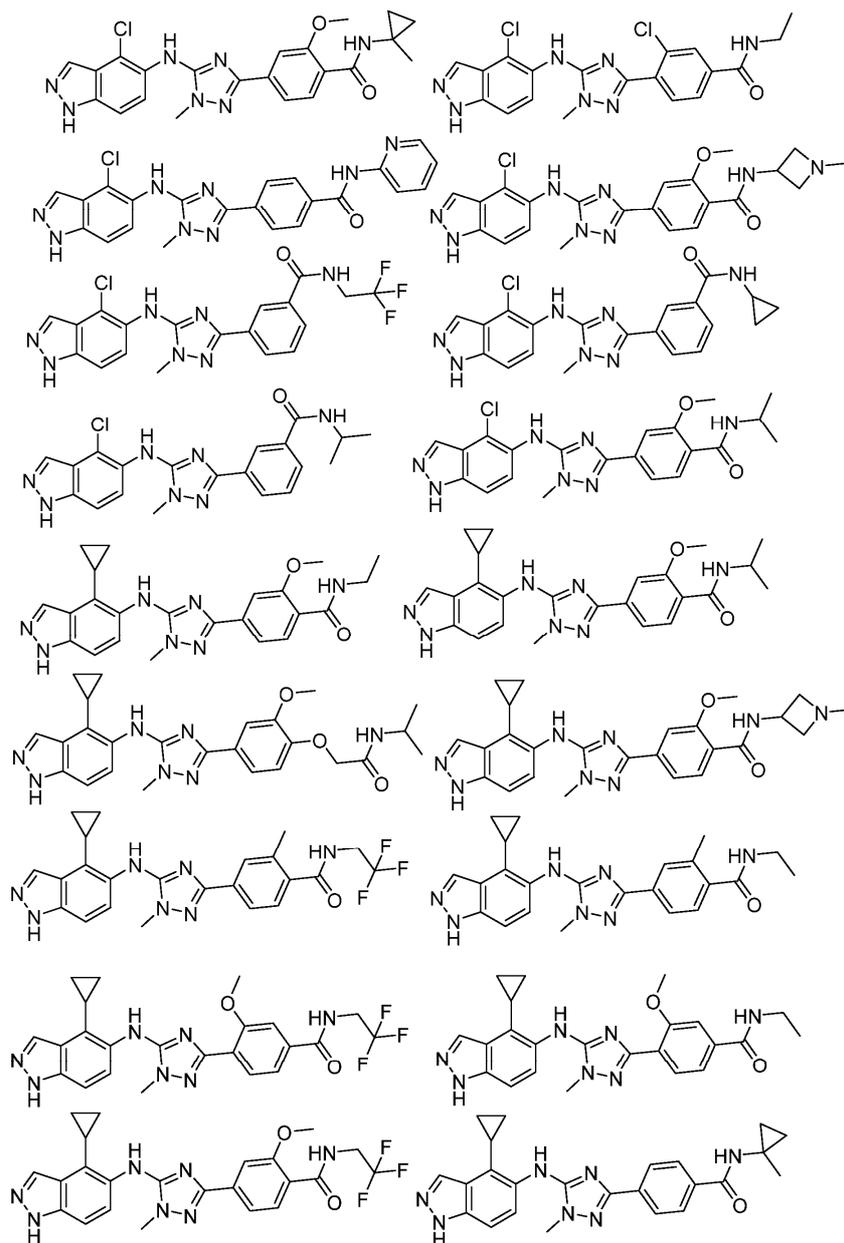


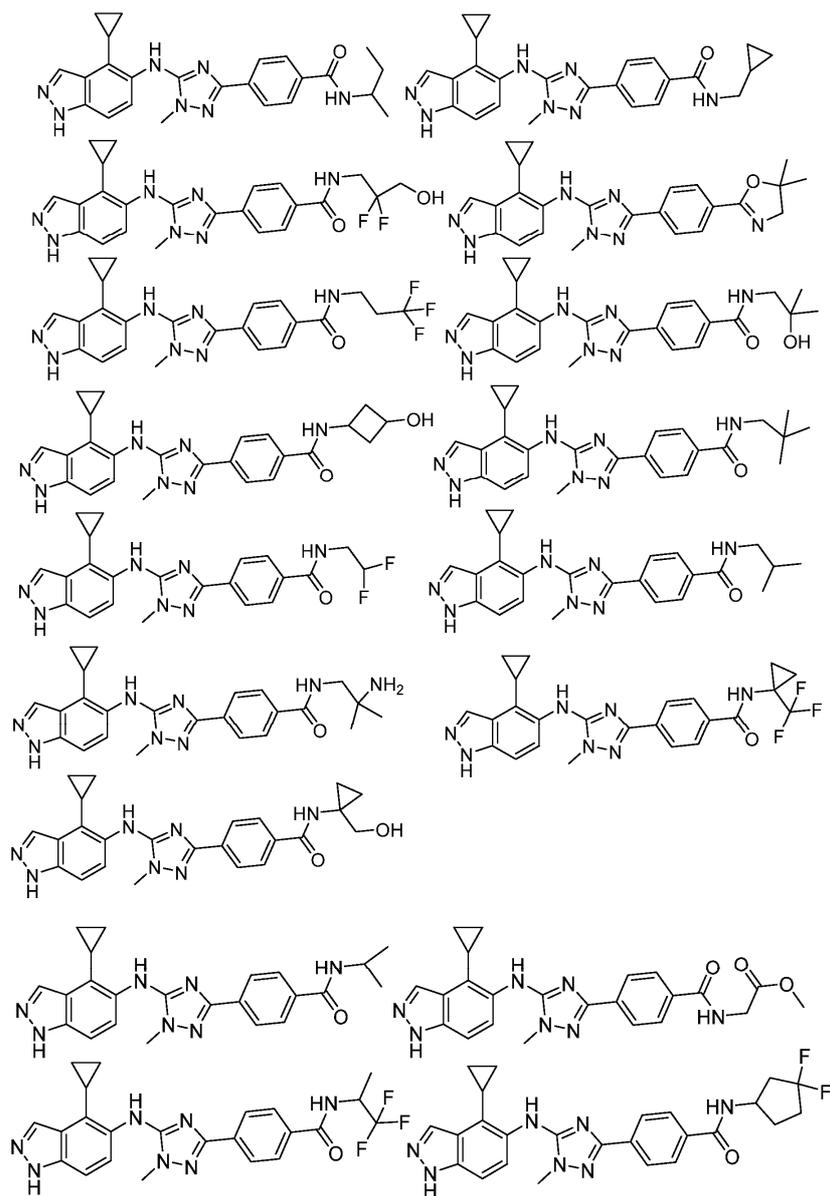


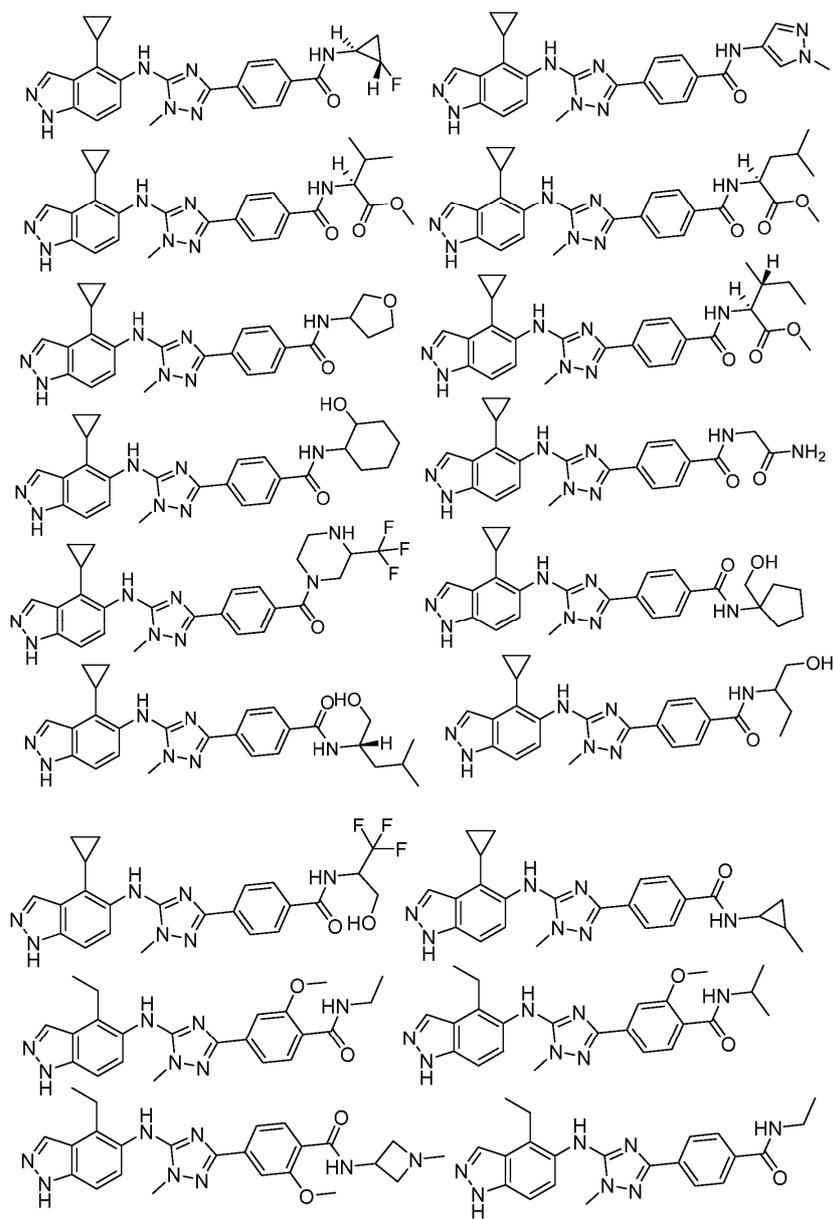


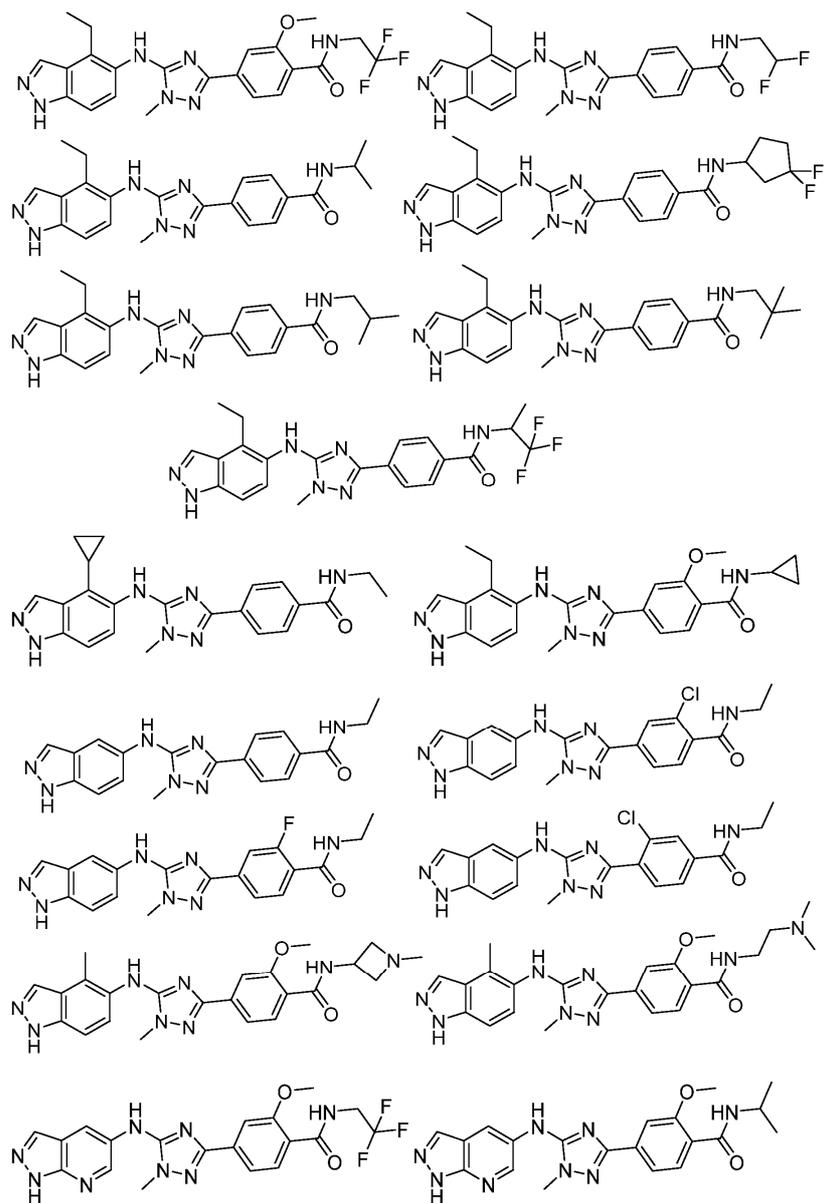


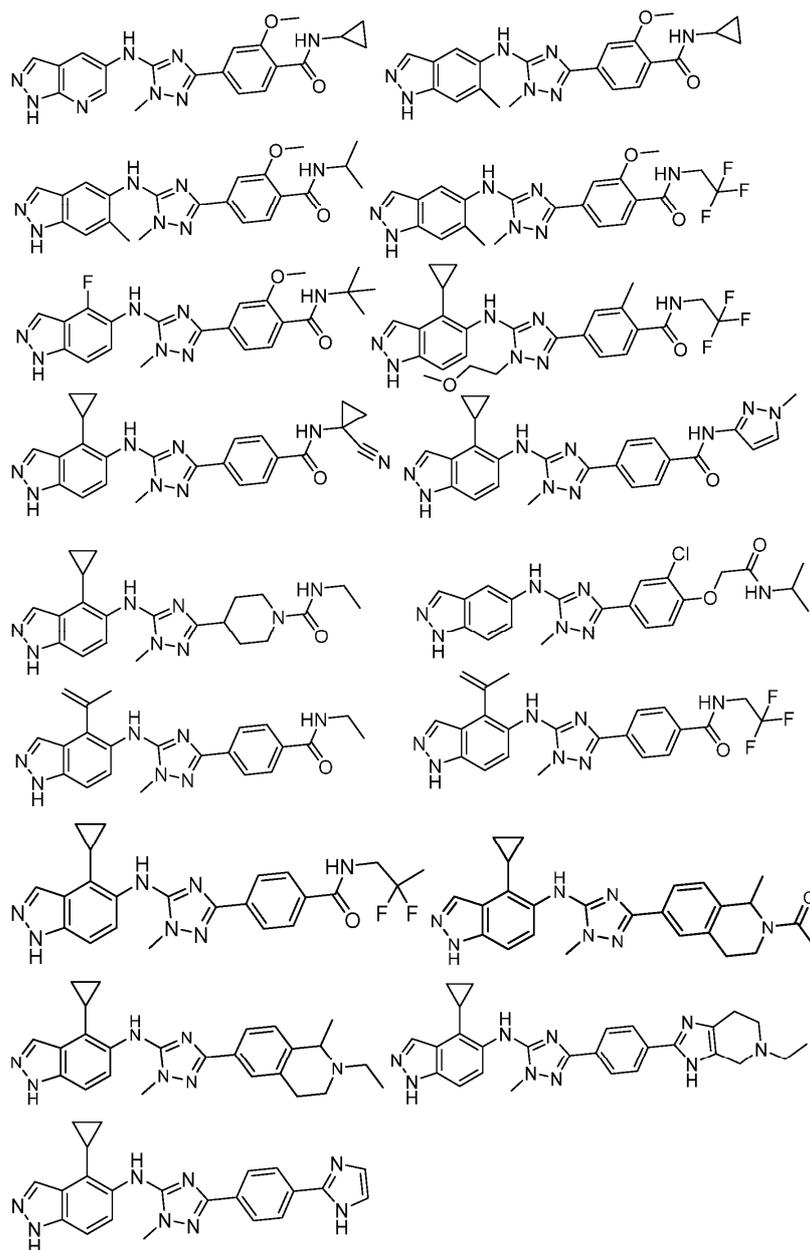


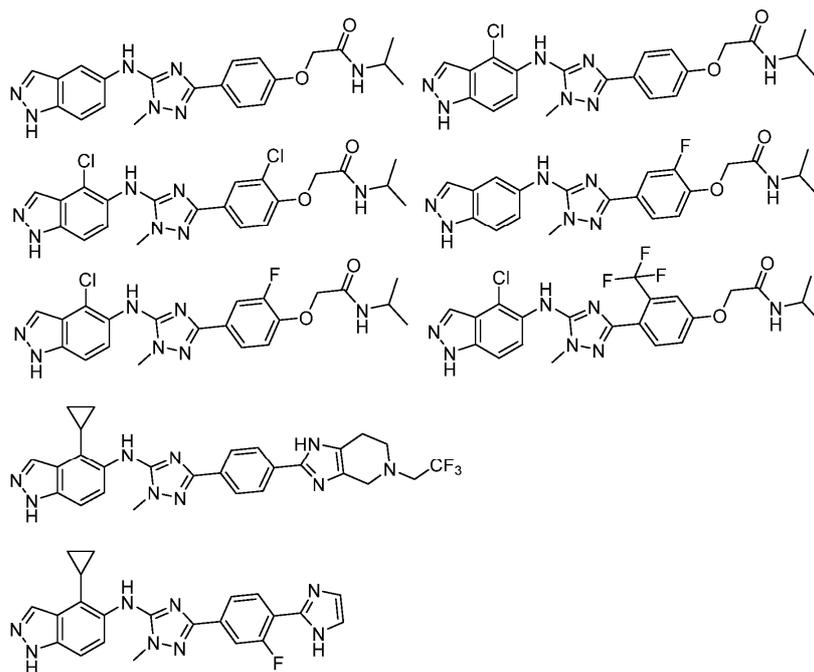












21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-20 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, содержащая дополнительный фармацевтически активный агент.

23. Применение соединения по любому из пп.1-20 для лечения состояния, которое поддается лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2.

24. Применение по п.23, где состояние представляет собой состояние, выбранное из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

25. Применение по пп.23, 24, где состояние, поддающееся лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, выбрано из саркоидоза, склероза, первичного билиарного склероза, склерозирующего холангита, дерматита, атопического дерматита, болезни Стилла, хронической обструктивной болезни легких, болезни Гийена-Барре, болезни Грейвса, болезни Аддисона, феномена Рейно или аутоиммунного гепатита, артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, дегенеративного артрита, ревматической полимиалгии, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания суставов, системной красной волчанки, полимиозита и фибромиалгии, типов артрита, включающих тендинит ахиллова сухожилия, ахондроплазию, акромегалическую артропатию, адгезивный капсулит, болезнь Стилла, развившуюся у взрослых, анзеринный бурсит, аваскулярный некроз, синдром Бехчета, биципитальный тендинит, болезнь Блаунта, бруцеллярный спондилит, бурсит, пяточный бурсит, болезнь отложения кристаллов кальция пиррофосфата дигидрата (CPPD), болезнь отложения кристаллов, синдром Каплана, синдром запястного канала, хондрокальциноз, хондромалицию надколенника, хронический синовит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром Чарга-Стросса, синдром Когана, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, костостернальный синдром, синдром CREST, криоглобулинемию, дегенеративное заболевание сустава, дерматомиозит, диабетический пальцевый склероз, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз (DISH), дисцит, дискоидную красную волчанку, синдром лекарственной волчанки, мышечную дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпоитрена, синдром Элерса-Данлоса, энтеропатический артрит, эпикондилит, эрозивно-воспалительный остеоартрит, обусловленный физической нагрузкой компартмент-синдром, болезнь Фабри, семейную средиземноморскую лихорадку, липогранулематоз Фарбера, синдром Фелти, пятую болезнь, плоскостопие, синовит, вызванный инородным телом, болезнь Фрейберга, грибковый артрит, болезнь Гоше, гигантоклеточный артериит, гонококковый артрит, синдром Гудпасчера, гранулематозный артериит, гемартроз, гемохроматоз, пурпuru Геноха-Шенлейна, поверхностный антиген вируса гепатита В, дисплазию тазобедренного сустава, синдром Херлера, синдром гипермобильности, лейкоцитокластический васкулит, гипертрофическую остеоартропатию, иммунокомплексную болезнь, синдром соударения, артропатию Жакку, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Kawasaki, болезнь Кинбека, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, синдром Леша-Нихана, линейную склеродермию, липоидный дерматоартрит, синдром Лефгрена, болезнь Лайма, злокачественную синовиому, синдром Марфана, синдром медиопателлярной складки, метастатический карциноматозный артрит, смешанное заболевание соединительных тканей

(MCTD), смешанную криоглобулинемию, мукополисахаридоз, множественный ретикулогистиоцитоз, множественную эпифизарную дисплазию, микоплазменный артрит, миофасциальный болевой синдром, волчанку новорожденных, нейропатическую артропатию, узловой панникулит, охроноз, локтевой бурсит, болезнь Осгуда-Шлаттера, остеоартрит, остеохондроматоз, несовершенный остеогенез, остеомаляцию, остеомиелит, остеонекроз, остеопороз, перекрестный синдром, пахидермопериостоз, болезнь Педжета кости, палиндромный ревматизм, синдром боли надколенно-бедренного сустава, синдром Пеллегрини-Штида, пигментный виллонодулярный синовит, синдром грушевидной мышцы, подошвенный фасциит, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, кисты подколенной ямки, тендинит задней большеберцовой кости, болезнь Потта, препателлярный бурсит, инфекцию протезированного сустава, эластическую псевдоксантому, псориазический артрит, синдром Рейно, реактивный артрит/синдром Рейтера, синдром рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующий полихондрит, задний пяточный бурсит, ревматическую лихорадку, ревматоидный васкулит, тендинит ротаторной манжеты плеча, сакроилеит, остеомиелит, вызванный сальмонеллой, саркоидоз, свинцовую подагру, остеохондроз Шейермана, склеродермию, септический артрит, серонегативный артрит, артрит, вызванный шигеллой, синдром "плечо-кость", серповидно-клеточную артропатию, синдром Шегрена, эпифизолиз головки бедренной кости, спинальный стеноз, спондилолиз, стафилококковый артрит, синдром Стиклера, подострую кожную волчанку, синдром Свита, хорею Сиденхема, сифилитический артрит, системную красную волчанку (SLE), артериит Такаясу, синдром тарзального канала, локоть теннисиста, синдром Титце, транзиторный остеопороз, травматический артрит, вертлужный бурсит, туберкулезный артрит, артрит при язвенном колите, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (UCTS), уртикарный васкулит, вирусный артрит, гранулематоз Вегенера, болезнь Уиппла, болезнь Вильсона, иерсиниозный артрит и состояния, включающие васкуляризацию и/или воспаление, включая атеросклероз, ревматоидный артрит (RA), гемангиомы, ангиофибромы и псориаз, ангиогенных заболеваний, включая ретинопатию недоношенных (ретролентальная фиброплазия), отторжение роговичного трансплантата, неоваскуляризацию роговицы, связанную с осложнениями рефракционной хирургии, неоваскуляризацию роговицы, связанную с птеригиумом и рецидивирующим птеригиумом, язвенную болезнь роговицы и неспецифическое заболевание глазной поверхности, инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, миастению гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный билиарный цирроз, острый панкреатит, отторжение трансплантата, аллергическое воспаление, контактный дерматит и реакции гиперчувствительности замедленного типа, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартроз, нарушения когнитивных функций, вызванные воспалением нейронов, синдром Ослера-Вебера, ретенноз и грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, включая цитомегаловирусные инфекции.

26. Применение соединения по любому из пп.1-20 для лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

27. Способ лечения состояния, которое поддается лечению путем ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, где способ включает введение терапевтического количества соединения по любому из пп.1-20 пациенту, нуждающемуся в этом.

28. Способ лечения состояния, где состояние выбрано из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака, где способ включает введение терапевтического количества соединения по любому из пп.1-20 пациенту, нуждающемуся в этом.

29. Применение соединения по любому из пп.1-20 для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, аутоиммунных, воспалительно-фиброзных состояний, воспалительных состояний, расстройств центральной нервной системы или рака.

